

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043608**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.06

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

(21) Номер заявки
201992849

(22) Дата подачи заявки
2018.06.01

(54) ИНГИБИТОРЫ FGFR2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ

(31) 17174295.0; 18171315.7

(32) 2017.06.02; 2018.05.08

(33) EP

(43) 2020.04.15

(86) PCT/EP2018/064523

(87) WO 2018/220206 2018.12.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Буссолари Жаклин Чирилло (US)

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

(56) BYRON SARA A ET AL. "The N550K/H Mutations in FGFR2 Confer Differential Resistance to PD173074, Dovitinib, and Ponatinib ATP-Competitive Inhibitors", NEOPLASIA, NEOPLASIA PRESS, US, vol. 15, no. 8, 1 August 2013 (2013-08-01), pages 975-988, XP009172164, ISSN: 1476-5586, DOI: 10.1593/NEO.121106, page 982 - page 984, table 1

WANG YU ET AL. "Antitumor effect of FGFR inhibitors on a novel cholangiocarcinoma patient derived xenograft mouse model endogenously expressing an FGFR2-CCDC6 fusion protein", CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US, vol. 380, no. 1, 20 May 2016 (2016-05-20), pages 163-173, XP029662009, ISSN: 0304-3835, DOI: 10.1016/J.CANLET.2016.05.017, page 172, paragraph 1

DAWN Q. CHONG ET AL. "The landscape of targeted therapies for cholangiocarcinoma: current status and emerging targets", ONCOTARGET, vol. 7, no. 29, 19 July 2016 (2016-07-19), pages 46750-46767, XP055422802, United States ISSN: 1949-2553, DOI: 10.18632/oncotarget.8775, page 46757, last paragraph - page 46759, paragraph 1

JC SORIA ET AL. "Safety and activity of the pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor erdafitinib in phase 1 study patients (Pts) with molecularly selected advanced cholangiocarcinoma (CCA).", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 35, no. 15S, 1 May 2017 (2017-05-01), XP055423125, the whole document

(57) В изобретении раскрыты способы лечения холангиокарциномы у пациента, включающие оценку биологического образца от пациента в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, включая по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R; и лечение пациента ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R.

B1

043608

043608 B1

Область техники

В изобретении предусмотрены способы лечения холангиокарциномы у пациента с одним или несколькими мутантными FGFR с помощью ингибитора рецептора фактора роста фибробластов.

Предпосылки изобретения

Выявление генетических аномалий может быть пригодным при выборе подходящего(их) терапевтического(их) средства(средств) для пациентов, имеющих рак. Это также может быть применимым для пациентов, имеющих рак, которым не подходит основной вариант терапии (терапия первой линии) для данного типа рака, особенно если не существует общепринятого стандарта лечения в отношении терапии второй и последующих линий. Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) представляют собой семейство рецепторных тирозинкиназ, участвующих в регуляции выживания, пролиферации, миграции и дифференцировки клеток. Изменения FGFR, включая мутации FGFR и слияния или транслокации FGFR, наблюдались при некоторых видах рака. На сегодняшний день нет утвержденных средств терапии, которые были бы эффективны у пациентов с изменениями FGFR.

Краткое описание изобретения

В данном документе раскрыты способы лечения холангиокарциномы у пациента, включающие оценку биологического образца от пациента в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR и лечение пациента ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR.

В данном документе раскрыты способы лечения холангиокарциномы у пациента, включающие оценку биологического образца от пациента в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-BICC1; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-CCAR1; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-KIAA1598; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния DTWD2-FGFR2; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния ESR2-FGFR2; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-MGEA5; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-SBNO2; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере мутации FGFR2 C390>YS; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере мутации FGFR2 N549K; в частности, в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 C383R; и лечение пациента ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, описанных выше; в частности, лечение пациента ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R.

В данном документе раскрыты способы лечения холангиокарциномы у пациента, имеющего FGFR2 с SNP C383R или имеющего слияние FGFR2-BICC1; или имеющего слияние FGFR2-CCAR1; или имеющего слияние FGFR2-KIAA1598; или имеющего слияние DTWD2-FGFR2; или имеющего слияние ESR2-FGFR2; или имеющего слияние FGFR2-MGEA5; или имеющего слияние FGFR2-SBNO2; или имеющего мутацию FGFR2 C390>YS; или имеющего мутацию FGFR2 N549K; в частности, имеющего FGFR2 C383R, включающие введение ингибитора FGFR указанному пациенту. У пациента может иметься один или несколько дополнительных мутантных FGFR.

В данном документе раскрыт ингибитор FGFR для применения при лечении холангиокарциномы у пациента, имеющего FGFR2 с SNP C383R или имеющего слияние FGFR2-BICC1; или имеющего слияние FGFR2-CCAR1; или имеющего слияние FGFR2-KIAA1598; или имеющего слияние DTWD2-FGFR2; или имеющего слияние ESR2-FGFR2; или имеющего слияние FGFR2-MGEA5; или имеющего слияние FGFR2-SBNO2; или имеющего мутацию FGFR2 C390>YS; или имеющего мутацию FGFR2 N549K; в частности, имеющего FGFR2 C383R. У пациента может иметься один или несколько дополнительных мутантных FGFR.

В данном документе раскрыто применение ингибитора FGFR в изготовлении лекарственного препарата для лечения холангиокарциномы у пациента, имеющего FGFR2 с SNP C383R, или имеющего слияние FGFR2-BICC1; или имеющего слияние FGFR2-CCAR1; или имеющего слияние FGFR2-KIAA1598; или имеющего слияние DTWD2-FGFR2; или имеющего слияние ESR2-FGFR2; или имеющего слияние FGFR2-MGEA5; или имеющего слияние FGFR2-SBNO2; или имеющего мутацию FGFR2 C390>YS; или имеющего мутацию FGFR2 N549K; в частности, имеющего FGFR2 C383R. У пациента может иметься один или несколько дополнительных мутантных FGFR.

В данном документе раскрыт ингибитор FGFR для применения при лечении холангиокарциномы у пациента, где у пациента установлено наличие восприимчивости к лечению ингибитором FGFR или вероятности ответа на него путем оценки биологического образца, полученного от пациента, в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-BICC1; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-CCAR1; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-

KIAA1598; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния DTWD2-FGFR2; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния ESR2-FGFR2; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-MGEA5; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-SBNO2; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере мутации FGFR2 C390>YS; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере мутации FGFR2 N549K; в частности, в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 C383R, при этом выявлено присутствие одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-BICC1; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-CCAR1; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-KIAA1598; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния DTWD2-FGFR2; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния ESR2-FGFR2; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-MGEA5; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-SBNO2; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере мутации FGFR2 C390>YS; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере мутации FGFR2 N549K; в частности, при этом выявлено присутствие одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 C383R.

В данном документе раскрыто применение ингибитора FGFR для изготовления лекарственного средства для лечения холангиокарциномы у пациента, где у пациента установлено наличие восприимчивости к лечению ингибитором FGFR или вероятности ответа на него путем оценки биологического образца, полученного у пациента, в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-BICC1; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-CCAR1; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-KIAA1598; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния DTWD2-FGFR2; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния ESR2-FGFR2; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-MGEA5; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-SBNO2; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере мутации FGFR2 C390>YS; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере мутации FGFR2 N549K; в частности, в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 C383R, при этом выявлено присутствие одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-BICC1; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-CCAR1; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-KIAA1598; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния DTWD2-FGFR2; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния ESR2-FGFR2; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-MGEA5; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере слияния FGFR2-SBNO2; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере мутации FGFR2 C390>YS; или одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере мутации FGFR2 N549K; в частности, при этом выявлено присутствие одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 C383R.

Подробное описание иллюстративных вариантов осуществления.

Отсылка на определенное числовое значение включает в себя по меньшей мере это конкретное значение, если из контекста явно не следует иное. Если приводится диапазон значений, то любой вариант осуществления включает в себя значения от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Кроме того, ссылка на значения, указанные в диапазонах, включает в себя все без исключения значения в пределах этого диапазона. Все диапазоны являются включающими и комбинируемыми.

Следующие сокращения используются по всему описанию: FGFR (рецептор фактора роста фибробластов); FFPEТ (фиксированная формалином залитая парафином ткань); SNP (однонуклеотидный полиморфизм).

Используемый в данном документе термин "лечение" и подобные термины относятся к уменьшению тяжести и/или частоты проявления симптомов рака, устранению симптомов рака и/или лежащей в основе причины указанных симптомов, уменьшению частоты или вероятности проявления симптомов рака и/или лежащей в их основе причины и уменьшению или восстановлению ущерба, прямо или косвенно нанесенного раком.

"Биологические образцы" относятся к любому образцу от пациента, с использованием которого могут быть получены раковые клетки и возможно выявление мутантного FGFR. Подходящие биологиче-

ские образцы включают без ограничения кровь, лимфатическую жидкость, костный мозг, образец солидной опухоли или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления биологический образец может представлять собой FFPET.

Мутантные FGFR.

Применяемое в данном документе выражение "мутантный FGFR" относится к гибриднему гену FGFR, однонуклеотидному полиморфизму FGFR, мутации FGFR или всему перечисленному. В одном варианте осуществления фраза "мутантный FGFR" относится к гибриднему гену FGFR, однонуклеотидному полиморфизму FGFR или и тому и другому. В одном варианте осуществления фраза "мутантный FGFR" относится к гибриднему гену FGFR. В одном варианте осуществления фраза "мутантный FGFR" относится к мутации FGFR.

"Слияние FGFR" или "гибридный ген FGFR" относится к гену, кодирующему FGFR (например, FGFR2 или FGFR3), или его части, и партнеру по слиянию или его части, созданному путем транслокации между двумя генами. Присутствие одного или нескольких гибридных генов FGFR в биологическом образце от пациента может быть определено с применением раскрытых способов или с применением соответствующих способов, описанных в литературе.

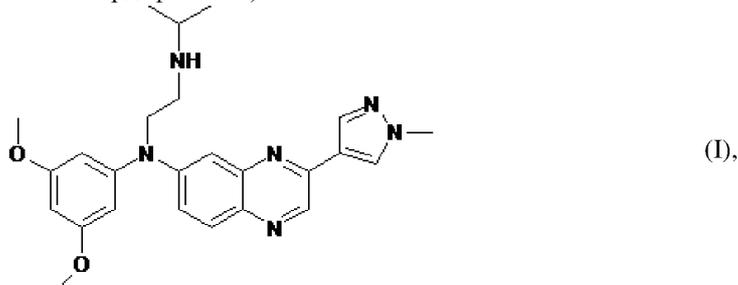
"Однонуклеотидный полиморфизм FGFR" (SNP) относится к гену FGFR2 или FGFR3, в котором один нуклеотид отличается среди индивидуумов. Конкретным SNP FGFR в раскрытых в данном документе способах лечения или путях применения является FGFR2 C383R. Присутствие одного или нескольких SNP FGFR в биологическом образце от пациента может быть определено с применением раскрытых способов или с применением соответствующих способов, описанных в литературе.

Во всех случаях применения в данном документе FGFR2 с SNP C383R или FGFR2 C383R обозначают мутацию FGFR2, при которой цистеин в положении 383 заменен аргинином. Термины могут быть применены взаимозаменяемо.

Ингибиторы FGFR для использования в раскрытых способах или путях применения.

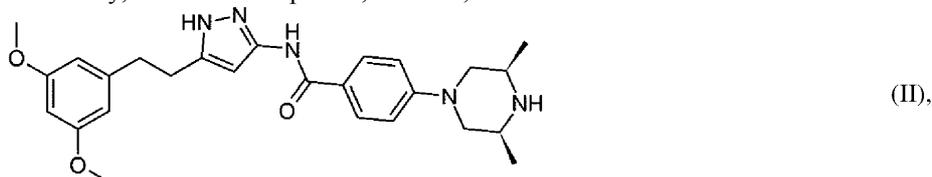
Подходящие ингибиторы FGFR для применения в раскрытых способах предусмотрены в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, пациента с холангиокарциномой можно лечить ингибитором FGFR, раскрытым в публикации заявки на патент США № 2013/0072457 A1 (включенной в данный документ посредством ссылки), включая любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму и его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват (подходящие R-группы также раскрыты в публикации заявки на патент США № 2013/0072457 A1). В некоторых аспектах, например, пациента можно лечить с помощью N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина (обозначаемого в данном документе как "JNJ-42756493" или "JNJ493" или эрдафитиниб):



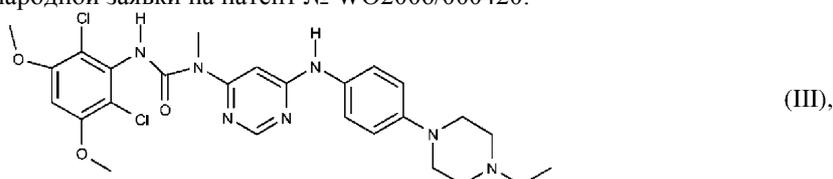
в том числе его N-оксидом, его фармацевтически приемлемой солью или его сольватом. В некоторых аспектах фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль HCl. В некоторых аспектах пациента можно лечить с помощью основания JNJ493.

В некоторых вариантах осуществления пациента с холангиокарциномой можно лечить ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, где ингибитором FGFR является N-[5-[2-(3,5-диметоксифенил)этил]-2H-пиразол-3-ил]-4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)бензамид (AZD4547), описанный в Gavine, P.R., et al., AZD4547: An Orally Bioavailable, Potent, and Selective Inhibitor of the Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Family, *Cancer Res.* April 15, 2012 72; 2045:



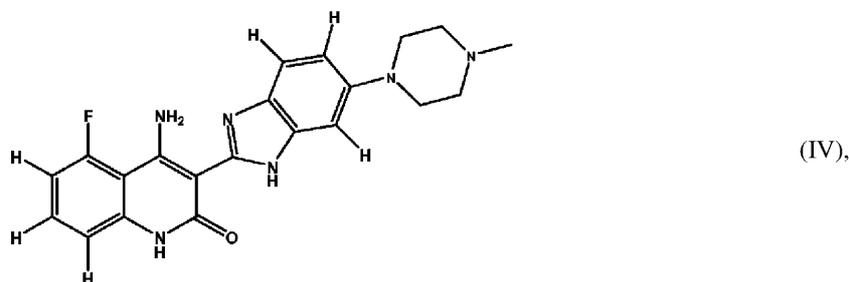
включая, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму и его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

В некоторых вариантах осуществления пациента с холангиокарциномой можно лечить ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, где ингибитором FGFR является 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)фениламино]пиримид-4-ил}-1-метилмочевина (NVP-BGJ398), описанная в публикации международной заявки на патент № WO2006/000420:



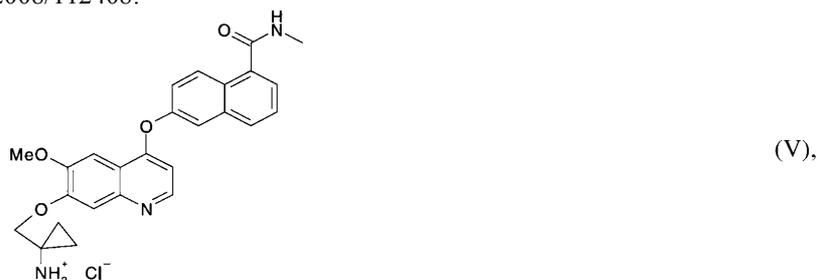
включая, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму и его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

В некоторых вариантах осуществления пациента с холангиокарциномой можно лечить ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, где ингибитором FGFR является 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]-1H-хинолин-2-он (довитиниб), описанный в публикации международной заявки на патент № WO2006/127926:



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

В некоторых вариантах осуществления пациента с холангиокарциномой можно лечить ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, где ингибитор FGFR представляет собой 6-(7-((1-аминоциклопропил)метокси)-6-метоксихинолин-4-илокси)-N-метил-1-нафтамид (AL3810) (люцитаниб; E-3810), описанный в Bello, E. et al., E-3810 Is a Potent Dual Inhibitor of VEGFR and FGFR that Exerts Antitumor Activity in Multiple Preclinical Models, *Cancer Res* February 15, 2011 71(A)1396-1405 и публикации международной заявки на патент № WO2008/112408:



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

В некоторых вариантах осуществления пациента с холангиокарциномой можно лечить ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, где ингибитор FGFR представляет собой антитело к FGFR2, такое как описанное в WO2013/076186.

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

В некоторых вариантах осуществления пациента с холангиокарциномой можно лечить ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, где ингибитором FGFR является BAY1163877 (Bayer), включая, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму, его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

В некоторых вариантах осуществления пациента с холангиокарциномой можно лечить ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, где ингибитором FGFR является BAY1179470 (Bayer), включая, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму, его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

В некоторых вариантах осуществления пациента с холангиокарциномой можно лечить ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, где ингибитором FGFR является TAS-120 (Taiho), включая, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму, его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

В некоторых вариантах осуществления пациента с холангиокарциномой можно лечить ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, где ингибитором FGFR является ARQ087 (ArQule), включая, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму, его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

В некоторых вариантах осуществления пациента с холангиокарциномой можно лечить ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, где ингибитором FGFR является ASP5878 (Astellas), включая, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму, его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

В некоторых вариантах осуществления пациента с холангиокарциномой можно лечить ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, где ингибитором FGFR является FF284 (Chugai), включая, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму, его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

В некоторых вариантах осуществления пациента с холангиокарциномой можно лечить ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, где ингибитором FGFR является FP-1039 (GSK/FivePrime), включая, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму, его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

В некоторых вариантах осуществления пациента с холангиокарциномой можно лечить ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, где ингибитором FGFR является Blueprint, включая, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму, его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

В некоторых вариантах осуществления пациента с холангиокарциномой можно лечить ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, где ингибитором FGFR является LY-2874455 (Lilly), включая, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму, его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

В некоторых вариантах осуществления пациента с холангиокарциномой можно лечить ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, где ингибитором FGFR является RG-7444 (Roche), включая, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму, его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

Соли могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, традиционными химическими способами, такими как способы, описанные в *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002, которое включено в данный документ посредством ссылки. Как правило, такие соли могут быть получены путем реагирования свободных кислотных или основных форм этих соединений с подходящими основанием или кислотой в воде или в органическом растворителе, или в смеси этих двух; как правило, используют неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Ингибиторы FGFR для применения в раскрытых способах могут существовать в виде моно- или дисолей в зависимости от pKa кислоты, из которой образуется соль.

Кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с обширным рядом как неорганических, так и органических кислот. Примеры кислотно-аддитивных солей включают соли, образованные с кислотой, включая без ограничения уксусную, 2,2-дихлоруксусную, адипиновую, альгиновую, аскорбиновую (например, L-аскорбиновую), L-аспарагиновую, бензолсульфоновую, бензойную, 4-ацетамидобензойную, бутановую, (+)-камфорную, камфорсульфоновую, (+)-(1S)-камфор-10-сульфоновую, каприновую, капроновую, каприловую, коричную, лимонную, цикламовую, додецилсерную, этан-1,2-дисульфоновую, этансульфоновую, 2-гидроксизтансульфоновую, муравьиную, фумаровую, галактаровую, гентизиновую, глюкогептоновую, D-глюконовую, глюкуроновую (например, D-глюкуроновую), глутаминовую (напри-

мер, L-глутаминовую), α -оксоглутаровую, гликолевую, гиппуровую, бромистоводородную, хлористоводородную, йодистоводородную, изэтионовую, молочную (например, (+)-L-молочную, (\pm)-DL-молочную), лактобионовую, малеиновую, яблочную, (-)-L-яблочную, малоновую, (\pm)-DL-миндальную, метансульфоновою, нафталинсульфоновою (например, нафталин-2-сульфоновою), нафталин-1,5-дисульфоновую, 1-гидрокси-2-нафтойную, никотиновую, азотную, олеиновую, оротовую, шавелевую, пальмитиновую, памоевую, фосфорную, пропионовую, L-пироглутаминовую, пировиноградную, салициловую, 4-аминосалициловую, себациновую, стеариновую, янтарную, серную, дубильную, (+)-L-винную, тиоциановую, толуолсульфоновою (например, p-толуолсульфоновою), ундециленовую и валериановую кислоты, а также ацилированные аминокислоты и катионообменные смолы.

Одна конкретная группа солей состоит из солей, образованных из уксусной, хлористоводородной, йодистоводородной, фосфорной, азотной, серной, лимонной, молочной, янтарной, малеиновой, яблочной, изэтионовой, фумаровой, бензолсульфоновой, толуолсульфоновой, метансульфоновой (мезилата), этансульфоновой нафталинсульфоновой, валериановой, пропановой, бутановой, маленовой, глюкуроновой и лактобионовой кислот. Другая группа кислотно-аддитивных солей включает в себя соли, образованные из уксусной, адипиновой, аскорбиновой, аспарагиновой, лимонной, DL-молочной, фумаровой, глюконовой, глюкуроновой, гиппуровой, хлористоводородной, глутамовой, DL-яблочной, метансульфоновой, себациновой, стеариновой, янтарной и винной кислот.

Если соединение является анионным или имеет функциональную группу, которая может быть анионной (например, -COOH может представлять собой -COO⁻), то можно образовывать соль с подходящим катионом. Примеры подходящих неорганических катионов включают в себя без ограничения ионы щелочных металлов, такие как Na⁺ и K⁺, катионы щелочноземельных металлов, такие как Ca⁺ и Mg⁺, и другие катионы, такие как Al³⁺. Примеры подходящих органических катионов включают без ограничения ион аммония (т.е. NH₄⁺) и ионы замещенного аммония (например, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺).

Примерами некоторых подходящих ионов замещенного аммония являются ионы, полученные из этиламина, диэтиламина, дициклогексиламина, триэтиламина, бутиламина, этилендиамина, этаноламина, диэтианоламина, пиперазина, бензиламина, фенилбензиламина, холина, меглумина и трометамина, а также аминокислот, таких как лизин и аргинин. Примером распространенного иона четвертичного аммония является N(CH₃)₄⁺.

Если соединения содержат функциональную аминогруппу, то они могут формировать соли четвертичного аммония, например, путем реакции с алкилирующим средством согласно способам, хорошо известным специалисту. Такие соединения четвертичного аммония находятся в пределах объема раскрытых соединений. Соединения, содержащие функциональную аминогруппу, также могут образовывать N-оксиды. Упоминание в данном документе соединения, которое содержит функциональную аминогруппу, также предусматривает N-оксид. Если соединение содержит несколько функциональных аминогрупп, то один или более чем один атом азота могут быть окислены с образованием N-оксида. Конкретными примерами N-оксидов являются N-оксиды третичного амина или атома азота в содержащем азот гетероцикле. N-оксиды могут быть образованы путем обработки соответствующего амина окислителем, таким как пероксид водорода или перкислота (например, пероксикарбоновая кислота), см. например, *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Более конкретно, N-оксиды могут быть получены с помощью процедуры из L. W. Deady (*Syn. Comm.* (1977), 7, 509-514), при которой аминосоединение подвергают реакции с м-хлорпероксибензойной кислотой (MCPBA), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

Используемый в данном документе термин "сольват" означает физическую связь соединения с одной или несколькими молекулами растворителя. Эта физическая связь подразумевает различную степень ионного и ковалентного связывания, включая водородную связь. В некоторых случаях сольват будет способен к выделению, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Подразумевается, что термин "сольват" охватывает как жидкофазовые, так и изолируемые сольваты. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают раскрытые соединения в сочетании с водой, изопропанолом, этанолом, метанолом, DMSO, этилацетатом, уксусной кислотой, этаноламином и тому подобным. Соединение может оказывать свои биологические эффекты, находясь в растворе.

Сольваты хорошо известны в фармацевтической химии. Они могут быть важными для способов получения вещества (например, в отношении его очистки), хранения вещества (например, его стабильности) и удобства осуществления манипуляций с веществом, и зачастую их образуют 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 при условиях выделения или условиях очистки, используемых для получения данного соединения. Примеры таких методик включают в себя термогравиметрический анализ (TGA), дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), рентгеновскую кристаллографию (например, монокристаллическую рентгеновскую кристаллографию или рентгеновскую порошковую 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 при необходимости сформировать сольват с использованием условий кристаллизации, которые предусматривают количество растворителя, необходимое для конкретного сольвата. Впоследствии стандартные способы, описанные выше, могут быть использованы для установления формирования сольватов. Также охватываются любые комплексы (например, комплексы включения или клатраты с такими соединениями, как циклодекстрины, или комплексы с металлами) ингибитора FGFR.

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

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

В некоторых вариантах осуществления пациента с холангиокарциномой лечат ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, где ингибитором FGFR является N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин (называемый в данном документе "JNJ-42756493"), или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой основание JNJ-42756493.

Способы лечения рака у пациента.

В данном документе раскрыты способы лечения холангиокарциномы у пациента, включающие оценку биологического образца от пациента в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R; и лечение пациента ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыты способы лечения холангиокарциномы у пациента, имеющего FGFR2 с SNP C383R, включающие введение ингибитора FGFR указанному пациенту. У пациента может иметься один или несколько дополнительных мутантных FGFR. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыт ингибитор FGFR для применения при лечении холангиокарциномы у пациента, имеющего FGFR2 с SNP C383R. У пациента может иметься один или несколько дополнительных мутантных FGFR. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыто применение ингибитора FGFR в изготовлении лекарственного препарата для лечения холангиокарциномы у пациента, имеющего FGFR2 с SNP C383R. У пациента может иметься один или несколько дополнительных мутантных FGFR. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыт ингибитор FGFR для применения при лечении холангиокарциномы у пациента, где у пациента установлено наличие восприимчивости к лечению ингибитором FGFR или вероятности ответа на него путем оценки биологического образца, полученного от пациента, в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, при этом выявлено присутствие одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыто применение ингибитора FGFR для изготовления лекарственного препарата для лечения холангиокарциномы у пациента, где у пациента установлено наличие восприимчивости к лечению ингибитором FGFR или вероятности ответа на него путем оценки биологического образца, полученного от пациента, в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R, при этом выявлено присутствие одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится в дозе 10 мг.

В одном варианте осуществления осуществляется прерывистое введение эрдафитиниба в дозе 10 мг.

В одном варианте осуществления осуществляется прерывистое введение эрдафитиниба в дозе 10 мг, при этом предусматривается 7 дней с введением/7 дней без введения.

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится в дозе 8 мг, в частности 8 мг один раз в

день. В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится в дозе 8 мг, в частности 8 мг один раз в день, с возможностью повышения до 9 мг в зависимости от уровней фосфата в сыворотке крови (например, уровни фосфата в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, или составляют < 7 мг/дл, или находятся в диапазоне от 7 мг/дл до < 9 мг/дл включительно, или составляют < 9 мг/дл) и в зависимости от наблюдаемых неблагоприятных явлений, связанных с лечением. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови для определения того, повышать ли дозу или нет, измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности на день 14 ± 2 дня, более конкретно на день 14, введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения в способах лечения и путях применения, как описано в данном документе, FGFR2 с SNP C383R может быть заменен на слитый FGFR FGFR2-BICC1.

В данном документе раскрыты способы лечения холангиокарциномы у пациента, включающие оценку биологического образца от пациента в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2-BICC1; и лечение пациента ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2-BICC1. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыты способы лечения холангиокарциномы у пациента, имеющего FGFR2-BICC1, включающие введение ингибитора FGFR указанному пациенту. У пациента может иметься один или несколько дополнительных мутантных FGFR. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыт ингибитор FGFR для применения при лечении холангиокарциномы у пациента, имеющего FGFR2-BICC1. У пациента может иметься один или несколько дополнительных мутантных FGFR. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыто применение ингибитора FGFR в изготовлении лекарственного препарата для лечения холангиокарциномы у пациента, имеющего FGFR2-BICC1. У пациента может иметься один или несколько дополнительных мутантных FGFR. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыт ингибитор FGFR для применения при лечении холангиокарциномы у пациента, где у пациента установлено наличие восприимчивости к лечению ингибитором FGFR или вероятности ответа на него путем оценки биологического образца, полученного от пациента, в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2-BICC1, при этом выявлено присутствие одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2-BICC1. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыто применение ингибитора FGFR для изготовления лекарственного препарата для лечения холангиокарциномы у пациента, где у пациента установлено наличие восприимчивости к лечению ингибитором FGFR или вероятности ответа на него путем оценки биологического образца, полученного от пациента, в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2-BICC1, при этом выявлено присутствие одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2-BICC1. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения в способах лечения и путях применения, как описано в данном документе, FGFR2 с SNP C383R может быть заменен на слитый FGFR FGFR2-CCAR1.

В данном документе раскрыты способы лечения холангиокарциномы у пациента, включающие оценку биологического образца от пациента в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2-CCAR1; и лечение пациента ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2-CCAR1. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыты способы лечения холангиокарциномы у пациента, имеющего FGFR2-CCAR1, включающие введение ингибитора FGFR указанному пациенту. У пациента может иметься один или несколько дополнительных мутантных FGFR. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыт ингибитор FGFR для применения при лечении холангиокарциномы у пациента, имеющего FGFR2-CCAR1. У пациента может иметься один или несколько дополнительных мутантных FGFR. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыто применение ингибитора FGFR в изготовлении лекарственного препарата для лечения холангиокарциномы у пациента, имеющего FGFR2-CCAR1. У пациента может иметься один или несколько дополнительных мутантных FGFR. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыт ингибитор FGFR для применения при лечении холангиокарциномы у пациента, где у пациента установлено наличие восприимчивости к лечению ингибитором FGFR или вероятности ответа на него путем оценки биологического образца, полученного от пациента, в отношении

парата для лечения холангиокарциномы у пациента, имеющего FGFR2 C390>YS. У пациента может иметься один или несколько дополнительных мутантных FGFR. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыт ингибитор FGFR для применения при лечении холангиокарциномы у пациента, где у пациента установлено наличие восприимчивости к лечению ингибитором FGFR или вероятности ответа на него путем оценки биологического образца, полученного от пациента, в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 C390>YS, при этом выявлено присутствие одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 C390>YS. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыто применение ингибитора FGFR для изготовления лекарственного препарата для лечения холангиокарциномы у пациента, где у пациента установлено наличие восприимчивости к лечению ингибитором FGFR или вероятности ответа на него путем оценки биологического образца, полученного от пациента, в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 C390>YS, при этом выявлено присутствие одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 C390>YS. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения в способах лечения и путях применения, как описано в данном документе, FGFR2 с SNP C383R может быть заменен на мутацию FGFR2 N549K.

В данном документе раскрыты способы лечения холангиокарциномы у пациента, включающие оценку биологического образца от пациента в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 N549K; и лечение пациента ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 N549K. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыты способы лечения холангиокарциномы у пациента, имеющего FGFR2 N549K, включающие введение ингибитора FGFR указанному пациенту. У пациента может иметься один или несколько дополнительных мутантных FGFR. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыт ингибитор FGFR для применения при лечении холангиокарциномы у пациента, имеющего FGFR2 N549K. У пациента может иметься один или несколько дополнительных мутантных FGFR. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыто применение ингибитора FGFR в изготовлении лекарственного препарата для лечения холангиокарциномы у пациента, имеющего FGFR2 N549K. У пациента может иметься один или несколько дополнительных мутантных FGFR. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыт ингибитор FGFR для применения при лечении холангиокарциномы у пациента, где у пациента установлено наличие восприимчивости к лечению ингибитором FGFR или вероятности ответа на него путем оценки биологического образца, полученного от пациента, в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 N549K, при этом выявлено присутствие одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 N549K. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В данном документе раскрыто применение ингибитора FGFR для изготовления лекарственного препарата для лечения холангиокарциномы у пациента, где у пациента установлено наличие восприимчивости к лечению ингибитором FGFR или вероятности ответа на него путем оценки биологического образца, полученного от пациента, в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 N549K, при этом выявлено присутствие одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 N549K. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

В одном варианте осуществления доля пациентов с холангиокарциномой, в частности, пациентов с холангиокарциномой на поздней стадии, имеющих по меньшей мере один из мутантных FGFR, описанных в данном документе, демонстрирующих частоту объективного ответа, составляет по меньшей мере 15%, или 20%, или 25%, или 30%, или 35%, или 40%, или 45%, или более 45%.

Способы определения и анализа мутантных FGFR, таких как, например, FGFR2 с SNP C383R, могут быть выполнены с применением методик, известных специалисту в данной области техники, и описанных в данном документе, таких как полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (RT-PCR) или гибридизация *in situ*, такая как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). Диагностические тесты и скрининги обычно проводят в отношении биологического образца, выбранного из образцов биопсии опухоли, образцов крови (выделение и обогащение циркулирующих опухолевых клеток) или как описано в данном документе выше. Процесс скрининга будет обычно предусматривать прямое секвенирование, анализ олигонуклеотида на микрочипах или специфическое в отношении мутанта антитело.

При скрининге с помощью RT-PCR уровень mRNA в опухоли оценивают путем создания cDNA-копии mRNA, а затем амплификации cDNA с помощью ПЦР. Способы ПЦР-амплификации, выбор

праймеров и условий для амплификации известны специалисту в данной области. Манипуляции с нуклеиновой кислотой и ПЦР проводят с помощью стандартных способов, описанных, например, в Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc. или Innis, M.A. et al., eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Реакции и манипуляции, предусмотренные методиками, связанными с нуклеиновыми кислотами, также описываются в Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. В качестве альтернативы может быть использован коммерчески доступный набор для RT-PCR (например, Roche Molecular Biochemicals) или методика, описанная в патентах Соединенных Штатов Америки №№ 4666828, 4683202, 4801531, 5192659, 5272057, 5882864 и 6218529 и включенная в настоящий документ посредством ссылки. Примером методики гибридизации *in situ* для оценки экспрессии mRNA является флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) (см. Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

Обычно гибридизация *in situ* включает в себя следующие основные стадии: (1) фиксацию анализируемой ткани; (2) обработку образца перед гибридизацией для повышения доступности целевой нуклеиновой кислоты и для снижения неспецифического связывания; (3) гибридизацию смеси нуклеиновых кислот с нуклеиновой кислотой в биологической структуре или ткани; (4) промывку после гибридизации для удаления фрагментов нуклеиновой кислоты, не связанных при гибридизации, и (5) выявление гибридизированных фрагментов нуклеиновой кислоты. Используемые для таких путей применения зонды обычно метят, например, с помощью радиоизотопов или флуоресцентных репортеров. Предпочтительные зонды являются достаточно длинными,

например, от приблизительно 50, 100 или 200 нуклеотидов до приблизительно 1000 или больше нуклеотидов, что позволяет осуществлять специфическую гибридизацию с целевой нуклеиновой кислотой(-ами) в строгих условиях. Стандартные способы проведения FISH описаны в Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc and *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Мутации и слияния описаны в данном документе со ссылкой на эталонную последовательность согласно NCBI Reference Sequence: NM_000141.4 и ее соответствующую аминокислотную последовательность.

FGFR2 C383R обозначает мутацию FGFR2, при которой цистеин в положении 383 заменен аргинином.

FGFR2 C390>YS описывает мутацию FGFR2, при которой цистеин в положении 390 заменен тирозином и серином.

FGFR2 N549K описывает мутацию FGFR2, при которой аспарагин в положении 549 заменен лизином.

FGFR2-K1AA1598 является слиянием 5'-FGFR2 (ex1-17)-K1AA1598 (ex7-15)-3' с REARR-POS1 chr10:123242270-123242562 и REARR-POS2 chr10:118709031-118709262 или с REARR-POS1 chr10:123242809-123243080 и REARR-POS2 chr10:118710247-118710599.

DTWD2-FGFR2 является слиянием 5'-DTWD2(ex1)-FGFR2(ex18)-3' с REARR-POS1 chr10:123242450-123242723 HREARR-POS2 chr5:118322151-118322550.

ESR2-FGFR2 является слиянием 5'-ESR2 (ex1-3)-FGFR2 (ex18)-3' с REARR-POS1 chr10:123239893-123240042 HREARR-POS2 chr14:64740210-64740315.

FGFR2-MGEA5 является слиянием 5'-FGFR2(ex1-17)-MGEA5(ex11-16)-3' с REARR-POS1 chr10:123241032-123241358 и REARR-POS2 chr10:103557129-103557439.

FGFR2-BICC1 является слиянием 5'-FGFR2(ex1-17)-BICC1(ex3-21)-3' с REARR-POS1 chr10:123242218-123242771 и REARR-POS2 chr10:60445416-60445560.

FGFR2-SBNO2 является слиянием 5'-FGFR2(x18) - SBNO2(x19-32)-3' с REARR-POS1 chr10:123240725-123240921 и REARR-POS2 chr19:1113573-1113710.

Примеры

1) Лечение пациентов с холангиокарциномой.

Проводили клиническое исследование, в которое включали пациентов в возрасте >18 лет с солидными опухолями на поздней стадии, для которых стандартная лечебная терапия больше не была эффективной (NCT01703481; 4 части исследования).

Повышение дозы (часть 1, все участвующие) следовало схеме 3+3, при этом пациенты получали возрастающие дозы эрдафитиниба в количестве 0,5, 2, 4, 6, 9 и 12 мг QD (21-дневные циклы).

После повышения суточной дозы (часть 1) также оценивали две прерывистые дозы в количестве 10 и 12 мг, предусматривающие 7 дней с введением/7 дней без введения (28-дневные циклы).

Последующие части (части 2-4) требовали наличия задокументированного положительного в отношении FGFR-биомаркера заболевания.

Часть 2 (фармакодинамическая когорта, все участвующие) и часть 3 (когорта с расширением дозы для рекомендуемой дозы фазы 2, составляющей 9 мг QD, с наличием холангиокарциномы в дополнение к другим видам рака):

опухоли должны были представлять собой KRAS дикого типа и предусматривать любое из сле-

дующего: амплификации FGFR, активирующие мутации FGFR, транслокации FGFR или другие нарушения активации FGFR.

Часть 4 (когорта с расширением дозы для прерывисто вводимой дозы 10 мг, с наличием холангиокарциномы в дополнение к другим видам рака):

опухоли должны были характеризоваться активирующими мутациями FGFR или транслокациями FGFR.

Серийные образцы крови собирали для измерения концентрации эрдафинитиба в плазме крови в частях 1 и 2. Выборочно отбираемые образцы собирали в частях 3 и 4.

Результаты

Одиннадцать пациентов с FGFR-аберрантной холангиокарциномой получали 9 мг один раз в день (n=1, часть 3) или 10 мг прерывисто (n=10, часть 4).

Из 11 пациентов: 3 (27,3%) имели мутации FGFR и 8 (72,7%) имели транслокации.

Медианная продолжительность лечения составляла 5,3 месяца (в диапазоне от 1 до 16 месяцев).

Медианное число циклов, которое получали пациенты, составляло 6 (в диапазоне от 2 до 17).

Большинство пациентов получали ≥ 6 циклов (8/11; 72,7%), в том числе 4 (36,4%) получали ≥ 9 циклов.

Системное воздействие эрдафинитиба у пациентов с холангиокарциномой было сходным с таковым у пациентов со всеми другим раковыми показаниями в этом исследовании.

Из 3 частичных ответов 1 пациент имел мутацию FGFR (FGFR2 C383R), а 2 имели транслокации FGFR (слияния FGFR2-BICC1 [n=1] и FGFR2-CCAR1 [n=1]).

Общий уровень контроля заболевания, включая стабилизацию заболевания, составлял 54,5% (6/11).

При медианном периоде последующих наблюдений, составляющем 5,5 месяцев:

медианная продолжительность ответа составляла 11,4 месяца (95% CI, 9,9-12,9 месяцев);

медианная выживаемость без прогрессирования составляла 5,1 месяца (95% CI от 1,6 до 11,8 месяцев);

показатели 6- и 9-месячной выживаемости без прогрессирования составляли 36% и 24% соответственно;

на дату прекращения сбора данных 1 пациент продолжает лечение в рамках исследования.

Частота объективного ответа составляла 27,3% при медианной продолжительности ответа 11,4 месяца для эрдафинитиба в количествах 9 мг QD или 10 мг прерывисто в данной группе, получавшей интенсивное предварительное лечение, причем все ответы наблюдались для последней схемы введения дозы.

Уровень контроля заболевания составлял 54,5%.

Данные по безопасности и РК соответствовали данным ранее опубликованных результатов части 1 этого исследования (Tabernero J, et al: J Clin Oncol 33:3401-3408, 2015).

2) Лечение пациентов с холангиокарциномой.

Исследование для оценки клинической эффективности JNJ-42756493 (эрдафинитиба) для являющихся уроженцами Азии участников с немелкоклеточным раком легкого на поздней стадии, раком уротелия, раком пищевода или холангиокарциномой (NCT02699606; LUC2001).

LUC2001 представляет собой открытое многоцентровое исследование фазы 2a, включающее пациентов с холангиокарциномой на поздней стадии с изменениями FGFR исходя из тестирования FoundationOne, для которых хотя бы 1 предварительное системное лечение являлось неэффективным. Основной конечной точкой является частота объективного ответа (ORR; по Критериям оценки ответа в солидных опухолях (RECIST) версии 1.1). Второстепенными конечными точками являются уровень контроля заболевания (DCR), безопасность и фармакокинетика. Заболевание оценивается каждые 8 недель до прогрессирования заболевания (PD). Участники получают начальную дозу эрдафинитиба, составляющую 8 мг один раз в день, с возможностью повышения до 9 мг в течение 28-дневного цикла. Доза препарата может быть изменена, отсрочена или прекращена на основании указаний в протоколе.

Критерии включения:

Патологически или цитологически подтвержденные находящиеся на поздней стадии или рефрактерные опухоли (не имеется ограничений на общее количество линий предшествующих видов терапии, но участник должен был получить хотя бы 1 линию противораковой терапии [согласно местному стандарту лечения]): плоскоклеточный и неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак пищевода, рак уротелия и холангиокарцинома.

Участники должны соответствовать следующим молекулярным критериям включения (диагностированы в центральной или местной лаборатории с использованием любого анализа на основе опухолевой ткани, который должен указывать: хотя бы на одно из следующего): а) транслокации гена рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), б) мутации гена FGFR, которые считаются активирующими, с) участники с признаками активации сигнального пути FGFR или другой потенциальной мишени/сигнального пути, ингибируемых эрдафинитиним, также могут рассматриваться и допускаться к включению, если это подтверждается новыми данными в отношении биомаркеров.

Наличие поддающегося измерению заболевания в соответствии с Критериями оценки ответа в со-

лидных опухолях (RECIST, версии 1.1) и задокументированного прогрессирования заболевания в соответствии с определением RECIST (версии 1.1) на исходном уровне.

Показатель функционального статуса согласно Восточной кооперативной онкологической группе (ECOG), составляющий 0 или 1.

Участники женского пола (с детородным потенциалом и сексуально активные) и участники мужского пола (с партнером с детородным потенциалом) должны применять приемлемые с медицинской точки зрения средства контрацепции. Участники мужского пола должны использовать высокоэффективные средства контрацепции, когда они сексуально активны, и не должны сдавать сперму.

Достаточная функция костного мозга, печени и почек в течение 14 дней до 1-го дня 1-го цикла вплоть до предварительной дозы 1-го цикла.

Критерий исключения:

Химиотерапия, виды направленной терапии, иммунотерапия или лечение исследуемым противораковым средством в течение 2 недель или по меньшей мере 5 периодов полувыведения лекарственного средства, в зависимости от того, что дольше, до максимум 4 недель перед первым введением исследуемого лекарственного средства. Допускаются локализованная паллиативная лучевая терапия (но не включающая облучение целевых поражений) и агонисты лютеинизирующего гормона (LHRH) на момент включения, бисфосфонаты и деносуабы.

Участники с постоянными уровнями фосфатов, превышающими (>) верхний предел нормы (ULN) во время скрининга (в течение 14 дней до 1-го дня 1-го цикла вплоть до предварительной дозы 1-го цикла) и несмотря на медицинский контроль над уровнями фосфатов.

Участники, принимающие лекарства, которые, как известно, сопряжены со значительным риском развития пролонгации QTc и пируэтной желудочковой тахикардии. Участники, которые прекратили прием любого из этих препаратов, должны пройти период отмывки длительностью по меньшей мере 5 дней или по меньшей мере 5 периодов полувыведения препарата (в зависимости от того, что дольше) до введения первой дозы исследуемого препарата.

Фракция выброса левого желудочка (LVEF) менее (<) 50%, согласно оценке с помощью эхокардиографии (или радиоизотопной вентрикулографии [MUGA]), выполненной при скрининге.

Неконтролируемые интеркуррентные заболевания, включая без ограничения плохо контролируемую гипертонию или диабет, активную инфекцию на момент включения, требующую антибиотиков, психиатрическое заболевание, неконтролируемое сердечнососудистое заболевание или имеющие риск перфорации желудочно-кишечного тракта согласно оценке исследователей.

Получали предварительное лечение селективным ингибитором FGFR или лечение ингибитором RET соответственно согласно результату предварительного скрининга биомаркеров, или если у участника имеются известные аллергии, гиперчувствительность или непереносимость в отношении эрдафитиниба или его вспомогательных веществ.

Любая аномалия роговицы или сетчатки, вероятно, может увеличить риск глазной токсичности.

Представители обоих полов подходят для участия в исследовании. Участникам 18 лет и больше.

Пациенты с холангиокарциномой на поздней стадии, у которых наблюдалось прогрессирование после химиотерапии первой линии, характеризуются наличием ограниченных вариантов лечения и плохим прогнозом.

Предварительные результаты (одномоментный анализ). По состоянию на 20 марта 2018 года 150 пациентов с холангиокарциномой на поздней стадии были подвергнуты молекулярному скринингу, а 25 имели изменения FGFR, из которых 11 получали дозу эрдафитиниба 8 мг qd, при этом все ответы поддавались оценке. Медианный возраст составлял 53,0 года, а показатель ECOG составлял 0/1 у 6 и 5 субъектов соответственно. Медианное число циклов лечения составляло 4,0, а медианная продолжительность лечения составляла 3,5 месяца. Наблюдалось 3 частичных ответа (PR), 2 неподтвержденных PR (uPR), 4 случая стабилизации заболевания (SD) и 2 PD. ORR (CR+PR+uCR+uPR) составляла 45,5%. DCR (CR+PR+uCR+uPR+SD) составлял 81,8%. Шесть пациентов все еще находятся на лечении. Все пациенты испытывали неблагоприятные явления (AE), 7 испытывали AE 3-го или более высокого уровня, 3 испытывали серьезные AE (SAE) без SAE, связанных с лекарственным средством, у всех были AE, приводящие к прерыванию приема лекарственного средства, 3 имели AE, приводящие к снижению дозы, в то время как ни одно AE не приводило к прекращению лечения или смерти. Наиболее распространенными AE (> 30%) являлись гиперфосфатемия (8/11), сухость во рту (7/11), стоматит (7/11), диарея (4/11), расстройство ногтей (4/11) и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (4/11).

Участники с подтвержденным или неподтвержденным частичным ответом включают участников со слияниями FGFR2-KIAA1598 и DTWD2-FGFR2, со слиянием ESR2-FGFR2, с мутацией FGFR2 C390>YS и со слиянием FGFR2-MGEA5.

Участники со стабильным заболеванием включают участников со слиянием FGFR2-BICC1, со слиянием FGFR2 с партнером SBNO2, с мутацией FGFR2 N549K и со слиянием FGFR2-KIAA1598.

Заключение. Характеристики PK согласуются с данными других исследований эрдафитиниба. Эрдафитиниб продемонстрировал обнадеживающую клиническую активность и удовлетворительный профиль безопасности у пациентов с FGFR-аберрантной холангиокарциномой на поздней стадии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения холангиокарциномы у пациента, включающий оценку биологического образца от пациента в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R или FGFR2 с C390>YS; и лечение пациента ингибитором FGFR, если в образце присутствует один или несколько мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R или FGFR2 с C390>YS.

2. Способ лечения холангиокарциномы у пациента, имеющего FGFR2 с SNP C383R или FGFR2 с C390>YS, включающий введение ингибитора FGFR указанному пациенту.

3. Применение ингибитора FGFR при лечении холангиокарциномы у пациента, имеющего FGFR2 с SNP C383R или FGFR2 с C390>YS.

4. Применение ингибитора FGFR для изготовления лекарственного препарата для лечения холангиокарциномы у пациента, где у пациента установлено наличие восприимчивости к лечению ингибитором FGFR путем оценки биологического образца, полученного от пациента, в отношении присутствия одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R или FGFR2 с C390>YS, при этом выявлено присутствие одного или нескольких мутантных FGFR, в том числе по меньшей мере FGFR2 с SNP C383R или FGFR2 с C390>YS.

5. Способ или применение по любому из пп.1-4, где ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

6. Способ или применение по п.5, где эрдафитиниб вводится в дозе 10 мг.

7. Способ или применение по п.6, где осуществляется прерывистое введение дозы 10 мг, при этом предусматривается 7 дней с введением/7 дней без введения.

8. Способ или применение по п.5, где эрдафитиниб вводится в дозе 8 мг один раз в день.

9. Способ или применение по п.8, где эрдафитиниб приспособлен для возможного введения в дозе 8 мг один раз в день с возможностью повышения до 9 мг в зависимости от уровней фосфата в сыворотке крови и в зависимости от наблюдаемых неблагоприятных явлений, связанных с лечением.

10. Способ или применение по п.9, где уровни фосфатов в сыворотке крови для определения того, повышать ли дозу или нет, измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба.

11. Способ или применение по п.9, где уровни фосфатов в сыворотке крови для определения того, повышать ли дозу или нет, измеряют на день 14 ± 2 дня, введения эрдафитиниба.

12. Способ или применение по любому из пп.9-11, где дозу эрдафитиниба повышают до 9 мг, когда уровни фосфата в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл.

13. Способ или применение по любому из пп.9-11, где дозу эрдафитиниба повышают до 9 мг, когда уровни фосфата в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл.

14. Способ или применение по любому из пп.9-11, где дозу эрдафитиниба повышают до 9 мг, когда уровни фосфата в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл до ≤ 9 мг/дл включительно.

15. Способ или применение по любому из пп.9-11, где дозу эрдафитиниба повышают до 9 мг, когда уровни фосфата в сыворотке составляют ≤ 9 мг/дл.

16. Способ или применение по любому из пп.1, 4-15, где один или несколько мутантных FGFR представляет собой FGFR2 с SNP C383R.

17. Способ или применение по любому из пп.1, 4-15, где один или несколько мутантных FGFR представляет собой FGFR2 с C390>YS.

18. Способ или применение по п.2 или 3, где пациент имеет FGFR2 с SNP C383R.

19. Способ или применение по п.2 или 3, где пациент имеет FGFR2 с C390>YS.

