

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192163** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2021.11.03

(51) Int. Cl. *A61K 31/498* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.02.11

(54) **ЛЕЧЕНИЕ РАКА**

(31) 19156806.2; 19176575.9

(32) 2019.02.12; 2019.05.24

(33) EP

(86) PCT/EP2020/053490

(87) WO 2020/165181 2020.08.20

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:

**О'Хейган Энн Элизабет (US), Де
Порр Петер Мари З. (BE), Авадхани
Анджали Нарайан (US)**

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

(57) В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения рака с помощью эрдафитиниба у пациентов с высоким риском.

A1

202192163

202192163

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-569854EA/042

ЛЕЧЕНИЕ РАКА

В настоящем изобретении предусмотрено лечение рака с помощью эрдафитиниба с высоким потенциалом ответа с ограничением при этом потенциальных видов токсичности, таких как, например, виды токсичности в отношении ногтей.

В настоящем изобретении предусмотрено лечение рака с помощью эрдафитиниба, которое обеспечивает максимальное воздействие эрдафитиниба с ограничением при этом потенциальных видов токсичности.

В настоящем изобретении предусмотрено лечение рака с помощью эрдафитиниба с высокой частотой объективного ответа, в частности с частотой объективного ответа, составляющей по меньшей мере 40%, в частности с частотой объективного ответа, составляющей по меньшей мере 40% у пациентов с раком, которые ранее не получали химиотерапию, с частотой объективного ответа, составляющей по меньшей мере 40% у пациентов с раком, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после одной предшествующей линии химиотерапии, с частотой объективного ответа, составляющей по меньшей мере 40% у пациентов с раком, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после двух или более предшествующих линий химиотерапии.

В настоящем изобретении предусмотрено лечение рака с помощью эрдафитиниба с коротким временем до развития ответа, в частности с медианным временем до развития ответа, составляющим менее 2 месяцев.

В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения рака с помощью эрдафитиниба у пациентов с высоким риском, в частности у пациентов с высоким риском с уротелиальной карциномой на поздней стадии.

Описание фигур

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

На фигуре 2 представлена каскадная диаграмма максимального процентного снижения относительно исходного уровня суммы диаметров целевых очагов поражения у пациентов, получавших лечение согласно схеме приема 8 мг эрдафитиниба непрерывно (схеме 3 в исследовании фазы 2 (фиг. 1)). М - мутация FGFR; Т - транслокация FGFR.

Подробное описание изобретения

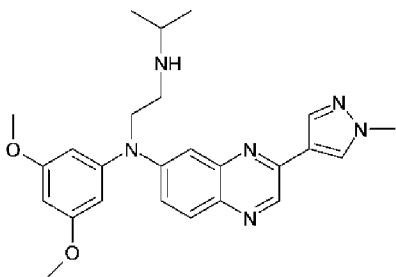
В настоящем изобретении предусмотрено лечение рака с помощью эрдафитиниба, которое обеспечивает максимальное воздействие эрдафитиниба уже в рамках первого цикла лечения (установленного, например, как первые 28 дней лечения или первый 21 день лечения, в частности при ежедневном непрерывном введении доз), а также в течение последующих циклов лечения (установленных, например, как 28 дней/цикл или 21

день/цикл, в частности при ежедневном непрерывном введении доз) с ограничением при этом потенциальных видов токсичности.

В настоящем изобретении предусмотрено лечение рака с помощью эрдафитиниба, которое обеспечивает максимальное воздействие эрдафитиниба и у субъекта, нуждающегося в приеме эрдафитиниба, приводит к быстрому достижению целевого диапазона уровней фосфатов в сыворотке крови, в частности диапазона от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или диапазона от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, с сохранением контроля видов токсичности, обусловленных фосфатами.

Эрдафитиниб или N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин представляет собой панспецифичный ингибитор рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR 1, 2, 3, 4) с тирозинкиназной активностью.

Химическая структура эрдафитиниба является следующей:



Уровни фосфатов в сыворотке крови могут представлять целевой фармакодинамический маркер, указывающий на связывание эрдафитиниба с мишенью, представляющей собой FGFR. Уровни фосфатов в сыворотке крови, вероятно, увеличиваются при связывании с мишенью. Однако уровни фосфатов в сыворотке крови необходимо отслеживать для минимизации, или избегания, или контроля острой и длительной гиперфосфатемии.

Было обнаружено, что более высокая доля пациентов отвечает на лечение с помощью эрдафитиниба, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $\geq 5,5$ мг/дл.

В одном варианте осуществления доля пациентов, демонстрирующая частоту объективного ответа, составляет в зависимости от типа рака по меньшей мере 15%, или 20%, или 25%, или 30%, или 35%, или 40%, или 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или более 65%.

В одном варианте осуществления воздействие эрдафитиниба является таким, что оно обеспечивает частоту объективного ответа, которая в зависимости от типа рака составляет по меньшей мере 15%, или 20%, или 25%, или 30%, или 35%, или 40%, или 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или более 65%.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови пациента с раком составляют $\geq 5,5$ мг/дл, в частности находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, при воздействии эрдафитиниба, обеспечивающем частоту объективного ответа, которая в зависимости от типа рака составляет по меньшей мере 15%, или 20%, или 25%,

или 30%, или 35%, или 40%, или 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или более 65%.

В одном варианте осуществления способы лечения рака, описанные в данном документе, или пути применения для изготовления лекарственного препарата для лечения рака, описанные в данном документе, или эрдафитиниб для применения при лечении рака, описанный в данном документе, обеспечивают частоту объективного ответа, составляющую по меньшей мере 15%, или 20%, или 25%, или 30%, или 35%, или 40%, или 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или более 65%.

В одном варианте осуществления способы лечения рака, описанные в данном документе, или пути применения для изготовления лекарственного препарата для лечения рака, описанные в данном документе, или эрдафитиниб для применения при лечении рака, описанный в данном документе, где рак представляет собой уротелиальный рак, метастатический или хирургически неоперабельный уротелиальный рак, в частности уротелиальный рак, метастатический или хирургически неоперабельный уротелиальный рак с выбранными генетическими изменениями FGFR, обеспечивают частоту объективного ответа, составляющую по меньшей мере 40%, в частности составляющую приблизительно 40%, составляющую приблизительно 41%, составляющую приблизительно 42%, составляющую приблизительно 43%, составляющую приблизительно 44%, составляющую приблизительно 45%, составляющую приблизительно 46%, составляющую приблизительно 47%, составляющую приблизительно 48%, составляющую приблизительно 49%, составляющую приблизительно 50%. В частности, частота объективного ответа находится в диапазоне от 40% до 50%, или в диапазоне от 40% до 45%, или в диапазоне от 42% до 45%.

В одном варианте осуществления у пациентов с уротелиальным раком, метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком, в частности уротелиальным раком, метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком с выбранными генетическими изменениями FGFR, частота объективного ответа при воздействии эрдафитиниба согласно схемам введения доз, раскрытым в данном документе, составляет по меньшей мере 40%, в частности составляет приблизительно 40%, составляет приблизительно 41%, составляет приблизительно 42%, составляет приблизительно 43%, составляет приблизительно 44%, составляет приблизительно 45%, составляет приблизительно 46%, составляет приблизительно 47%, составляет приблизительно 48%, составляет приблизительно 49%, составляет приблизительно 50%. В частности, частота объективного ответа находится в диапазоне от 40% до 50%, или в диапазоне от 40% до 45%, или в диапазоне от 42% до 45%.

В одном варианте осуществления способы лечения рака, описанные в данном документе, или пути применения для изготовления лекарственного препарата для лечения рака, описанные в данном документе, или эрдафитиниб для применения при лечении рака, описанный в данном документе, обеспечивают медианную продолжительность ответа, составляющую по меньшей мере 4 месяца, или по меньшей мере 5 месяцев, или по меньшей мере 6 месяцев, или по меньшей мере 7 месяцев.

В одном варианте осуществления способы лечения рака, описанные в данном документе, или пути применения для изготовления лекарственного препарата для лечения рака, описанные в данном документе, или эрдафитиниб для применения при лечении рака, описанный в данном документе, где рак представляет собой уротелиальный рак, метастатический или хирургически неоперабельный уротелиальный рак, в частности уротелиальный рак, метастатический или хирургически неоперабельный уротелиальный рак с выбранными генетическими изменениями FGFR, обеспечивают медианную продолжительность ответа, составляющую по меньшей мере 4 месяца, или по меньшей мере 5 месяцев, или по меньшей мере 6 месяцев, или по меньшей мере 7 месяцев, или составляющую приблизительно 4 месяца, или приблизительно 5 месяцев, или приблизительно 6 месяцев, или приблизительно 7 месяцев. В частности, медианная продолжительность ответа находится в диапазоне от 4 месяцев до 7 месяцев.

В одном варианте осуществления у пациентов с уротелиальным раком, метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком, в частности уротелиальным раком, метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком с выбранными генетическими изменениями FGFR, медианная продолжительность ответа при воздействии эрдафитиниба согласно схемам введения доз, раскрытым в данном документе, составляет по меньшей мере 4 месяца, или по меньшей мере 5 месяцев, или по меньшей мере 6 месяцев, или по меньшей мере 7 месяцев, или составляет приблизительно 4 месяца, или приблизительно 5 месяцев, или приблизительно 6 месяцев, или приблизительно 7 месяцев. В частности, медианная продолжительность ответа находится в диапазоне от 4 месяцев до 7 месяцев.

В одном варианте осуществления способы лечения рака, описанные в данном документе, или пути применения для изготовления лекарственного препарата для лечения рака, описанные в данном документе, или эрдафитиниб для применения при лечении рака, описанный в данном документе, обеспечивают медианную выживаемость без прогрессирования, составляющую по меньшей мере 4 месяца, или по меньшей мере 5 месяцев, или по меньшей мере 6 месяцев, или по меньшей мере 7 месяцев.

В одном варианте осуществления способы лечения рака, описанные в данном документе, или пути применения для изготовления лекарственного препарата для лечения рака, описанные в данном документе, или эрдафитиниб для применения при лечении рака, описанный в данном документе, где рак представляет собой уротелиальный рак, метастатический или хирургически неоперабельный уротелиальный рак, в частности уротелиальный рак, метастатический или хирургически неоперабельный уротелиальный рак с выбранными генетическими изменениями FGFR, обеспечивают медианную выживаемость без прогрессирования, составляющую по меньшей мере 4 месяца, или по меньшей мере 5 месяцев, или по меньшей мере 6 месяцев, или по меньшей мере 7 месяцев, или приблизительно 4 месяца, или приблизительно 5 месяцев, или приблизительно 6 месяцев, или приблизительно 7 месяцев. В частности, медианная выживаемость без прогрессирования находится в диапазоне от 4 месяцев до 7 месяцев.

В одном варианте осуществления у пациентов с уротелиальным раком, метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком, в частности уротелиальным раком, метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком с выбранными генетическими изменениями FGFR, медианная выживаемость без прогрессирования при воздействии эрдафитиниба согласно схемам введения доз, раскрытым в данном документе, составляет по меньшей мере 4 месяца, или по меньшей мере 5 месяцев, или по меньшей мере 6 месяцев, или по меньшей мере 7 месяцев, или составляет приблизительно 4 месяца, или приблизительно 5 месяцев, или приблизительно 6 месяцев, или приблизительно 7 месяцев. В частности, медианная выживаемость без прогрессирования находится в диапазоне от 4 месяцев до 7 месяцев.

Медианное время до развития ответа для способов лечения рака, описанных в данном документе, или путей применения для изготовления лекарственного препарата для лечения рака, описанных в данном документе, или эрдафитиниба для применения при лечении рака, описанного в данном документе, является очень коротким. В одном варианте осуществления медианное время до развития ответа составляет менее 2 месяцев, в частности менее 1,5 месяца, в частности составляет около 1,4 месяца.

В одном варианте осуществления способы лечения рака, описанные в данном документе, или пути применения для изготовления лекарственного препарата для лечения рака, описанные в данном документе, или эрдафитиниб для применения при лечении рака, описанный в данном документе, где рак представляет собой уротелиальный рак, метастатический или хирургически неоперабельный уротелиальный рак, в частности уротелиальный рак, метастатический или хирургически неоперабельный уротелиальный рак с выбранными генетическими изменениями FGFR, обеспечивают медианное время до развития ответа, составляющее менее 2 месяцев, в частности менее 1,5 месяца, в частности составляет около 1,4 месяца.

В одном варианте осуществления у пациентов с уротелиальным раком, метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком, в частности уротелиальным раком, метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком с выбранными генетическими изменениями FGFR, медианное время до развития ответа при воздействии эрдафитиниба согласно схемам введения доз, раскрытым в данном документе, составляет менее 2 месяцев, в частности менее 1,5 месяца, в частности составляет около 1,4 месяца.

Неожиданно было обнаружено, что ответ на виды лечения рака, описанные в данном документе, в частности на лечение уротелиального рака, метастатического или хирургически неоперабельного уротелиального рака, в частности уротелиального рака, метастатического или хирургически неоперабельного уротелиального рака с выбранными генетическими изменениями FGFR, не зависит от количества предшествующих линий лечения, полученных пациентом, например, пациентом, который ранее не получал химиотерапию, в частности пациентом, который ранее не получал химиотерапию и которому не подходит цисплатин, пациентом, у которого наблюдалось прогрессирование

заболевания после одной предшествующей линии химиотерапии, или пациентом, у которого наблюдалось прогрессирование заболевания после двух или более предшествующих линий химиотерапии. В одном варианте осуществления ответ на лечение является сходным у пациентов с различным количеством полученных предшествующих линий химиотерапии, например, у пациента, который ранее не получал химиотерапию, в частности у пациента, который ранее не получал химиотерапию и которому не подходит цисплатин, пациента, у которого наблюдалось прогрессирование заболевания после одной предшествующей линии химиотерапии, или пациента, у которого наблюдалось прогрессирование заболевания после двух или более предшествующих линий химиотерапии. В одном варианте осуществления ответ на виды лечения рака у пациентов, получавших предшествующие линии химиотерапии, например, у пациента, у которого наблюдалось прогрессирование заболевания после одной предшествующей линии химиотерапии, или пациента, у которого наблюдалось прогрессирование заболевания после двух или более предшествующих линий химиотерапии, не является худшим, чем у пациентов, которые ранее не получали химиотерапию.

Было обнаружено, что уровни фосфатов в сыворотке крови, составляющие ≥ 7 мг/дл, в частности > 9 мг/дл, могут обуславливать временное прерывание лечения с помощью эрдафитиниба или коррекцию дозы эрдафитиниба (уменьшение дозы).

В одном варианте осуществления временное прерывание приема эрдафитиниба представляет собой прерывание введения эрдафитиниба до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови вновь не будут составлять $< 5,5$ мг/дл.

В одном варианте осуществления временное прерывание приема эрдафитиниба представляет собой прерывание введения эрдафитиниба до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови вновь не будут составлять < 7 мг/дл.

Было обнаружено, что эффективное и безопасное лечение с помощью эрдафитиниба представляет собой введение эрдафитиниба в терапевтически эффективной дозе, так чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл.

Уровни фосфатов в сыворотке крови можно измерить с помощью коммерчески доступных наборов, таких как, например, набор для анализа фосфатов (колориметрического) ab65622 (Abscam).

Было обнаружено, что при приеме дозы 8 мг эрдафитиниба ежедневно, предпочтительно один раз в день, в непрерывном режиме (каждый день, без прерывания лечения, без дробного введения, если в контексте не указано иное) потенциал у субъекта, нуждающегося во введении эрдафитиниба, в частности пациента с раком, в отношении достижения или выхода за пределы уровней фосфатов в сыворотке крови, составляющих 5,5 мг/дл, увеличивается с минимизацией при этом необходимости в прерывании лечения или снижении дозы вследствие потенциальных нежелательных явлений, связанных с лекарственным средством.

Было обнаружено, что при приеме дозы 8 мг эрдафитиниба ежедневно, предпочтительно один раз в день, в непрерывном режиме уровней фосфатов в сыворотке крови, составляющих 5,5 мг/дл, можно достичь в первом цикле (установленном, например, как первые 28 дней или первый 21 день) лечения с помощью эрдафитиниба. Было обнаружено, что при приеме дозы 8 мг эрдафитиниба ежедневно, предпочтительно один раз в день, в непрерывном режиме потенциал у субъекта, нуждающегося во введении эрдафитиниба, в частности пациента с раком, в отношении достаточно раннего достижения или выхода за пределы уровней фосфатов в сыворотке крови, составляющих 5,5 мг/дл, в течение первого цикла (например, в день 14 ± 2 дня лечения) лечения с помощью эрдафитиниба увеличивается с обеспечением максимально эффективного лечения и минимизацией в то же время необходимости в прерывании лечения или снижении дозы вследствие потенциальных нежелательных явлений, связанных с лекарственным средством.

В одном варианте осуществления в сыворотке крови субъекта, нуждающегося в лечении с помощью эрдафитиниба, в частности пациента с раком, отслеживают уровни фосфатов.

В одном варианте осуществления в сыворотке крови субъекта, нуждающегося в лечении с помощью эрдафитиниба, в частности пациента с раком, отслеживают уровни фосфатов и отслеживают токсичность с ранним началом, связанную с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом в частности, которая демонстрируется у субъекта, нуждающегося в лечении с помощью эрдафитиниба, в частности пациента с раком.

В одном варианте осуществления токсичность с ранним началом, связанная с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом в частности, предусматривает ксеростомию или стоматит/мукозит, сухость кожи, сухость глаз, токсичность в отношении ногтей 3 степени или выше (или 2 степени при длительности более 1 недели) или токсичность в отношении глаз 2 степени или выше (кератит, центральная серозная ретинопатия/отслоение пигментного эпителия сетчатки). Токсичность с ранним началом может обуславливать прерывание лечения или снижение дозы. Это остается на усмотрение врача и может зависеть от статуса заболевания пациента.

В одном варианте осуществления токсичность с ранним началом или токсичность с ранним началом, связанная с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом в частности, как описано в данном документе, означает клинически значимую токсичность, считающуюся связанной с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом в частности, обычно рассматриваемую как токсичность 3 степени или выше, которая заключается в одном или нескольких из следующего: стоматите/мукозите, сухости кожи, сухости глаз, токсичности в отношении ногтей или специфической токсичности в отношении глаз (кератит или ретинопатия, также описываемая как центральная серозная ретинопатия, отслоение сетчатки, отек сетчатки, отслоение пигментного эпителия сетчатки, хориоретинопатия), или которая относится к другой значимой токсичности, считающейся связанной с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом в частности.

Токсичность с ранним началом может обуславливать прерывание лечения или снижение дозы. Это остается на усмотрение врача и может зависеть от статуса заболевания пациента.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, такого количества эрдафитиниба, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл. В одном варианте осуществления количество эрдафитиниба составляет 8 мг, в частности 8 мг ежедневно, вводимых в непрерывном режиме. Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, такого количества эрдафитиниба, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови достигали в рамках первого цикла введения эрдафитиниба (длительность цикла лечения установлена, например, как первые 28 дней введения или первый 21 день введения, и уровни фосфатов в сыворотке крови оценивали в 28^{-й} день введения или примерно в этот день, или в 21^{-й} день введения или примерно в этот день, или в 14^{-й} день введения или примерно в этот день) диапазона от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл. В одном варианте осуществления количество эрдафитиниба составляет 8 мг, в частности 8 мг ежедневно, вводимых в непрерывном режиме.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, такого количества эрдафитиниба, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл. В одном варианте осуществления количество эрдафитиниба составляет 8 мг, в частности 8 мг ежедневно, вводимых в непрерывном режиме. Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, такого количества эрдафитиниба, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови достигали в рамках первого цикла введения эрдафитиниба (длительность цикла лечения установлена, например, как первые 28 дней введения или первый 21 день введения, и уровни фосфатов в сыворотке крови оценивали в 28^{-й} день введения или примерно в этот день, или в 21^{-й} день введения или примерно в этот день, или в 14^{-й} день введения или примерно в этот день) диапазона от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл. В одном варианте осуществления количество эрдафитиниба составляет 8 мг, в частности 8 мг ежедневно, вводимых в непрерывном режиме.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл. Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови достигали в рамках первого цикла введения эрдафитиниба (длительность цикла лечения установлена, например, как первые 28 дней введения или первый 21 день

введения, и уровни фосфатов в сыворотке крови оценивали в 28^{-й} день введения или примерно в этот день, или в 21^{-й} день введения или примерно в этот день, или в 14^{-й} день введения или примерно в этот день) диапазона от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл. В одном варианте осуществления количество эрдафитиниба составляет 8 мг, в частности 8 мг ежедневно, вводимых в непрерывном режиме.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл. Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови достигали в рамках первого цикла введения эрдафитиниба (длительность цикла лечения установлена, например, как первые 28 дней введения или первый 21 день введения, и уровни фосфатов в сыворотке крови оценивали в 28^{-й} день введения или примерно в этот день, или в 21^{-й} день введения или примерно в этот день, или в 14^{-й} день введения или примерно в этот день) диапазона от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл. В одном варианте осуществления количество эрдафитиниба составляет 8 мг, в частности 8 мг ежедневно, вводимых в непрерывном режиме.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака, где эрдафитиниб вводится в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл. Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака, где эрдафитиниб вводится в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови достигали в рамках первого цикла введения эрдафитиниба (длительность цикла лечения установлена, например, как первые 28 дней введения или первый 21 день введения, и уровни фосфатов в сыворотке крови оценивали в 28^{-й} день введения или примерно в этот день, или в 21^{-й} день введения или примерно в этот день, или в 14^{-й} день введения или примерно в этот день) диапазона от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл. В одном варианте осуществления количество эрдафитиниба составляет 8 мг, в частности 8 мг ежедневно, вводимых в непрерывном режиме.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака, где эрдафитиниб вводится в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл. Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака, где эрдафитиниб вводится в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови достигали в рамках первого цикла введения эрдафитиниба (длительность цикла лечения установлена, например, как первые 28 дней введения или первый 21 день введения, и уровни фосфатов в сыворотке крови оценивали в 28^{-й} день введения или примерно в этот день, или в 21^{-й} день введения или примерно в этот день, или в 14^{-й} день введения или примерно в этот день) диапазона от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл. В одном варианте осуществления количество эрдафитиниба составляет 8 мг, в частности 8 мг

ежедневно, вводимых в непрерывном режиме.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме. Коррекцию дозы можно выполнять, исходя из уровня фосфатов в сыворотке крови и наблюдаемой токсичности или ее отсутствия.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме. Коррекцию дозы можно выполнять, исходя из уровня фосфатов в сыворотке крови и наблюдаемой токсичности или ее отсутствия.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака, где эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме. Коррекцию дозы можно выполнять, исходя из уровня фосфатов в сыворотке крови и наблюдаемой токсичности или ее отсутствия.

В ходе лечения с помощью эрдафитиниба в дозе 8 мг ежедневно, предпочтительно один раз в день, в непрерывном режиме можно отслеживать уровни фосфатов в сыворотке крови. Если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, тогда дозу эрдафитиниба можно увеличивать, можно повышать до 9 мг ежедневно, предпочтительно один раз в день, в непрерывном режиме. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови для определения того, повышать ли дозу, измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба.

В ходе лечения с помощью эрдафитиниба в дозе 8 мг ежедневно, предпочтительно один раз в день, в непрерывном режиме можно отслеживать уровни фосфатов в сыворотке крови. Если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, или находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, или составляют ≤ 9 мг/дл, тогда дозу эрдафитиниба можно увеличивать, можно повышать до 9 мг ежедневно, предпочтительно один раз в день, в непрерывном режиме. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови для определения того, повышать ли дозу, измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, при этом способ включает отслеживание уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови для определения того, повышать ли дозу, измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения

эрдафитиниба.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, и где отслеживаются уровни фосфатов в сыворотке крови пациента с раком. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови для определения того, повышать ли дозу, измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака у пациента с раком, где эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, и при этом отслеживаются уровни фосфатов в сыворотке крови пациента с раком. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови для определения того, повышать ли дозу, измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, при этом способ включает отслеживание уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта, и в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, ежедневное количество, предпочтительно количество для введения один раз в день, эрдафитиниба, вводимого в непрерывном режиме, увеличивают до 9 мг. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, субъект продолжает получать непрерывное лечение с приемом 8 мг ежедневно. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности лечение с помощью эрдафитиниба прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови вновь не будут составлять < 7 мг/дл, или ежедневную непрерывно вводимую дозу корректируют до < 8 мг, в частности лечение временно прерывают, в частности до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления в случае, когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, в частности находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14, лечение временно прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, при этом способ включает отслеживание уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта, и в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, ежедневное количество, предпочтительно количество для введения один раз в день, эрдафитиниба, вводимого в непрерывном режиме, увеличивают до 9 мг. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, ежедневное количество, предпочтительно количество для введения один раз в день, эрдафитиниба, вводимого в непрерывном режиме, увеличивают до 9 мг, при этом необязательно начинают сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови повышаются до > 9 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности лечение с помощью эрдафитиниба прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови вновь не будут составлять < 7 мг/дл, и после того, как уровни фосфатов в сыворотке крови станут ниже 7 мг/дл, ежедневную непрерывно вводимую дозу корректируют до такой же или более низкой ежедневной дозы. В случае с устойчивыми уровнями фосфатов в сыворотке крови, составляющими ≥ 10 мг/дл в течение > 2 недель, лечение прерывают окончательно, в частности лечение с помощью эрдафитиниба прерывают окончательно. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют > 9 мг/дл, лечение временно прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, при этом способ включает отслеживание уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта и отслеживание токсичности с ранним началом, связанной с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом в частности, которая демонстрируется у субъекта, и в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, ежедневное количество, предпочтительно количество для

введения один раз в день, эрдафитиниба, вводимого в непрерывном режиме, увеличивают до 9 мг. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, субъект продолжает получать непрерывное лечение с приемом 8 мг ежедневно. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности лечение с помощью эрдафитиниба прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови вновь не будут составлять < 7 мг/дл, или ежедневную непрерывно вводимую дозу корректируют до < 8 мг, в частности лечение временно прерывают, в частности до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, при этом способ включает отслеживание уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта и отслеживание токсичности с ранним началом, связанной с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом в частности, которая демонстрируется у субъекта, и в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, ежедневное количество, предпочтительно количество для введения один раз в день, эрдафитиниба, вводимого в непрерывном режиме, увеличивают до 9 мг. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, ежедневное количество, предпочтительно количество, вводимое раз в день, эрдафитиниба, вводимого в непрерывном режиме, увеличивают до 9 мг, при этом необязательно начинают сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови повышаются до > 9 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности лечение с помощью эрдафитиниба прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови вновь не будут составлять < 7 мг/дл, и после того, как уровни фосфатов в сыворотке крови станут ниже 7 мг/дл, ежедневную непрерывно вводимую дозу корректируют до такой же или более низкой ежедневной дозы. В одном

варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют > 9 мг/дл, лечение временно прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 9 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, при этом способ включает отслеживание уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта, и где субъекту вводят 9 мг в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови указанного субъекта составляют $< 5,5$ мг/дл при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 9 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, где субъекту вводят 9 мг в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови указанного субъекта составляют < 7 мг/дл, или в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, можно начинать сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день 14 ± 2 дня, в частности в день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 9 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, где субъекту вводят 9 мг в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови указанного

субъекта составляют $< 5,5$ мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 9 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, где пациенту с раком вводят 9 мг в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови указанного пациента составляют < 7 мг/дл, или в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, можно начинать сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, где отслеживаются уровни фосфатов в сыворотке крови пациента с раком, и в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, количество эрдафитиниба в лекарственном препарате для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме увеличивается до 9 мг. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, пациент продолжает получать непрерывное лечение с приемом 8 мг ежедневно. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности лечение с помощью эрдафитиниба прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови вновь не будут составлять < 7 мг/дл, или ежедневную непрерывно вводимую дозу корректируют до < 8 мг, в частности лечение временно

прерывают, в частности до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, где отслеживаются уровни фосфатов в сыворотке крови пациента с раком, и в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, количество эрдафитиниба в лекарственном препарате для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме увеличивается до 9 мг. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, количество эрдафитиниба для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме увеличивается до 9 мг, при этом необязательно начинается сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови повышаются до > 9 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности лечение с помощью эрдафитиниба прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови вновь не будут составлять < 7 мг/дл, и после того, как уровни фосфатов в сыворотке крови станут ниже 7 мг/дл, ежедневную непрерывно вводимую дозу корректируют до такой же или более низкой ежедневной дозы. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют > 9 мг/дл, лечение временно прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления

лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, где отслеживаются уровни фосфатов в сыворотке крови пациента с раком и отслеживается токсичность с ранним началом, связанная с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом в частности, которая демонстрируется у пациента с раком, и в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, количество эрдафитиниба в лекарственном препарате для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме увеличивается до 9 мг. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, пациент продолжает получать непрерывное лечение с приемом 8 мг ежедневно. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности лечение с помощью эрдафитиниба прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови вновь не будут составлять < 7 мг/дл, или ежедневную непрерывно вводимую дозу корректируют до < 8 мг, в частности лечение временно прерывают, в частности до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, где отслеживаются уровни фосфатов в сыворотке крови пациента с раком и отслеживается токсичность с ранним началом, связанная с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом в частности, которая демонстрируется у пациента с раком, и в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, количество эрдафитиниба в лекарственном препарате для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме увеличивается до 9 мг. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, количество эрдафитиниба для ежедневного введения, в

частности один раз в день, в непрерывном режиме увеличивается до 9 мг, при этом необязательно начинается сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови повышаются до > 9 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности лечение с помощью эрдафитиниба прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови вновь не будут составлять < 7 мг/дл, и после того, как уровни фосфатов в сыворотке крови станут ниже 7 мг/дл, ежедневную непрерывно вводимую дозу корректируют до такой же или более низкой ежедневной дозы. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют > 9 мг/дл, лечение временно прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 9 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, где лекарственный препарат вводится пациенту с раком в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови указанного пациента составляют $< 5,5$ мг/дл при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 9 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, где лекарственный препарат вводится пациенту с раком в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови указанного пациента составляют < 7 мг/дл, или в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, можно начинать

сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 9 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, где лекарственный препарат вводится пациенту с раком в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови указанного пациента составляют $< 5,5$ мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 9 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, где лекарственный препарат вводится пациенту с раком в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови указанного пациента составляют < 7 мг/дл, или в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, можно начинать сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака у пациента с раком, где эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, где отслеживаются уровни фосфатов в сыворотке крови пациента с раком, и в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, количество эрдафитиниба, вводимое ежедневно, предпочтительно один раз в день, в непрерывном режиме, увеличивается до 9 мг. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, пациент продолжает получать непрерывное лечение с приемом 8 мг ежедневно. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности лечение с помощью эрдафитиниба прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови вновь не будут составлять < 7 мг/дл, или ежедневную непрерывно вводимую дозу корректируют до < 8 мг, в частности лечение временно прерывают, в частности до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака у пациента с раком, где эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, где отслеживаются уровни фосфатов в сыворотке крови пациента с раком, и в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, или в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, количество эрдафитиниба, вводимое ежедневно, предпочтительно один раз в день, в непрерывном режиме, увеличивается до 9 мг. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, можно начинать сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови повышаются до > 9 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности лечение с помощью эрдафитиниба прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови вновь не будут составлять < 7 мг/дл, и после того, как уровни фосфатов в сыворотке крови станут ниже 7 мг/дл, ежедневную непрерывно вводимую дозу корректируют до такой же или более низкой ежедневной дозы. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в

сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют > 9 мг/дл, лечение временно прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака у пациента с раком, где эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, где отслеживаются уровни фосфатов в сыворотке крови пациента с раком и отслеживается токсичность с ранним началом, связанная с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом в частности, которая демонстрируется у пациента с раком, и в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, количество эрдафитиниба, вводимое ежедневно, предпочтительно один раз в день, в непрерывном режиме, увеличивается до 9 мг. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, пациент продолжает получать непрерывное лечение с приемом 8 мг ежедневно. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности лечение с помощью эрдафитиниба прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови вновь не будут составлять < 7 мг/дл, или ежедневную непрерывно вводимую дозу корректируют до < 8 мг, в частности лечение временно прерывают, в частности до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака у пациента с раком, где эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, где отслеживаются уровни фосфатов в сыворотке крови пациента с раком и отслеживается токсичность с ранним началом, связанная с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом в частности, которая

демонстрируется у пациента с раком, и в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, или в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, количество эрдафитиниба, вводимое ежедневно, предпочтительно один раз в день, в непрерывном режиме, увеличивается до 9 мг. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, можно начинать сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови повышаются до > 9 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности лечение с помощью эрдафитиниба прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови вновь не будут составлять < 7 мг/дл, и после того, как уровни фосфатов в сыворотке крови станут ниже 7 мг/дл, ежедневную непрерывно вводимую дозу корректируют до такой же или более низкой ежедневной дозы. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют > 9 мг/дл, лечение временно прерывают до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака у пациента с раком, где эрдафитиниб вводится в количестве 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови указанного пациента составляют $< 5,5$ мг/дл при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака у пациента с раком, где эрдафитиниб вводится в количестве 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови указанного пациента составляют < 7 мг/дл, или в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в

диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, можно начинать сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака у пациента с раком, где эрдафитиниб вводится в количестве 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови указанного пациента составляют $< 5,5$ мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака у пациента с раком, где эрдафитиниб вводится в количестве 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови указанного пациента составляют < 7 мг/дл, или в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме. В случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, можно начинать сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения уровни фосфатов в сыворотке крови (для определения того, можно ли увеличить количество эрдафитиниба с 8 мг ежедневно до 9 мг ежедневно) оценивают при достижении уровней концентрации

эрдафитиниба в плазме крови и фосфатов в сыворотке крови в равновесном состоянии.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения уровни фосфатов в сыворотке крови для определения того, можно ли увеличить количество эрдафитиниба с 8 мг ежедневно до 9 мг ежедневно, оценивают в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в примерно день 14 ± 2 дня лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 лечения с помощью эрдафитиниба (день 14 цикла 1 лечения с помощью эрдафитиниба). В одном варианте осуществления цикл составляет 21 день. В одном варианте осуществления цикл составляет 28 дней.

Ежедневное количество эрдафитиниба, указанное в данном документе, можно вводить посредством одной фармацевтической композиции или посредством более чем одной фармацевтической композиции. Лекарственный препарат, указанный в данном документе, может содержать одну фармацевтическую композицию или более чем одну фармацевтическую композицию. В одном варианте осуществления дозу 8 мг эрдафитиниба можно вводить в виде 2 составов, в частности 2 таблеток, каждая из которых содержит 4 мг эрдафитиниба. В одном варианте осуществления дозу 9 мг эрдафитиниба можно вводить в виде 3 составов, в частности 3 таблеток, каждая из которых содержит 3 мг эрдафитиниба.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает:

а) введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

б) измерение уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, введение эрдафитиниба в количестве 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

с-2) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, дальнейшее введение эрдафитиниба в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

с-3) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, временное прерывание лечения с помощью эрдафитиниба до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем возобновление лечения с помощью эрдафитиниба с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает:

а) введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 8 мг

эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

б) измерение уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, или в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, введение эрдафитиниба в количестве 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме; и в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, необязательное начало сопутствующего лечения с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер;

с-2) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют > 9 мг/дл, временное прерывание лечения с помощью эрдафитиниба до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять < 7 мг/дл, а затем возобновление лечения с помощью эрдафитиниба с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает:

а) введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

б) измерение уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, введение эрдафитиниба в количестве 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

с-2) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, дальнейшее введение эрдафитиниба в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

с-3) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, временное прерывание лечения с помощью эрдафитиниба до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем возобновление лечения с помощью эрдафитиниба с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ

включает:

а) введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

б) измерение уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, или в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, введение эрдафитиниба в количестве 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме; и в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, необязательное начало сопутствующего лечения с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер;

с-2) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют > 9 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, временное прерывание лечения с помощью эрдафитиниба до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять < 7 мг/дл, а затем возобновление лечения с помощью эрдафитиниба с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, где:

а) лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряются в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, количество эрдафитиниба в лекарственном препарате для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме увеличивается до 9 мг;

с-2) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, пациент продолжает получать непрерывное лечение с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день;

с-3) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывается до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляется с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, где:

а) лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряются в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, или в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, количество эрдафитиниба в лекарственном препарате для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме увеличивается до 9 мг; и в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, необязательно начинается сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер;

с-2) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют > 9 мг/дл, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывается до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляется с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, где:

а) лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряются в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, количество эрдафитиниба в лекарственном препарате для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме увеличивается до 9 мг;

с-2) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, пациент продолжает получать непрерывное лечение с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день;

с-3) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывается до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляется с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, где:

а) лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряются в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, или в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, количество эрдафитиниба в лекарственном препарате для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме увеличивается до 9 мг; и в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, необязательно начинается сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер;

с-2) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют > 9 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывается до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляется с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака у пациента с раком, где:

а) эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряются в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, эрдафитиниб вводится в количестве 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, в

непрерывном режиме;

с-2) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, эрдафитиниб вводится далее в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

с-3) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывается до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляется с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака у пациента с раком, где:

а) эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряются в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, или в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, эрдафитиниб вводится в количестве 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме; и в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, необязательно начинается сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер;

с-2) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют > 9 мг/дл, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывается до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляется с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака у пациента с раком, где:

а) эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряются в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл и не

демонстрируется токсичность с ранним началом, эрдафитиниб вводится в количестве 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

с-2) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, эрдафитиниб вводится далее в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

с-3) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывается до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляется с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака у пациента с раком, где:

а) эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряются в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, или в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, эрдафитиниб вводится в количестве 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме; и в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, необязательно начинается сопутствующее лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер;

с-2) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют > 9 мг/дл и не демонстрируется токсичность с ранним началом, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывается до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляется с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови в ходе дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Следует понимать, что в способах лечения и путях применения, описанных в данном документе, используются уровни фосфатов в качестве фармакодинамического маркера, но их можно модифицировать или прекращать с учетом токсичности. В одном варианте осуществления лечение или пути применения модифицируют или прекращают так, как описано в таблице 1.

Таблица 1. Модификации дозы эрдафитиниба с учетом токсичности

Степень токсичности	Действие	Модификация дозы после устранения нежелательного явления
1	Отсутствует	Продолжение введения той же дозы
2	Отсутствует или рассмотрение прерывания лечения	В случае прерывания возобновление в той же дозе или, при необходимости, в дозе на 1 уровень ниже
3	Прерывание введения лекарственного средства	Возобновление в дозе на 1 или 2 уровня ниже или прекращение в зависимости от восстановления
4	Прерывание введения лекарственного средства	Прекращение

Если прием эрдафитиниба прерывают, в частности последовательно прерывают на 1 неделю или дольше вследствие токсичности, связанной с лекарственным средством, то его можно повторно вводить на том же уровне дозы или на первом сниженном уровне дозы после восстановления от токсичности. В одном варианте осуществления сниженные уровни доз эрдафитиниба являются такими, как описано в таблице 2. Второе снижение дозы можно осуществлять после второго появления токсичности, связанной с лекарственным средством, в частности, как описано в таблице 2.

Таблица 2. Сниженные уровни доз эрдафитиниба

Категория	Без повышения дозы	С повышением дозы
	Доза	Доза
Начальная доза	8 мг	8 мг
Повышение дозы	Отсутствует	9 мг
1-е снижение дозы	6 мг	8 мг
2-е снижение дозы	5 мг	6 мг
3-е снижение дозы	4 мг	5 мг
4-е снижение дозы	прекращение	4 мг

5-е снижение дозы		прекращение
-------------------	--	--------------------

Следует понимать, что в случае, если следует прекратить лечение с помощью эрдафитиниба или его введение, например, если прием эрдафитиниба необходимо приостановить на период более 28 дней вследствие нежелательного явления, связанного с лекарственным средством, которое не устраняется до приемлемого уровня (≤ 1 степени или обратно до исходного уровня для негематологической токсичности), на усмотрение врача остается решение о продолжении лечения, если пациент получил пользу от лечения и врач может продемонстрировать, что продолжение лечения с помощью эрдафитиниба находится в наилучших интересах пациента. Если доза эрдафитиниба была снижена, и нежелательное явление, которое было причиной этого снижения дозы, было полностью устранено, дозу можно снова повышать до следующего более высокого уровня, если пациент получал пользу от лечения и врач может продемонстрировать, что повторное повышение дозы эрдафитиниба находится в наилучших интересах пациента.

Следует понимать, что пациентам с любой степенью токсичности (степени 1-4) следует предоставлять симптоматическое лечение при необходимости.

В одном варианте осуществления в случае, если лечение с помощью эрдафитиниба прерывают, как описано в данном документе, и уровни фосфатов в сыворотке крови отслеживают до тех пор, пока они не вернуться к указанным уровням, оценку уровней фосфатов в сыворотке крови выполняют по меньшей мере еженедельно.

В одном варианте осуществления в случае, если лечение с помощью эрдафитиниба прерывают по причине гиперфосфатемии, как описано в данном документе, период прерывания составляет приблизительно 7 дней, в частности составляет 7 дней.

Следует понимать, что в случае измерения уровней фосфатов в сыворотке крови в качестве фармакодинамического маркера для определения того, повышать ли начальную дозу 8 мг эрдафитиниба, в частности измерения в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба, уровни фосфатов можно отслеживать далее в ходе лечения с помощью эрдафитиниба. В одном варианте осуществления клинический контроль уровней фосфатов в сыворотке крови выполняют, как представлено в таблице 3.

Таблица 3. Указания по контролю повышения уровня фосфатов в сыворотке крови

Уровень фосфатов в сыворотке крови	Контроль применения эрдафитиниба
< 5,5 мг/дл	Продолжение введения эрдафитиниба
5,5-6,9 мг/дл	Продолжение введения эрдафитиниба

Уровень фосфатов в сыворотке крови	Контроль применения эрдафитиниба
7,0-9,0 мг/дл	Приостановка введения эрдафитиниба до тех пор, пока уровень фосфатов в сыворотке крови не вернется к $< 5,5$ мг/дл. Возобновление лечения при том же уровне дозы. Снижение дозы можно осуществлять, если имеются клинические показания.
$> 9,0$ мг/дл	Приостановка лечения с помощью эрдафитиниба до тех пор, пока уровень фосфатов в сыворотке крови не вернется к $< 5,5$ мг/дл. Возобновление лечения при более низкой дозе (например, на первом сниженном уровне дозы или втором сниженном уровне дозы), если имеются клинические показания.
$> 10,0$ мг/дл, и/или значительное изменение почечной функции на исходном уровне, и/или гипокальциемия 3 степени	Введение эрдафитиниба следует прекратить окончательно, но его можно повторно вводить в более низкой дозе в случае, если субъект получает клиническую пользу и возобновление приема лекарственного средства находится в наилучших интересах пациента.

В одном варианте осуществления клинический контроль уровней фосфатов в сыворотке крови выполняют, как представлено в таблице 4.

Таблица 4. Указания по контролю повышения уровня фосфатов в сыворотке крови

Уровень фосфатов в сыворотке крови	Контроль применения эрдафитиниба
$< 5,5$ мг/дл	Продолжение введения эрдафитиниба
5,5-6,9 мг/дл	Продолжение введения эрдафитиниба
7,0-9,0 мг/дл	Продолжение лечения с помощью эрдафитиниба. Снижение дозы можно осуществлять, если имеются клинические показания.
$> 9,0$ мг/дл-10 мг/дл	Приостановка лечения с помощью эрдафитиниба до тех пор, пока уровень фосфатов в сыворотке крови не вернется к $< 7,0$ мг/дл (рекомендовано еженедельное тестирование). Возобновление лечения при том же уровне дозы. Снижение дозы можно осуществлять, если имеются клинические показания.

> 10,0 мг/дл	<p>Приостановка 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 более низкой дозе (например, на первом сниженном уровне дозы или втором сниженном уровне дозы), если имеются клинические показания.</p> <p>Если гиперфосфатемия (≥ 10 мг/дл) продолжается в течение > 2 недель, прием эрдафитиниба следует прекратить окончательно.</p>
<p>Значительное изменение почечной функции на исходном уровне и гипокальциемия 3 степени</p>	<p>Введение эрдафитиниба следует прекратить окончательно, но его можно повторно вводить в более низкой дозе в случае, если субъект получает клиническую пользу и возобновление приема лекарственного средства находится в наилучших интересах пациента.</p>

Следует понимать, что для контроля повышенного уровня фосфатов могут быть предписаны ограничения ежедневного потребления фосфатов.

Следует понимать, что для контроля повышенного уровня фосфатов пациентам может быть необходим сопутствующий прием фосфатсвязывающего средства, такого как, например, фосфатсвязывающий севеламер.

Оценки ответов опухолей, сообщаемые в данном документе, проводили согласно критериям оценки ответа солидных опухолей (RECIST) версии 1.1.

Настоящее изобретение также относится к упаковке, содержащей состав на основе эрдафитиниба и письменную информацию, например, буклет для пациента, о схемах введения доз, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления виды рака, указанные в данном документе, представляют собой виды рака, опосредованные FGFR-киназой.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря.

В одном варианте осуществления рак представляет собой гепатоцеллюлярный рак.

В одном варианте осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному.

В одном варианте осуществления рак представляет собой плоскоклеточный NSCLC (немелкоклеточный рак легкого), в частности плоскоклеточную NSCLC (немелкоклеточную карциному легкого), характеризующуюся выбранными генетическими изменениями FGFR, в частности, осуществляется лечение рака у пациента с плоскоклеточной NSCLC (немелкоклеточной карциномой легкого), характеризующейся выбранными генетическими изменениями FGFR, после появления рецидива после

стандартной терапии.

В одном варианте осуществления рак представляет собой гепатоцеллюлярный рак, характеризующийся амплификацией или сверхэкспрессией FGF19.

В одном варианте осуществления рак представляет собой холангиокарциному, в частности холангиокарциному на поздней стадии или метастатическую холангиокарциному.

В одном варианте осуществления рак представляет собой уротелиальный рак.

В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический или хирургически неоперабельный уротелиальный рак.

В одном варианте осуществления рак представляет собой уротелиальный рак на поздней стадии с выбранными генетическими изменениями FGFR, в частности, осуществляется лечение рака у пациента с уротелиальным раком на поздней стадии с выбранными генетическими изменениями FGFR, у которого наблюдалось прогрессирование во время или после одного предшествующего вида лечения.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак легкого, в частности немелкоклеточную карциному легкого.

В одном варианте осуществления рак выбран из аденокистозной карциномы, мукоэпидермоидной карциномы, фолликулярной тиреоидной карциномы, карциномы молочной железы, саркомы Юинга, мелкокруглоклеточных опухолей костей, синовиальной саркомы, мультиформной глиобластомы, пилоцитарной астроцитомы, рака легкого, светлоклеточной почечноклеточной карциномы, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, рака яичника, колоректального рака.

В одном варианте осуществления рак представляет собой множественную миелому, в частности множественную миелому, положительную по транслокации t(4;14).

В одном варианте осуществления рак представляет собой мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, в частности мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря с геномными изменениями FGFR (например, транслокациями, слияниями и/или мутациями).

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак пищевода или рак головы и шеи.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак желудка.

В одном варианте осуществления виды рака, указанные в данном документе, представляют собой виды рака, характеризующиеся геномными изменениями FGFR (например, транслокациями, слияниями и/или мутациями), в частности виды рака, характеризующиеся геномными изменениями FGFR (например, транслокациями, слияниями и/или мутациями), чувствительные к эрдафитинибу, например, рак мочевого пузыря с геномными изменениями FGFR (например, транслокациями, слияниями и/или мутациями), или уротелиальный рак с геномными изменениями FGFR (например, транслокациями, слияниями и/или мутациями), или метастатический или хирургически неоперабельный уротелиальный рак с геномными изменениями FGFR (например,

транслокациями, слияниями и/или мутациями), или холангиокарциному с геномными изменениями FGFR (например, транслокациями, слияниями и/или мутациями), или холангиокарциному на поздней стадии или метастатическую холангиокарциному с геномными изменениями FGFR (например, транслокациями, слияниями и/или мутациями).

В одном варианте осуществления виды рака, указанные в данном документе, представляют собой виды рака, характеризующиеся изменениями, выбранными из следующих слияний: FGFR3:v1 TACC3; FGFR3:v3 TACC3; FGFR3:интрон TACC3; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6 и FGFR2:OFD1.

В одном варианте осуществления виды рака, указанные в данном документе, представляют собой виды рака со слиянием или транслокацией FGFR3-TACC3, например, рак мочевого пузыря с транслокацией FGFR3-TACC3, или уротелиальный рак с транслокацией FGFR3-TACC3, или метастатический или хирургически неоперабельный уротелиальный рак с транслокацией FGFR3-TACC3.

В одном варианте осуществления виды рака, указанные в данном документе, представляют собой виды рака, характеризующиеся изменениями, выбранными из следующих мутаций гена FGFR3: FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C.

В одном варианте осуществления виды рака, указанные в данном документе, представляют собой рак мочевого пузыря, или уротелиальный рак, или метастатический или хирургически неоперабельный уротелиальный рак, характеризующиеся по меньшей мере одной из следующих мутаций гена FGFR3: FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C.

В одном варианте осуществления пути применения для лечения или способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, в частности у пациента с раком, указанные в данном документе, представляют собой применение для лечения или лечение у пациента с метастатической или хирургически неоперабельной уротелиальной карциномой, при этом опухоли содержат выбранные геномные изменения FGFR, у которого наблюдался неудачный результат во время или после по меньшей мере одной линии предшествующей системной химиотерапии или в течение 12 месяцев после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии или который не ранее не получал химиотерапию, но которому не подходит цисплатин.

В одном варианте осуществления пути применения для лечения или способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, в частности у пациента с раком, как указано в данном документе, представляют собой применение для лечения или лечение у пациента с уротелиальным раком с люминальным кластером I подтипа.

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводят в виде фармацевтически приемлемой соли.

В предпочтительном варианте осуществления вводят эрдафитиниб (основание).

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводят в виде фармацевтически приемлемой соли в количестве, соответствующем 8 мг эквивалента основания или соответствующем 9 мг эквивалента основания.

Соли можно получать, например, с помощью реакции эрдафитиниба с подходящей кислотой в подходящем растворителе.

Соли присоединения кислоты могут быть образованы как с неорганическими, так и с органическими кислотами. Примеры солей присоединения кислоты включают соли, образованные с кислотой, выбранной из группы, состоящей из уксусной, хлористоводородной, йодистоводородной, фосфорной, азотной, серной, лимонной, молочной, янтарной, малеиновой, яблочной, изетионовой, fumarовой, 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, fumarовой, глюконовой, глюкуроновой, гиппуровой, хлористоводородной, глутаминовой, DL-яблочной, метансульфоновой, себациновой, стеариновой, янтарной и винной кислот.

В одном варианте осуществления эрдафитиниб 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 некоторых случаях сольват может поддаваться выделению, например, если одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Подразумевается, что термин "сольват" охватывает как сольваты в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Неограничивающие примеры растворителей, которые могут образовывать сольваты, включают воду, изопропанол, этанол, метанол, DMSO, этилацетат, уксусную кислоту или этаноламин и т. п.

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

частью стандартного аналитического инструментария квалифицированного химика, как ЯМР, IR, HPLC и MS. В качестве альтернативы квалифицированный специалист сможет преднамеренно образовать сольват с использованием условий кристаллизации, которые включают количество растворителя, необходимое для конкретного сольвата. Впоследствии стандартные способы, описанные выше, могут быть применены для установления того, образовались ли сольваты. Также охватываются любые комплексы (например, комплексы включения или клатраты с соединениями, такими как циклодекстрины, или комплексы с металлами).

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

В одном варианте осуществления пациент, в частности пациент с раком, или субъект, нуждающийся в лечении с помощью эрдафитиниба, как используется в данном документе, является человеком.

В одном аспекте настоящего изобретения пациент с раком или нуждающийся субъект, определенный в данном документе выше, или пациент с раком или нуждающийся субъект в вариантах осуществления, описанных в данном документе выше, является пациентом с высоким риском, в частности пациентом с высоким риском с метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком, в частности метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком, характеризующимся выбранными генетическими изменениями FGFR (транслокациями или мутациями FGFR), в частности генетическими изменениями FGFR, определенными в данном документе. Пациент с высоким риском является пациентом, удовлетворяющим одному или нескольким из следующих критериев: возраст ≥ 75 лет; PS 2 согласно ECOG; уровень гемоглобина < 10 г/дл; висцеральные метастазы, в частности в печени, легком и/или костях; а также 2 или 3 фактора риска по Беллмунту. В одном варианте осуществления уровень гемоглобина измеряют в цельной крови. В одном варианте осуществления пациент с высоким риском является пациентом в возрасте ≥ 75 лет. В одном варианте осуществления пациент с высоким риском является пациентом, у которого имеются висцеральные метастазы, в частности в печени, легком и/или костях. В одном варианте осуществления пациент с высоким риском является пациентом, удовлетворяющим по меньшей мере двум из следующих критериев: возраст ≥ 75 лет; PS 2 согласно ECOG; уровень гемоглобина < 10 г/дл; висцеральные метастазы, в частности в печени, легком и/или костях; а также 2 или 3 фактора риска по Беллмунту. В одном варианте осуществления пациент с высоким риском является пациентом в возрасте ≥ 75 лет, у которого имеются висцеральные метастазы, в частности в печени, легком и/или костях.

В одном варианте осуществления пациент с высоким риском является пациентом в возрасте ≥ 75 лет, и частота объективного ответа при воздействии эрдафитиниба согласно схемам введения доз, раскрытым в данном документе, составляет по меньшей мере 40%, в частности составляет приблизительно 40%, составляет приблизительно 41%, составляет

приблизительно 42%, составляет приблизительно 43%, составляет приблизительно 44%, составляет приблизительно 45%, составляет приблизительно 46%, составляет приблизительно 47%, составляет приблизительно 48%, составляет приблизительно 49%, составляет приблизительно 50%. В частности, частота объективного ответа находится в диапазоне от 40% до 50%.

В одном варианте осуществления пациент с высоким риском является пациентом в возрасте ≥ 75 лет, и медианная продолжительность ответа при воздействии эрдафитиниба согласно схемам введения доз, раскрытым в данном документе, составляет по меньшей мере 8 месяцев, или по меньшей мере 9 месяцев, или по меньшей мере 10 месяцев, или по меньшей мере 11 месяцев, или по меньшей мере 12 месяцев, или по меньшей мере 13 месяцев.

В одном варианте осуществления пациент с высоким риском является пациентом в возрасте ≥ 75 лет, и выживаемость без прогрессирования при воздействии эрдафитиниба согласно схемам введения доз, раскрытым в данном документе, составляет по меньшей мере 5 месяцев.

В одном варианте осуществления пациент с высоким риском является пациентом в возрасте ≥ 75 лет, и общая выживаемость при воздействии эрдафитиниба согласно схемам введения доз, раскрытым в данном документе, составляет по меньшей мере 13 месяцев или по меньшей мере 14 месяцев.

В одном варианте осуществления пациент с высоким риском является пациентом, у которого имеются висцеральные метастазы, в частности в печени, легком и/или костях, и частота объективного ответа при воздействии эрдафитиниба согласно схемам введения доз, раскрытым в данном документе, составляет по меньшей мере 30%, в частности составляет приблизительно 30%, составляет приблизительно 31%, составляет приблизительно 32%, составляет приблизительно 33%, составляет приблизительно 34%, составляет приблизительно 35%, составляет приблизительно 36%, составляет приблизительно 37%, составляет приблизительно 38%. В частности, частота объективного ответа находится в диапазоне от 30% до 35%.

В одном варианте осуществления пациент с высоким риском является пациентом, у которого имеются висцеральные метастазы, в частности в печени, легком и/или костях, и медианная продолжительность ответа при воздействии эрдафитиниба согласно схемам введения доз, раскрытым в данном документе, составляет по меньшей мере 5 месяцев или по меньшей мере 5,5 месяца.

В одном варианте осуществления пациент с высоким риском является пациентом, у которого имеются висцеральные метастазы, в частности в печени, легком и/или костях, и выживаемость без прогрессирования при воздействии эрдафитиниба согласно схемам введения доз, раскрытым в данном документе, составляет по меньшей мере 4 месяца или по меньшей мере 5 месяцев.

В одном варианте осуществления пациент с высоким риском является пациентом, у которого имеются висцеральные метастазы, в частности в печени, легком и/или костях, и

общая выживаемость при воздействии эрдафитиниба согласно схемам введения доз, раскрытым в данном документе, составляет по меньшей мере 10 месяцев, или по меньшей мере 11 месяцев, или по меньшей мере 12 месяцев, или по меньшей мере 13 месяцев.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, терапевтически эффективного количества эрдафитиниба, где нуждающийся субъект, в частности пациент с раком, является пациентом с высоким риском, в частности пациентом с высоким риском с метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком, в частности метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком, характеризующимся выбранными генетическими изменениями FGFR (транслокациями или мутациями FGFR), в частности генетическими изменениями FGFR, определенными в данном документе. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество эрдафитиниба составляет 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, более конкретно в непрерывном режиме. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество эрдафитиниба составляет 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, более конкретно в непрерывном режиме. Ежедневное количество эрдафитиниба можно вводить в виде одной фармацевтической композиции или в виде более чем одной фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления дозу 8 мг эрдафитиниба можно вводить в виде двух фармацевтических композиций, в частности двух таблеток, каждая из которых содержит 4 мг эрдафитиниба, или в виде двух фармацевтических композиций, в частности двух таблеток, при этом одна содержит 3 мг эрдафитиниба, и одна содержит 5 мг эрдафитиниба. В одном варианте осуществления дозу 9 мг эрдафитиниба можно вводить в виде трех фармацевтических композиций, в частности трех таблеток, каждая из которых содержит 3 мг эрдафитиниба, или в виде двух фармацевтических композиций, в частности двух таблеток, при этом одна содержит 4 мг эрдафитиниба, и одна содержит 5 мг эрдафитиниба. В одном варианте осуществления возраст пациента составляет ≥ 75 лет. В одном варианте осуществления у пациента имеются висцеральные метастазы. В одном варианте осуществления возраст пациента составляет ≥ 75 лет, и у него имеются висцеральные метастазы.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с высоким риском, в частности пациента с высоким риском с метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком, в частности метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком, характеризующимся выбранными генетическими изменениями FGFR (транслокациями или мутациями FGFR), в частности генетическими изменениями FGFR, определенными в данном документе. В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, более конкретно в непрерывном режиме. В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению в количестве 9 мг

ежедневно, в частности один раз в день, более конкретно в непрерывном режиме. Ежедневное количество эрдафитиниба можно вводить в виде одной фармацевтической композиции или в виде более чем одной фармацевтической композиции. Лекарственный препарат, указанный в данном документе, может содержать одну фармацевтическую композицию или более чем одну фармацевтическую композицию. В одном варианте осуществления дозу 8 мг эрдафитиниба можно вводить в виде двух фармацевтических композиций, в частности двух таблеток, каждая из которых содержит 4 мг эрдафитиниба, или в виде двух фармацевтических композиций, в частности двух таблеток, при этом одна содержит 3 мг эрдафитиниба, и одна содержит 5 мг эрдафитиниба. В одном варианте осуществления дозу 9 мг эрдафитиниба можно вводить в виде трех фармацевтических композиций, в частности трех таблеток, каждая из которых содержит 3 мг эрдафитиниба, или в виде двух фармацевтических композиций, в частности двух таблеток, при этом одна содержит 4 мг эрдафитиниба, и одна содержит 5 мг эрдафитиниба. В одном варианте осуществления возраст пациента составляет ≥ 75 лет. В одном варианте осуществления у пациента имеются висцеральные метастазы. В одном варианте осуществления возраст пациента составляет ≥ 75 лет, и у него имеются висцеральные метастазы.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения при лечении рака у пациента с высоким риском, в частности пациента с высоким риском с метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком, в частности метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком, характеризующимся выбранными генетическими изменениями FGFR (транслокациями или мутациями FGFR), в частности генетическими изменениями FGFR, определенными в данном документе. В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, более конкретно в непрерывном режиме. В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению в количестве 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, более конкретно в непрерывном режиме. Ежедневное количество эрдафитиниба можно вводить в виде одной фармацевтической композиции или в виде более чем одной фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления дозу 8 мг эрдафитиниба можно вводить в виде двух фармацевтических композиций, в частности двух таблеток, каждая из которых содержит 4 мг эрдафитиниба, или в виде двух фармацевтических композиций, в частности двух таблеток, при этом одна содержит 3 мг эрдафитиниба, и одна содержит 5 мг эрдафитиниба. В одном варианте осуществления дозу 9 мг эрдафитиниба можно вводить в виде трех фармацевтических композиций, в частности трех таблеток, каждая из которых содержит 3 мг эрдафитиниба, или в виде двух фармацевтических композиций, в частности двух таблеток, при этом одна содержит 4 мг эрдафитиниба, и одна содержит 5 мг эрдафитиниба. В одном варианте осуществления возраст пациента составляет ≥ 75 лет. В одном варианте осуществления у пациента имеются висцеральные метастазы. В одном варианте осуществления возраст пациента составляет ≥ 75 лет, и у него имеются

висцеральные метастазы.

Подразумевается, что термин "приблизительно", используемый в данном документе, в сочетании с числовым значением имеет его обычное значение в контексте числового значения. При необходимости слово "приблизительно" можно заменять числовым значением $\pm 10\%$, или $\pm 5\%$, или $\pm 2\%$, или $\pm 1\%$.

Все документы, цитируемые в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте.

Примеры

Продолжающееся многоцентровое открытое исследование фазы 2 (NCT02365597)

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

Исследование включает фазу скрининга (молекулярный скрининг в любое время до введения первой дозы и скрининг в рамках исследования в течение 30 дней после введения первой дозы), фазу лечения и фазу последующего наблюдения после лечения. Фаза лечения включает период от введения первой дозы до визита завершения лечения. Фаза последующего наблюдения будет продолжаться до смерти субъекта, отзыва им согласия, утраты контакта с ним для последующего наблюдения или завершения исследования, в зависимости от того, что наступит раньше.

Исследуемое средство лечения вводят в рамках 28-дневных циклов. Перед промежуточным анализом 1 проводились 2 схемы лечения. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения 28-дневных циклов в соответствии со следующими 2 схемами до момента выбора схемы для дальнейшего исследования: схема 1 (10 мг один раз в день с дробным введением (7 дней приема/7 дней без приема); схема 2 (6 мг один раз в день в непрерывном режиме). После промежуточного анализа 1 и с учетом результатов фармакокинетического и фармакодинамического моделирования, устанавливающего связь между схемой введения доз эрдафитиниба и уровнями фосфатов в сыворотке крови, протокол изменяли, увеличивая начальную дозу до 8 мг/день при непрерывном введении доз (схема 3) с повышением дозы до 9 мг/день в день 14 у пациентов, у которых не были достигнуты целевые уровни фосфатов в сыворотке крови к этому моменту времени (пациентов с уровнями фосфатов в сыворотке крови $< 5,5$ мг/дл) и у которых не наблюдались нежелательные явления, связанные с лечением. Снижения доз с учетом наблюдаемой токсичности (нежелательных явлений, связанных с лечением (TRAE)) были предусмотрены протоколом.

См. на фигуре 1 схему исследования фазы 2.

Пациенты

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

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

У пациентов наблюдалось прогрессирование во время или после по меньшей мере 1 линии предшествующей системной химиотерапии или в течение менее 12 месяцев после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии.

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

Требовался показатель общего состояния 0-2 согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG).

Ограничений по количеству предшествующих линий лечения не было.

Допускалась предшествующая иммунотерапия (например, лечение с помощью ингибитора PD-L1/PD-1).

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

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

Конечные точки

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

Вторичные конечные точки включают выживаемость без прогрессирования (PFS), продолжительность ответа (DoR), общую выживаемость, безопасность, оценку прогностических биомаркеров и фармакокинетические показатели.

Оценки

Пациентов оценивали в отношении эффективности с помощью рентгенографической визуализации, проводимой в течение 30 дней после скрининга, один раз в 6 недель в течение первых 3 месяцев, один раз в 12 недель в течение следующих 9 месяцев, затем один раз в 4-6 месяцев до прогрессирования заболевания.

Ответы опухолей оценивались исследователями согласно RECIST версии 1.1 (Eisenhauer EA et al., Eur J Cancer, 2009, 45(2), 228-247).

Безопасность оценивалась исследователем непрерывно и на основании

медицинского обзора отчетов об АЕ и результатов измерения показателей жизненно важных функций, физикальных обследований, клинических лабораторных тестов, общего состояния согласно ECOG и других оценок безопасности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики исходного уровня и данные об эффективности представлены для 170 пациентов, включенных в исследование в период от 7 мая 2015 г. до 10 июня 2017 г. и считающихся такими, у которых можно оценить ответ согласно RECIST 1.1 (таблица 5).

Данные о безопасности представлены для популяции для оценки безопасности (N=207, включены в исследование в период от 7 мая 2015 г. до 5 декабря 2017 г.), определенной как пациенты, которые получили по меньшей мере 1 дозу исследуемого средства лечения. По состоянию на 5 декабря 2017 г. медианная продолжительность лечения составляла 4,2 месяца, и пациенты получили лечение с помощью эрдафитиниба в медианном количестве 5 циклов.

В ходе фазы скрининга у 21% пациентов имелись мутация или слияние FGFR, удовлетворяющие критериям включения.

Среди различных схем введения доз у 89% наблюдалось прогрессирование после по меньшей мере 1 линии предшествующего лечения с помощью системной химиотерапии.

Таблица 5. Характеристики исходного уровня^a

	Схема 1 Дробное введение дозы 10 мг (n=33)	Схема 2 Непрерывное введение дозы 6 мг (n=78)	Схема 3 Непрерывное введение дозы 8 мг (n=59)
Возраст, медианное значение (диапазон)	68 (53-88)	65 (42-88)	67 (36-87)
Общее состояние согласно ECOG			
0	11 (33)	22 (28)	35 (59)
1	15 (46)	41 (53)	20 (34)
2	7 (21)	15 (19)	4 (7)

Предварительное лечение			
Невосприимчивые к химиотерапии^b	29 (88)	73 (94)	50 (85)
Ранее не получавшие химиотерапию^c	4 (12)	5 (6)	9 (15)
Предшествующая иммунотерапия	3 (9)	8 (10)	11 (19)
Количество линий предшествующего лечения			
0	3 (9)	6 (8)	8 (14)
1	14 (42)	34 (44)	27 (46)
2	11 (33)	25 (32)	18 (31)
3	4 (12)	11 (14)	5 (8)
> 3	1 (3)	2 (3)	1 (2)
Висцеральные метастазы			
Имеются	24 (73)	60 (77)	45 (76)
Отсутствуют	9 (27)	18 (23)	14 (24)
Скорость выведения креатинина			
40-59 мл/мин.	12 (36)	40 (51)	32 (54)
≥ 60 мл/мин.	21 (64)	38 (49)	27 (46)
Любое изменение FGFR^d	33 (100)	78 (100)	59 (100)
Слияние FGFR2/3^d	6 (18)	15 (21)	20 (34)
Мутация FGFR3^d	30 (91)	66 (85)	39 (66)
Как мутация, так и слияние FGFR	3 (9)	4 (5)	0

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

^a Данные обо всех пациентах по состоянию на 10 июня 2017 г. - момент окончания сбора данных (n=170).

^b Невосприимчивыми к химиотерапии пациентами являлись таковые, у которых наблюдалось прогрессирование во время или после ≥ 1 линии предшествующей системной химиотерапии или в течение 12 месяцев после адъювантной или неоадъювантной химиотерапии.

^c Ранее не получавшими химиотерапию пациентами являлись те, которым не подходил цисплатин. Непригодность цисплатина была установлена, исходя из ухудшения почечной функции, определенного как 1) скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин./1,73 м² при 24-часовом измерении мочи; 2) расчетная оценка по формуле Кокрофта-Голта или 3) периферическая нейропатия 2 степени или выше (СТСАЕ версии 4.0).

^d У пациентов может иметься более 1 изменения FGFR.

Среди всех схем введения доз подтвержденная частота объективного ответа составляла 35% (95% CI, 28%-43%), при этом наиболее высокая частота наблюдалась среди пациентов, которые получали лечение с помощью 8 мг/дл эрдафитиниба непрерывно согласно схеме 3 (таблица 6). Подтвержденная частота контроля заболевания составляла 76% среди всех пациентов. У большинства пациентов, получавших лечение с помощью 8 мг/дл эрдафитиниба непрерывно, наблюдалось снижение опухолевой нагрузки (у 44/59 [75%] наблюдалось уменьшение суммы диаметров целевых очагов поражения; фигура 2).

Медианная выживаемость без прогрессирования составляла 5,1 месяца и была наиболее длительной среди пациентов, которые получали лечение с помощью 8 мг/дл эрдафитиниба непрерывно согласно схеме 3 (таблица 6).

Медианная продолжительность ответа в группе 8 мг/дл эрдафитиниба непрерывно (схема 3) составляла

5,4 месяца, и многие ответы продолжают (таблица 6).

Таблица 6. Противоопухолевая активность для 3 схем введения доз эрдафитиниба

	Схема 1 Дробное введение дозы 10 мг (n=33)	Схема 2 Непрерывное введение дозы 6 мг (n=78)	Схема 3 Непрерывное введение дозы 8 мг (n=59)
ORR, подтвержденная, n (%)	8 (24) 2 (6)	27 (35) 2 (3)	25 (42) 3 (5)

Полный ответ	6 (18)	25 (32)	22 (37)
Частичный ответ	16 (49)	30 (39)	23 (39)
Стабилизация заболевания			
P-значение для ORR по сравнению с ORR при схеме 3	0,354	0,082	-
Частота контроля заболевания, подтвержденная, n (%)	24 (73)	57 (73)	48 (81)
Продолжительность ответа, медианная, месяцы	12,6	4,9	5,4
Последующее наблюдение для оценки выживаемости, медианное значение, месяцы	18,4	15,5	8,8
Выживаемость без прогрессирования, медианная, месяцы	4,0	5,1	5,6
<p>^a Данные обо всех пациентах по состоянию на 10 июня 2017 г. - момент окончания сбора данных (n=170).</p> <p>ORR, подтвержденная=подтвержденная частота объективного ответа=подтвержденный полный ответ+подтвержденный частичный ответ.</p> <p>Частота контроля заболевания, подтвержденная= подтвержденный полный ответ+подтвержденный частичный ответ+стабилизация заболевания.</p>			

Время до развития ответа

Медианное время до развития ответа в подгруппе из 59 пациентов при схеме 3 составляло 1,41 месяца с диапазоном 1,1-5,5 месяца.

Среди всех схем введения доз 94% (n=195) пациентов сообщали о TRAE; большинство из них относились к 1 или 2 степени (таблица 7).

33% (n=69) пациентов сообщали о TRAE 3 степени, 0,5% (n=1) пациентов сообщали о TRAE 4 степени, и случаев смерти, связанных с лечением, не было.

АЕ поддавались контролю.

Рекомендации в отношении профилактики основных АЕ, связанных с лечением с помощью эрдафитиниба, являются следующими.

- Для снижения риска гиперфосфатемии для всех пациентов был рекомендован

рацион с низким содержанием фосфатов (600-800 мг потребляемых пищевых фосфатов в день).

- Для снижения риска эффектов в отношении кожи было рекомендовано нанесение смягчающего увлажняющего крема, не содержащего спирта, и избегание излишнего воздействия солнечного света, мыла, изделий с отдушкой и горячих ванн.

- Для снижения риска эффектов в отношении ногтей было рекомендовано, чтобы пациенты содержали свои пальцы рук и ног в чистоте и подстригали ногти.

Контроль

- Гиперфосфатемию ($> 5,5$ мг/дл) контролировали с помощью фосфатсвязывающего средства, если это было оправдано с медицинской точки зрения.

- Сухость кожи контролировали с помощью дополнительных мазей для местного применения, таких как кремы на основе лактата аммония, салициловой кислоты или оксида цинка.

- Эффекты в отношении ногтей контролировали с помощью средства для укрепления ногтей для местного применения; в тяжелых случаях применяли антибиотики или нитрат серебра.

TRAE, ассоциированные с классом ингибиторов FGFR, обычно относились к 1 или 2 степени; среди всех схем введения доз 2 пациента сообщили о ретинопатии (2 степени [n=1] и 3 степени [n=1]).

Среди всех схем введения доз 22 (11%) пациента прекратили лечение вследствие TRAE. Наиболее распространенными TRAE, приводящими к прекращению лечения, были общую слабость, сухость во рту

и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии.

Таблица 7. TRAE, о которых сообщали $\geq 10\%$ пациентов при схеме 3^a

	Схема 1 Дробное введение дозы 10 мг (n=33)		Схема 2 Непрерывное введение дозы 6 мг (n=78)		Схема 3 Непрерывное введение дозы 8 мг (n=96)	
	Любая степень	Степень ≥ 3	Любая степень	Степень ≥ 3	Любая степень	Степень ≥ 3
Гиперфосфатемия	15 (46)	0	48 (62)	0	66 (69)	2 (2)
Стоматит	16 (49)	1 (3)	32 (41)	7 (9)	45 (47)	8 (8)
Диарея	13 (39)	1 (3)	34 (44)	0	40 (42)	3 (3)
Сухость во рту	14 (42)	0	31 (40)	2 (3)	40 (42)	0
Дисгевзия	10 (30)	0	10 (13)	0	32 (33)	1 (1)
Сухость кожи	7 (21)	0	17 (22)	0	26 (27)	0
Снижение аппетита	7 (21)	0	18 (23)	2 (3)	23 (24)	0
Алопеция	3 (9)	0	7 (9)	0	22 (23)	0

Усталость	4 (12)	0	14 (18)	1 (1)	19 (20)	1 (1)
Сухость глаз	2 (6)	0	2 (3)	1 (1)	17 (18)	0
Нечеткость зрения	4 (12)	0	5 (6)	1 (1)	15 (16)	0
Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	2 (6)	0	12 (15)	0	15 (16)	4 (4)
Паронихия	2 (6)	0	11 (14)	0	14 (15)	3 (3)
Общая слабость	6 (18)	2 (6)	12 (15)	4 (5)	13 (14)	3 (3)
Дистрофия ногтей	2 (6)	0	7 (9)	0	12 (13)	3 (3)
Повышенное слезотечение	4 (12)	0	11 (14)	0	8 (8)	0
Онихолизис	5 (15)	0	13 (17)	5 (6)	10 (10)	1 (1)
Классовые эффекты ингибиторов FGFR (суммарные термины)						
АЕ со стороны глаз	14 (42)	1 (3)	27 (35)	2 (3)	55 (57)	5 (5)
АЕ со стороны кожи и подкожных тканей	14 (42)	1 (3)	47 (60)	5 (6)	63 (66)	13 (14)
^a Данные обо всех пациентах по состоянию на 5 декабря 2017 г. - момент окончания сбора данных (N=207).						

Анализ выполняли с участием 99 пациентов из NCT02365597, получавших схему введения доз 8 мг/день непрерывно (с фармакодинамически управляемым повышением дозы до 9 мг/день в соответствии с уровнями фосфатов в сыворотке крови, как описано в данном документе, схема 3), для исследования эффективности у пациентов с высоким риском. Пациентов включали в исследование NCT02365597 вплоть до 21 декабря 2017 г., и датой окончания сбора данных для анализа было 15 марта 2018 г. Пациентов с высоким риском определяли как пациентов, удовлетворяющих одному или нескольким из следующих критериев: - возраст ≥ 75 лет;

- PS 2 согласно ECOG (показатель общего состояния 2 согласно Восточной объединенной онкологической группе; Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-655);

- уровень гемоглобина < 10 г/дл;

- висцеральные метастазы в печени, легком и/или костях;

- наличие 2 или 3 факторов риска по Беллмунту (Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray

R, et al: Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. J Clin Oncol 28:1850-1855, 2010).

Результаты, полученные для частоты объективного ответа (ORR), продолжительности ответа (DOR), выживаемости без прогрессирования (PFS) и общей выживаемости (OS), анализировали с применением выбранных переменных исходного уровня, при этом высокий риск определяли, как указано выше: возраст ≥ 75 лет, PS 2 согласно ECOG, уровень гемоглобина < 10 г/дл, висцеральные метастазы и наличие 2 или 3 факторов риска по Беллмунту.

Результаты. Результаты исследования эффективности (таблица 8) показали, что ORR согласно оценке исследователя составляла 40% при первичном анализе с участием всех пациентов и $> 36\%$ во всех подгруппах, за исключением PS 2 согласно ECOG. ORR в подгруппах высокого риска находилась в диапазоне от 14,3% до 53,3%. ORR достигала 50% или больше в 2 подгруппах высокого риска: возраст ≥ 75 лет и уровень гемоглобина < 10 г/дл.

DOR находилась в диапазоне от 5,5 месяца до 6 месяцев для большинства подгрупп, исключение составляли пациенты в возрасте ≥ 75 лет с DOR, составлявшей 13,4 месяца, и подгруппа с PS 2 согласно ECOG и отсутствием заболевания с висцеральными метастазами с DOR, составлявшей соответственно 2,8 месяца и 4,6 месяца.

Медианная PFS составляла > 5 месяцев среди всех подгрупп за исключением подгруппы с PS 2 согласно ECOG и наличием 2-3 факторов риска по Беллмунту. При первичном анализе с участием всех пациентов медианная PFS составляла 5,52 месяца.

Данные об OS являются неокончательными, однако они в целом соответствуют тенденции для PFS, где медианные показатели превышают 1 год в большинстве подгрупп. В подгруппах высокого риска, выделенных на основании возраста, уровня гемоглобина и наличия висцеральных метастазов, медианная OS достигала медианной OS, составляющей 13,8 месяца, для первичного анализа с участием всех пациентов или превышала ее.

Таблица 8.

	ORR, %, n/N (95% CI)	DOR, месяцы (95% CI)	PFS, месяцы (95% CI)	OS, месяцы (95% CI)
Первичный анализ с участием всех пациентов	40,4, 40/99 (30,7, 50,7)	5,59 (4,24, 7,23)	5,52 (4,17, 5,95)	13,80 (9,82, NE)
Возраст: < 75 лет	38,6, 32/83 (28,1, 49,9)	5,59 (4,21, 7,00)	5,52 (4,04, 6,64)	12,02 (8,97, NE)
≥ 75 лет	50,0, 8/16 (24,7, 75,3)	13,37 (2,56, 13,37)	5,65 (1,38, 14,75)	14,03 (3,98, NE)

	ORR, %, n/N (95% CI)	DOR, месяцы (95% CI)	PFS, месяцы (95% CI)	OS, месяцы (95% CI)
ECOG: 0-1	42,4, 39/92	5,98	5,55	14,03
2	(32,1, 53,1)	(4,24, 7,39)	(4,34, 6,77)	(10,71, NE)
	14,3, 1/7	2,79	3,15	5,13
	(0,4, 57,9)	(NE, NE)	(1,02, 4,90)	(2,99, 8,02)
Нв: < 10 г/дл	53,3, 8/15	5,98	7,26	NE
≥ 10 г/дл	(26,6, 78,7)	(2,96, NE)	(2,53, 11,07)	(5,98, NE)
	38,1, 32/84	5,55	5,52	13,80
	(27,7, 49,3)	(4,21, 7,39)	(3,88, 5,68)	(9,82, NE)
Висцеральные метастазы: Да	38,5, 30/78	5,98	5,45	13,80
Нет	(27,7, 50,2)	(4,21, 13,37)	(3,15, 5,65)	(8,02, NE)
	47,6, 10/21	4,57	5,68	14,03
	(25,7, 70,2)	(2,96, NE)	(4,34, 8,51)	(10,71, NE)
Факторы риска по Беллмунту: 0 или 1	41,6, 32/77	5,55	5,59	14,03
2 или 3	(30,4, 53,4)	(4,21, 7,39)	(4,04, 7,00)	(10,71, NE)
	36,4, 8/22	5,98	4,62	10,32
	(17,2, 59,3)	(2,79, NE)	(2,53, 7,26)	(5,13, NE)

Результаты исследования безопасности показаны в таблице 9. Не наблюдалось различий в долях серьезных нежелательных явлений 3/4 степени в зависимости от подгруппы, при этом они находились в диапазоне от 26,7% до 36,4% за исключением PS 2 согласно ECOG.

Модификации дозы между различными подгруппами также были в целом сходными. В группах высокого риска пациенты в возрасте ≥ 75 лет и пациенты с PS 2 согласно ECOG демонстрировали наиболее высокие показатели частоты снижения дозы и прерывания введения доз.

Показатели частоты прекращения лечения по причине нежелательных явлений среди подгрупп составляли примерно 20% за исключением подгрупп с PS 2 согласно ECOG и наличием 2-3 факторов риска по Беллмунту (57,1% и 36,4% соответственно).

Имело место 7 случаев смерти, обусловленных нежелательными явлениями, возникшими после начала лечения. Шесть из этих случаев смерти произошли в ситуации прогрессирования заболевания с документально подтвержденными висцеральными метастазами. Один случай смерти представлял собой инфаркт миокарда у пациента с нарушениями со стороны сердца, который не рассматривали как связанный с лечением.

Полученные результаты подтверждают, что эрдафитиниб в целом обеспечивает сопоставимую эффективность у пациентов с высоким риском, в особенности у пациентов с высоким риском с уротелиальным раком, характеризующимся изменением FGFR, на

поздней стадии в качестве общей популяции.

Несмотря на ограничения в виде небольшого размера выборки и неокончательных данных об OS, было установлено, что общепринятые критерии высокого риска (пожилой возраст, более низкий уровень гемоглобина, заболевание с висцеральными метастазами, наличие нескольких факторов риска по Беллмунту), ассоциированные с нежелательными исходами у пациентов с уротелиальной карциномой, получавших химиотерапию, не оказывали влияния на ORR у пациентов, получавших лечение с помощью эрдафитиниба.

PS 2 согласно ECOG являлся единственным статистически значимым фактором риска с нежелательными эффектами в отношении PFS и OS у пациентов, получавших лечение с помощью эрдафитиниба, с тенденциями для висцеральных метастазов и наличия 2-3 факторов риска по Беллмунту. Это может быть связано с высокой частотой прекращения приема эрдафитиниба в данной группе пациентов.

В целом на профиль безопасности эрдафитиниба не влияло наличие характеристик, обуславливающих высокий риск.

Таблица 9.

Число пациентов (%)

TEAE, приводящие к:

	серьезным TEAE 3/4 степени	снижению дозы	прерывани ю введения доз	прекращени ю лечения	смерти
Первичный анализ с участием всех пациентов (n=99)	33 (33,3)	55 (55,6)	70 (70,7)	21 (21,2)	7 (7,1)
Возраст					
< 75 лет (n=83)	27 (32,5)	44 (53,0)	57 (68,7)	18 (21,7)	5 (6,0)
≥ 75 лет (n=16)	6 (37,5)	11 (68,8)	13 (81,3)	3 (18,8)	2 (12,5)
ECOG					
0-1 (n=92)	29 (31,5)	51 (55,4)	64 (69,6)	17 (18,5)	6 (6,5)
2 (n=7)	4 (57,1)	4 (57,1)	6 (85,7)	4 (57,1)	1 (14,3)
Уровень гемоглобина					
≥ 10 г/дл	29 (34,5)	47 (56,0)	61 (72,6)	18 (21,4)	6 (7,1)
< 10 г/дл	4 (26,7)	8 (53,3)	9 (60,0)	3 (20,0)	1 (6,7)
Висцеральные метастазы					
нет	7 (33,3)	13 (61,9)	14 (66,7)	4 (19,0)	1 (4,8)
да	26 (33,3)	42 (53,8)	56 (71,8)	17 (21,8)	6 (7,7)
Факторы риска по Беллмунту					
0-1	25 (32,5)	44 (57,1)	54 (70,1)	13 (16,9)	4 (5,2)

2-3 8 (36,4) 11 (50,0) 16 (72,7) 8 (36,4) 3 (13,6)

Нб - гемоглобин; TEAE - нежелательные явления, возникшие после начала лечения.

В таблице 10 сообщается о распределении факторов риска у 99 пациентов, получавших схему введения доз 8 мг/день непрерывно (с фармакодинамически управляемым повышением дозы до 9 мг/день в соответствии с уровнями фосфатов в сыворотке крови, как описано в данном документе, схема 3) (NCT02365597), в 2 возрастных группах (< 75 лет и ≥ 75 лет).

Таблица 10

Лечение	Категория	Возраст < 75 лет	Возраст ≥ 75 лет
8 мг	0-1 согласно ECOG	77	15
	2 согласно ECOG	6	1
	Нб < 10	14	1
	Нб ≥ 10	69	15
	Наличие висцеральных метастазов	68	10
	Отсутствие висцеральных метастазов	15	6
	0-1 фактор риска по Беллмунту	62	15
	2-3 фактора риска по Беллмунту	21	1

Заключительный анализ для NCT02365597 проводили согласно протоколу через 12 месяцев после включения в исследование последнего субъекта. Медианная продолжительность периода последующего наблюдения для 101 пациента, получавшего лечение с помощью эрдафитиниба (8 мг эрдафитиниба в день непрерывно в рамках 28-дневных циклов и повышение дозы до 9 мг в день, если не достигался определенный протоколом целевой уровень фосфатов в сыворотке крови и если не появлялись значительные нежелательные явления, связанные с лечением (TRAE)), составляла ~ 24 месяца. Подтвержденная ORR составляла 40%. Медианная DOR составляла 5,98 месяца; у 31% пациентов, отвечающих на лечение, DOR составляла ≥ 1 года. Медианная PFS составляла 5,52 месяца, медианная OS составляла 11,3 месяца. Показатели 12-месячной и 24-месячной выживаемости составляли 49% и 31% соответственно. Медианная продолжительность лечения составляла 5,4 месяца. Профиль безопасности эрдафитиниба находился в соответствии с первичным анализом. При более длительном периоде последующего наблюдения новые TRAE не наблюдались. События центральной серозной ретинопатии (CSR) происходили у 27% (27/101) пациентов; в 85% (23/27) случаев они относились к 1 или 2 степени; 13 пациентов снижали дозу, 8 прерывали введение, и 3 прекращали лечение. К дате окончания сбора данных в 63% (17/27) случаев произошло устранение; 60% (6/10) продолжающихся событий CSR относились к 1 степени. Случаев смерти, связанных с лечением, не было.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, такого количества эрдафитиниба, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, и где возраст нуждающегося субъекта, в частности возраст пациента с раком, составляет ≥ 75 лет.

2. Способ лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, такого количества эрдафитиниба, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, и где PS согласно ECOG у нуждающегося субъекта, в частности PS согласно ECOG у пациента с раком, составляет 2.

3. Способ лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, такого количества эрдафитиниба, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, и где уровень гемоглобина у нуждающегося субъекта, в частности уровень гемоглобина у пациента с раком, составляет < 10 г/дл.

4. Способ лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, такого количества эрдафитиниба, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, и где у нуждающегося субъекта, в частности пациента с раком, имеются висцеральные метастазы.

5. Способ лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, такого количества эрдафитиниба, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, и где у нуждающегося субъекта, в частности пациента с раком, имеется 2 или 3 фактора риска по Беллмунту.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл.

7. Применение эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком в возрасте ≥ 75 лет в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл.

8. Применение эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, у которого PS согласно ECOG составляет 2, в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5

мг/дл включительно до < 7 мг/дл или в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл.

9. Применение эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, у которого уровень гемоглобина составляет < 10 г/дл, в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл.

10. Применение эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, у которого имеются висцеральные метастазы, в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл.

11. Применение эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, у которого имеется 2 или 3 фактора риска по Беллмунту, в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл.

12. Применение по любому из пп. 7-11, где уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл.

13. Эрдафитиниб для применения при лечении рака у пациента с раком в возрасте ≥ 75 лет, где эрдафитиниб вводится в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл.

14. Эрдафитиниб для применения при лечении рака у пациента с раком, у которого PS согласно ECOG составляет 2, где эрдафитиниб вводится в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл.

15. Эрдафитиниб для применения при лечении рака у пациента с раком, у которого уровень гемоглобина составляет < 10 г/дл, где эрдафитиниб вводится в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл.

16. Эрдафитиниб для применения при лечении рака у пациента с раком, у которого имеются висцеральные метастазы, где эрдафитиниб вводится в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл.

17. Эрдафитиниб для применения при лечении рака у пациента с раком, у которого имеется 2 или 3 фактора риска по Беллмунту, где эрдафитиниб вводится в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл.

18. Эрдафитиниб для применения по любому из пп. 13-17, где уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл.

19. Способ лечения рака, при этом способ включает введение субъекту,

нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, и где возраст нуждающегося субъекта, в частности возраст пациента с раком, составляет ≥ 75 лет.

20. Способ лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, и где PS согласно ECOG у нуждающегося субъекта, в частности PS согласно ECOG у пациента с раком, составляет 2.

21. Способ лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, и где уровень гемоглобина у нуждающегося субъекта, в частности уровень гемоглобина у пациента с раком, составляет <10 г/дл.

22. Способ лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, и где у нуждающегося субъекта, в частности пациента с раком, имеются висцеральные метастазы.

23. Способ лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, и где у нуждающегося субъекта, в частности пациента с раком, имеется 2 или 3 фактора риска по Беллмунту.

24. Применение эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком в возрасте ≥ 75 лет, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

25. Применение эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, у которого PS согласно ECOG составляет 2, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

26. Применение эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, у которого уровень гемоглобина составляет < 10 г/дл, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

27. Применение эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, у которого имеются висцеральные метастазы, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

28. Применение эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для

лечения рака у пациента с раком, у которого имеется 2 или 3 фактора риска по Беллмунту, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

29. Эрдафитиниб для применения при лечении рака у пациента с раком в возрасте ≥ 75 лет, где эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

30. Эрдафитиниб для применения при лечении рака у пациента с раком, у которого PS согласно ECOG составляет 2, где эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

31. Эрдафитиниб для применения при лечении рака у пациента с раком, у которого уровень гемоглобина составляет < 10 г/дл, где эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

32. Эрдафитиниб для применения при лечении рака у пациента с раком, у которого имеются висцеральные метастазы, где эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

33. Эрдафитиниб для применения при лечении рака у пациента с раком, у которого имеется 2 или 3 фактора риска по Беллмунту, где эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме.

34. Способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где рак представляет собой уротелиальный рак, рак мочевого пузыря, гепатоцеллюлярный рак, плоскоклеточную карциному или рак легкого.

35. Способ или применение по п. 34, где рак представляет собой метастатический или хирургически неоперабельный уротелиальный рак.

36. Способ или применение по п. 34, где рак представляет собой холангиокарциному на поздней стадии или метастатическую холангиокарциному.

37. Способ лечения рака, при этом способ включает:

а) введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности пациенту с раком, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

б) измерение уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, введение эрдафитиниба в количестве 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

с-2) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, дальнейшее введение эрдафитиниба в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

с-3) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, временное прерывание лечения с помощью эрдафитиниба до тех пор, пока уровни

фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем возобновление лечения с помощью эрдафитиниба с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

и где нуждающийся субъект, в частности пациент с раком, является пациентом, удовлетворяющим одному или нескольким из следующих критериев: возраст ≥ 75 лет; PS 2 согласно ECOG; уровень гемоглобина < 10 г/дл; висцеральные метастазы, в частности в печени, легком и/или костях; а также 2 или 3 фактора риска по Беллмунту.

38. Применение эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента с раком, где:

а) лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряются в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, количество эрдафитиниба в лекарственном препарате для ежедневного введения, в частности один раз в день, в непрерывном режиме увеличивается до 9 мг;

с-2) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, пациент продолжает получать непрерывное лечение с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день;

с-3) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывается до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляется с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

и где пациент с раком является пациентом, удовлетворяющим одному или нескольким из следующих критериев: возраст ≥ 75 лет; PS 2 согласно ECOG; уровень гемоглобина < 10 г/дл; висцеральные метастазы, в частности в печени, легком и/или костях; а также 2 или 3 фактора риска по Беллмунту.

39. Эрдафитиниб для применения при лечении рака у пациента с раком, где:

а) эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряются в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, эрдафитиниб вводится в количестве 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

с-2) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от

5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, эрдафитиниб вводится далее в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

с-3) в случае, если уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывается до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляется с приемом 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме;

и где пациент с раком является пациентом, удовлетворяющим одному или нескольким из следующих критериев: возраст ≥ 75 лет; PS 2 согласно ECOG; уровень гемоглобина < 10 г/дл; висцеральные метастазы, в частности в печени, легком и/или костях; а также 2 или 3 фактора риска по Беллмунту.

40. Эрдафитиниб для применения при лечении метастатического или хирургически неоперабельного уротелиального рака, характеризующегося выбранными генетическими изменениями FGFR (транслокациями или мутациями FGFR), у пациента в возрасте ≥ 75 лет, где эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, и где ежедневное количество эрдафитиниба вводится в виде двух фармацевтических композиций, в частности двух таблеток, каждая из которых содержит 4 мг эрдафитиниба, или в виде двух фармацевтических композиций, в частности двух таблеток, при этом одна содержит 3 мг эрдафитиниба, и одна содержит 5 мг эрдафитиниба.

41. Эрдафитиниб для применения при лечении метастатического или хирургически неоперабельного уротелиального рака, характеризующегося выбранными генетическими изменениями FGFR (транслокациями или мутациями FGFR), у пациента в возрасте ≥ 75 лет, где эрдафитиниб вводится в количестве 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, и где ежедневное количество эрдафитиниба вводится в виде трех фармацевтических композиций, в частности трех таблеток, каждая из которых содержит 3 мг эрдафитиниба, или в виде двух фармацевтических композиций, в частности двух таблеток, при этом одна содержит 4 мг эрдафитиниба, и одна содержит 5 мг эрдафитиниба.

42. Эрдафитиниб для применения при лечении метастатического или хирургически неоперабельного уротелиального рака, характеризующегося выбранными генетическими изменениями FGFR (транслокациями или мутациями FGFR), у пациента, у которого имеются висцеральные метастазы, где эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, и где ежедневное количество эрдафитиниба вводится в виде двух фармацевтических композиций, в частности двух таблеток, каждая из которых содержит 4 мг эрдафитиниба, или в виде двух фармацевтических композиций, в частности двух таблеток, при этом одна содержит 3 мг эрдафитиниба, и одна содержит 5 мг эрдафитиниба.

43. Эрдафитиниб для применения при лечении метастатического или хирургически неоперабельного уротелиального рака, характеризующегося выбранными генетическими

изменениями FGFR (транслокациями или мутациями FGFR), у пациента, у которого имеются висцеральные метастазы, где эрдафитиниб вводится в количестве 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, и где ежедневное количество эрдафитиниба вводится в виде трех фармацевтических композиций, в частности трех таблеток, каждая из которых содержит 3 мг эрдафитиниба, или в виде двух фармацевтических композиций, в частности двух таблеток, при этом одна содержит 4 мг эрдафитиниба, и одна содержит 5 мг эрдафитиниба.

44. Эрдафитиниб для применения при лечении метастатического или хирургически неоперабельного уротелиального рака, характеризующегося выбранными генетическими изменениями FGFR (транслокациями или мутациями FGFR), у пациента в возрасте ≥ 75 лет, у которого имеются висцеральные метастазы, где эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, и где ежедневное количество эрдафитиниба вводится в виде двух фармацевтических композиций, в частности двух таблеток, каждая из которых содержит 4 мг эрдафитиниба, или в виде двух фармацевтических композиций, в частности двух таблеток, при этом одна содержит 3 мг эрдафитиниба, и одна содержит 5 мг эрдафитиниба.

45. Эрдафитиниб для применения при лечении метастатического или хирургически неоперабельного уротелиального рака, характеризующегося выбранными генетическими изменениями FGFR (транслокациями или мутациями FGFR), у пациента в возрасте ≥ 75 лет, у которого имеются висцеральные метастазы, где эрдафитиниб вводится в количестве 9 мг ежедневно, в частности один раз в день, в непрерывном режиме, и где ежедневное количество эрдафитиниба вводится в виде трех фармацевтических композиций, в частности трех таблеток, каждая из которых содержит 3 мг эрдафитиниба, или в виде двух фармацевтических композиций, в частности двух таблеток, при этом одна содержит 4 мг эрдафитиниба, и одна содержит 5 мг эрдафитиниба.

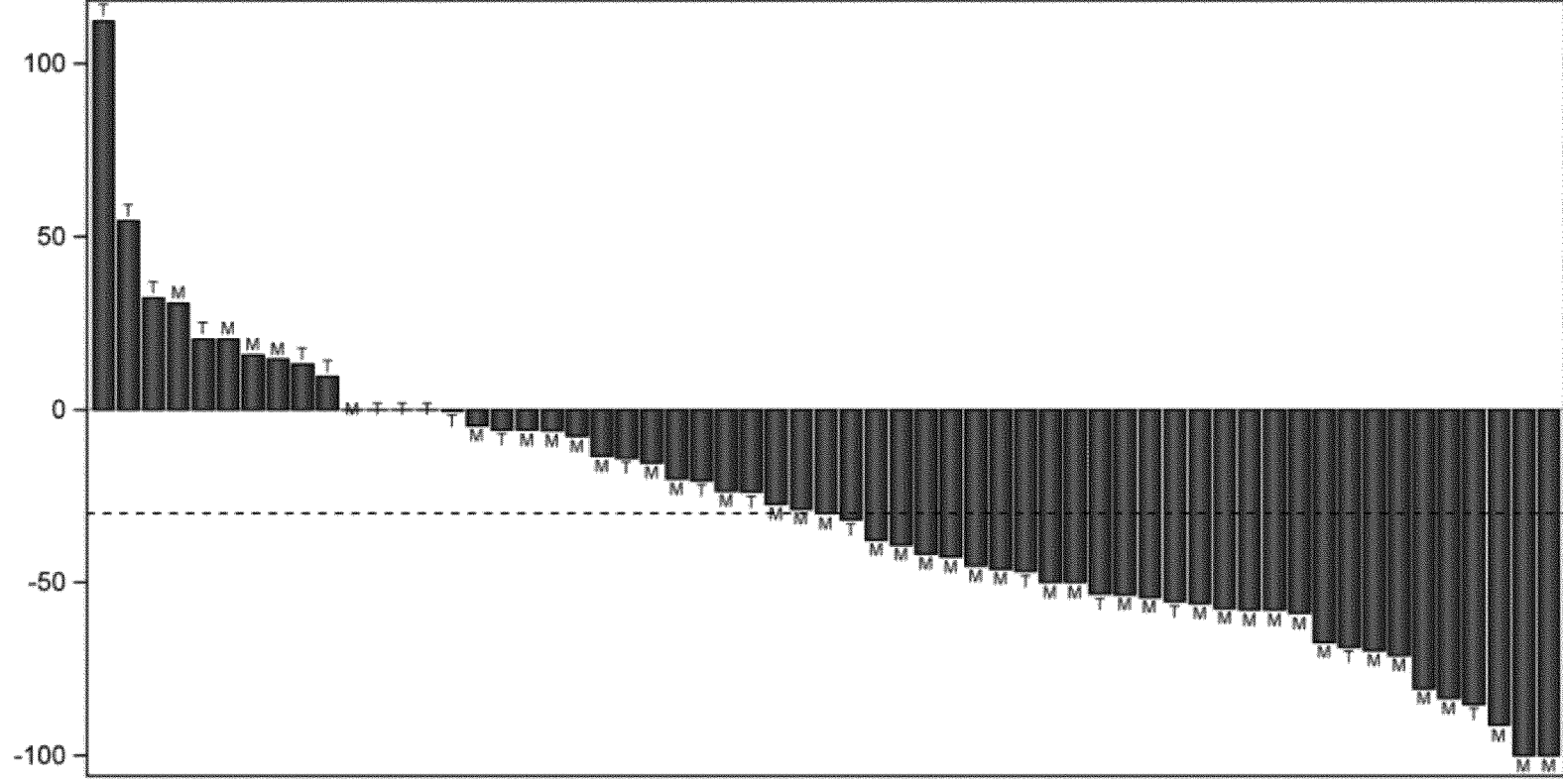
По доверенности

Фигура 1



^аВ рамках выбранной схемы пациентам дополнительно повышали дозу до 9 мг/день, если их уровни фосфатов в сыворотке крови не достигали 5,5 мг/дл ко дню 14 и если у них не было TRAE.

Максимальное снижение относительно исходного уровня (%)



Фигура 2