(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112739347 A
(43)申请公布日 2021.04.30

(21)申请号 201980061681.3

(22)申请日 2019.09.19

(30)优先权数据
62/734,501 2018.09.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.03.19

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/075222 2019.09.19

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/058432 EN 2020.03.26

(71)申请人 詹森药业有限公司
地址 比利时.比尔斯.特恩豪特斯路30号

(72)发明人 J·C·布索拉里

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 李志强 黄希贵

(51)Int.Cl.
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/47(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/498(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书24页

(54)发明名称

胆管癌的治疗

(57)摘要

本文披露了治疗患者的胆管癌的方法,这些方法包括:评估来自该患者的生物样品中是否存在:至少包括突变FGFR3R397C的一个或多个EGER突变体、或至少包括突变FGFR3L608F的一个或多个EGER突变体、或至少包括融合FGFR2-TACC2的一个或多个EGER突变体;以及如果该样品中存在至少包括突变FGFR3R397C的一个或多个EGER突变体、或至少包括突变FGFR3L608F的一个或多个EGER突变体、或至少包括融合FGFR2-TACC2的一个或多个EGER突变体,则用EGER抑制剂治疗该患者。

CN 112739347 A

1.一种治疗患者的胆管癌的方法,该方法包括:评估来自该患者的生物样品中是否存在:至少包括突变FGFR3 R397C的一个或多个FGFR突变体、或至少包括突变FGFR3 L608F的一个或多个FGFR突变体、或至少包括融合FGFR2-TACC2的一个或多个FGFR突变体;以及如果该样品中存在至少包括突变FGFR3 R397C的一个或多个FGFR突变体、或至少包括突变FGFR3 L608F的一个或多个FGFR突变体、或至少包括融合FGFR2-TACC2的一个或多个FGFR突变体,则用FGFR抑制剂治疗该患者。

2.一种治疗患者的胆管癌的方法,该患者携带突变FGFR3R397C;或携带突变FGFR3 L608F;或携带融合FGFR2-TACC2,该方法包括向所述患者施用FGFR抑制剂。

3.一种用于在治疗患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂,该患者携带突变FGFR3 R397C;或携带突变FGFR3 L608F;或携带融合FGFR2-TACC2。

4.FGFR抑制剂在制造用于治疗患者的胆管癌的药物中的用途,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应:至少包括突变FGFR3 R397C的一个或多个FGFR突变体;或至少包括突变FGFR3 L608F的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-TACC2的一个或多个FGFR突变体,其中检测到存在:至少包括突变FGFR3 R397C的一个或多个FGFR突变体、或至少包括突变FGFR3 L608F的一个或多个FGFR突变体、或至少包括融合FGFR2-TACC2的一个或多个FGFR突变体。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的方法或用途,其中该FGFR抑制剂是厄达替尼。

6.根据权利要求5所述的方法或用途,其中以8mg的剂量每天一次施用厄达替尼。

胆管癌的治疗

技术领域

[0001] 本文提供了用成纤维细胞生长因子受体抑制剂治疗携带一个或多个FGFR突变体的患者的胆管癌的方法。

背景技术

[0002] 遗传异常的鉴定对于为癌症患者选择一种或多种适当的疗法可能是有用的。这对于主要治疗选择(一线治疗)失败的癌症患者而言也是有用的,特别地是在没有针对二线或后续线治疗的可接受的护理标准的情况下。成纤维细胞生长因子受体(FGFR)属于受体酪氨酸激酶家族,参与调节细胞存活、增殖、迁移和分化。在一些癌症中已经观察到包括FGFR突变和FGFR融合或者易位在内的FGFR改变。迄今为止,尚无经批准的对具有FGFR改变的患者有效的疗法。

发明内容

[0003] 本文披露了治疗患者的胆管癌的方法,这些方法包括:评估来自该患者的生物样品中是否存在一个或多个FGFR突变体;以及如果该样品中存在一个或多个FGFR突变体,则用FGFR抑制剂治疗该患者。

[0004] 本文披露了治疗患者的胆管癌的方法,这些方法包括:评估来自该患者的生物样品中是否存在:至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-BICC1的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-CCAR1的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-KIAA1598的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合DTWD2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合ESR2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-MGEA5的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-SBNO2的一个或多个FGFR突变体;或至少包括突变FGFR2 C390>YS的一个或多个FGFR突变体;或至少包括突变FGFR2 N549K的一个或多个FGFR突变体;特别地,是否存在至少包括FGFR2 C383R的一个或多个FGFR突变体;以及如果该样品中存在如上所述的一个或多个FGFR突变体,则用FGFR抑制剂治疗该患者;特别地,如果该样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体,则用FGFR抑制剂治疗该患者。

[0005] 本文披露了治疗患者的胆管癌的方法,这些方法包括:评估来自该患者的生物样品中是否存在:至少包括突变FGFR3 R397C的一个或多个FGFR突变体;或至少包括突变FGFR3 L608F的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-TACC2的一个或多个FGFR突变体;以及如果该样品中存在如上所述的一个或多个FGFR突变体,则用FGFR抑制剂治疗该患者。

[0006] 本文披露了治疗患者的胆管癌的方法,该患者携带FGFR2 SNP C383R、或携带融合FGFR2-BICC1;或携带融合FGFR2-CCAR1;或携带融合FGFR2-KIAA1598;或携带融合DTWD2-FGFR2;或携带融合ESR2-FGFR2;或携带融合FGFR2-MGEA5;或携带融合FGFR2-SBNO2;或携带突变FGFR2 C390>YS;或携带突变FGFR2 N549K;特别地,携带FGFR2 C383R,这些方法包括向

所述患者施用FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。

[0007] 本文披露了治疗携带突变FGFR3 R397C或携带突变FGFR3 L608F或携带融合FGFR2-TACC2的患者的胆管癌的方法，这些方法包括向所述患者施用FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。

[0008] 本文披露了一种用于在治疗患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂，该患者携带FGFR2 SNP C383R、或携带融合FGFR2-BICC1；或携带融合FGFR2-CCAR1；或携带融合FGFR2-KIAA1598；或携带融合DTWD2-FGFR2；或携带融合ESR2-FGFR2；或携带融合FGFR2-MGEA5；或携带融合FGFR2-SBNO2；或携带突变FGFR2 C390>YS；或携带突变FGFR2 N549K；特别地，携带FGFR2 C383R。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。

[0009] 本文披露了一种用于在治疗患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂，该患者携带突变FGFR3 R397C或携带突变FGFR3 L608F或携带融合FGFR2-TACC2。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。

[0010] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗患者的胆管癌的药物中的用途，该患者携带FGFR2 SNP C383R、或携带融合FGFR2-BICC1；或携带融合FGFR2-CCAR1；或携带融合FGFR2-KIAA1598；或携带融合DTWD2-FGFR2；或携带融合ESR2-FGFR2；或携带融合FGFR2-MGEA5；或携带融合FGFR2-SBNO2；或携带突变FGFR2 C390>YS；或携带突变FGFR2 N549K；特别地，携带FGFR2 C383R。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。

[0011] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗患者的胆管癌的药物中的用途，该患者携带突变FGFR3 R397C、或携带突变FGFR3 L608F、或携带融合FGFR2-TACC2。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。

[0012] 本文披露了一种用于在治疗患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂，其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应：至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体；或至少包括融合FGFR2-BICC1的一个或多个FGFR突变体；或至少包括融合FGFR2-CCAR1的一个或多个FGFR突变体；或至少包括融合FGFR2-KIAA1598的一个或多个FGFR突变体；或至少包括融合DTWD2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体；或至少包括融合ESR2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体；或至少包括融合FGFR2-MGEA5的一个或多个FGFR突变体；或至少包括融合FGFR2-SBNO2的一个或多个FGFR突变体；或至少包括突变FGFR2 C390>YS的一个或多个FGFR突变体；或至少包括突变FGFR2 N549K的一个或多个FGFR突变体；特别地，至少包括FGFR2 C383R的一个或多个FGFR突变体的存在，其中检测到存在：至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体；或至少包括融合FGFR2-BICC1的一个或多个FGFR突变体；或至少包括融合FGFR2-CCAR1的一个或多个FGFR突变体；或至少包括融合FGFR2-KIAA1598的一个或多个FGFR突变体；或至少包括融合DTWD2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体；或至少包括融合ESR2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体；或至少包括融合FGFR2-MGEA5的一个或多个FGFR突变体；或至少包括融合FGFR2-SBNO2的一个或多个FGFR突变体；或至少包括突变FGFR2 C390>YS的一个或多个FGFR突变体；或至少包括突变FGFR2 N549K的一个或多个FGFR突变体；特别地，其中检测到存在至少包括FGFR2 C383R的一个或多个FGFR突变体。

[0013] 本文披露了一种用于在治疗患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂，其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或

者可能有反应:至少包括突变FGFR3 R397C的一个或多个FGFR突变体;或至少包括突变FGFR3 L608F的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-TACC2的一个或多个FGFR突变体;其中检测到存在:至少包括突变FGFR3 R397C的一个或多个FGFR突变体;或至少包括突变FGFR3 L608F的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-TACC2的一个或多个FGFR突变体。

[0014] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗患者的胆管癌的药物中的用途,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-BICC1的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-CCAR1的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-KIAA1598的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合DTWD2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合ESR2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-MGEA5的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-SBNO2的一个或多个FGFR突变体;或至少包括突变FGFR2 C390>YS的一个或多个FGFR突变体;或至少包括突变FGFR2 N549K的一个或多个FGFR突变体;特别地,至少包括FGFR2 C383R的一个或多个FGFR突变体的存在,其中检测到存在:至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-BICC1的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-CCAR1的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-KIAA1598的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合DTWD2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合ESR2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-MGEA5的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-SBNO2的一个或多个FGFR突变体;或至少包括突变FGFR2 C390>YS的一个或多个FGFR突变体;或至少包括突变FGFR2 N549K的一个或多个FGFR突变体;特别地,其中检测到存在至少包括FGFR2 C383R的一个或多个FGFR突变体。

[0015] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗患者的胆管癌的药物中的用途,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括突变FGFR3 R397C的一个或多个FGFR突变体;或至少包括突变FGFR3 L608F的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-TACC2的一个或多个FGFR突变体;其中检测到存在:至少包括突变FGFR3 R397C的一个或多个FGFR突变体;或至少包括突变FGFR3 L608F的一个或多个FGFR突变体;或至少包括融合FGFR2-TACC2的一个或多个FGFR突变体。

具体实施方式

[0016] 除非上下文另有明确规定,否则对具体数值的提及至少包括所述具体值。当表达值的范围时,另一个实施例包括从一个具体值和/或至另一个具体值。此外,对范围中所叙述的值的提及包括所述范围内的每个值。所有范围都是包含性的和可组合的。

[0017] 在整个说明书中使用以下缩写:FGFR(成纤维细胞生长因子受体);FFPET(福尔马林固定石蜡包埋的组织);SNP(单核苷酸多态性)。

[0018] 如本文所使用的,“治疗”和类似术语是指减轻癌症症状的严重程度和/或频率、消除癌症症状和/或所述症状的根本病因、减轻癌症症状和/或其根本病因的频率或可能性、以及改善或修复癌症直接或间接造成的损害。

[0019] “生物样品”是指来自患者的任何样品，其中癌细胞可获取且能够检测FGFR突变体。合适的生物学样品包括但不限于血液、淋巴液、骨髓、实体瘤样品或其任何组合。在一些实施例中，生物样品可以是FFPET。

[0020] FGFR突变体

[0021] 如本文所使用的，短语“FGFR突变体”是指FGFR融合基因、FGFR单核苷酸多态性、FGFR突变或所有这些。在实施例中，短语“FGFR突变体”是指FGFR融合基因、FGFR单核苷酸多态性、或两者。在实施例中，短语“FGFR突变体”是指FGFR融合基因。在实施例中，短语“FGFR突变体”是指FGFR突变。

[0022] “FGFR融合”或“FGFR融合基因”是指编码FGFR(例如，FGRF2或FGFR3)的基因(或其部分)以及由两个基因之间的易位产生的融合配偶体(或其部分)。可使用所披露的方法或使用文献中所描述的适当的方法来确定来自患者的生物样品中一个或多个FGFR融合基因的存在。

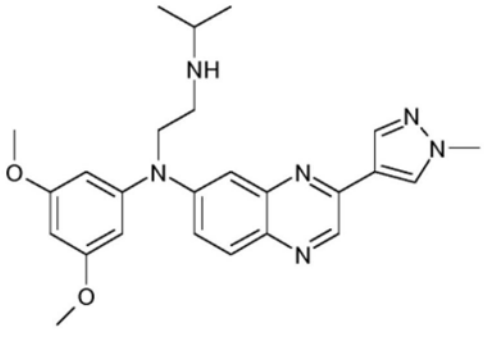
[0023] “FGFR单核苷酸多态性”(SNP)是指其中单核苷酸在个体间有差异的FGFR2或FGFR3基因。本文披露的治疗方法或用途中的特异性FGFR SNP是FGFR2 C383R。可使用所披露的方法或使用文献中所描述的适当的方法来确定来自患者的生物样品中一个或多个FGFR SNP的存在。

[0024] 无论何时在本文中使用，FGFR2 SNP C383R或FGFR2 C383R表示其中383位的半胱氨酸被精氨酸替换的FGFR2突变。这些术语可互换使用。

[0025] 用于在所披露的方法或用途中使用的FGFR抑制剂

[0026] 本文提供了用于在所披露的方法中使用的合适的FGFR抑制剂。

[0027] 在一些实施例中，如果样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体，可使用美国公开号2013/0072457A1(通过引用并入本文)中披露的FGFR抑制剂(包括其任何互变异构或立体化学异构形式、以及其N-氧化物、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物(合适的R基团也在美国公开号2013/0072457A1中披露))来治疗胆管癌患者。在一些方面，例如，可以使用以下来治疗该患者：N-(3,5-二甲氧基苯基)-N’-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺(在本文中称为“JNJ-42756493”或“JNJ493”或厄达替尼(erdafitinib))：

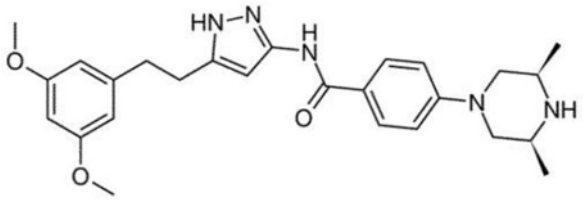
[0028] 

(I)

[0029] 包括其N-氧化物、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物。在一些方面，药学上可接受的盐是HCl盐。在一些方面，可以用JNJ493碱基来治疗患者。

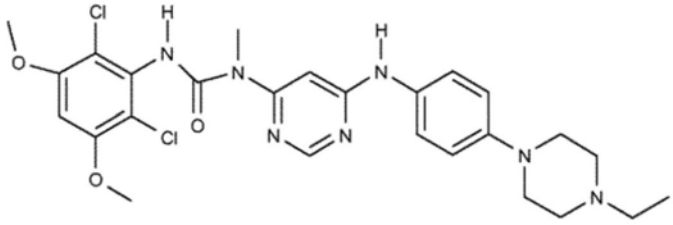
[0030] 在一些实施例中，如果样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体，可以用FGFR抑制剂来治疗胆管癌患者，其中该FGFR抑制剂是如Gavine,P.R.等人，AZD4547:An Orally Bioavailable,Potent,and Selective Inhibitor of the

Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Family[AZD4547:成纤维细胞生长因子受体酪氨酸激酶家族的口服生物可利用的、强效和选择性抑制剂],Cancer Res.[癌症研究]2012年4月15日72;2045中所描述的N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-4-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺(AZD4547):

[0031]  (II)

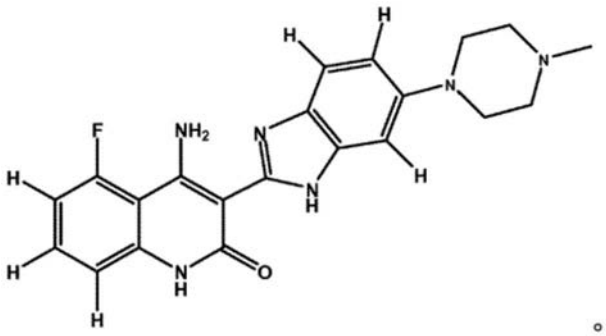
[0032] 当化学上可能时包括其任何互变异构或立体化学异构形式、以及其N-氧化物、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物

[0033] 在一些实施例中,如果样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体,可以用FGFR抑制剂来治疗胆管癌患者,其中该FGFR抑制剂是如国际公开号WO 2006/000420中所描述的3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯基)-1-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-脲(NVP-BGJ398):

[0034]  (III)

[0035] 当化学上可能时包括其任何互变异构或立体化学异构形式、以及其N-氧化物、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物。

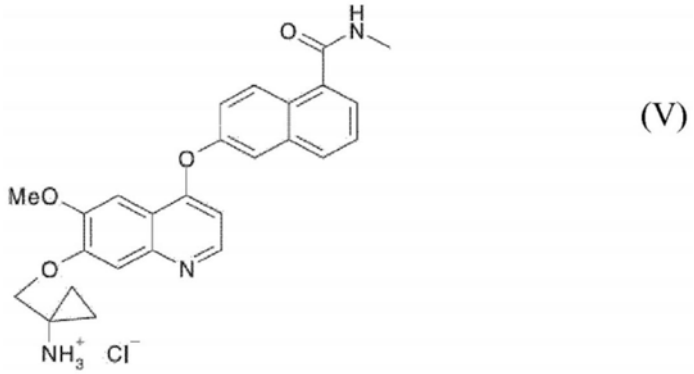
[0036] 在一些实施例中,如果样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体,可以用FGFR抑制剂来治疗胆管癌患者,其中该FGFR抑制剂是如国际公开号WO 2006/127926中所描述的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮(多维替尼(dovitinib)):

[0037]  (IV)

[0038] 当化学上可能时包括其任何互变异构或立体化学异构形式、以及其N-氧化物、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物

[0039] 在一些实施例中,如果样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体,可以用FGFR抑制剂来治疗胆管癌患者,其中该FGFR抑制剂是如Bello,E.等人,E-3810Is a Potent Dual Inhibitor of VEGFR and FGFR that Exerts Antitumor Activity in Multiple Preclinical Models[E-3810是VEGFR和FGFR的有效双重抑制剂,

可在多种临床前模型中发挥抗肿瘤活性],Cancer Res[癌症研究]2011年2月15日71(A)1396-1405和国际公开号WO 2008/112408中所描述的6-(7-((1-氨基环丙基)-甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺(AL3810)(鲁西他尼(lucitanib);E-3810):

[0040] 

(V)

[0041] 当化学上可能时包括其任何互变异构或立体化学异构形式、以及其N-氧化物、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物。

[0042] 在一些实施例中,如果样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体,可以用FGFR抑制剂来治疗胆管癌患者,其中该FGFR抑制剂是抗FGFR2抗体,例如,如WO 2013/076186中所描述的那种。

[0043] 另外合适的FGFR抑制剂包括BAY1163877(拜耳公司(Bayer))、BAY1179470(拜耳公司)、TAS-120(大宝漆公司(Taiho))、ARQ087(阿库利公司(ArQule))、ASP5878(安斯泰来公司(Astellas))、FF284(日本中外制药株式会社(Chugai))、FP-1039(葛兰素史克公司(GSK)/范夫普瑞姆治疗公司(FivePrime))、Blueprint、LY-2874455(礼来公司(Lilly))、RG-7444(罗氏集团(Roche))、或其任何组合,当化学上可能时包括其任何互变异构或立体化学异构形式、其N-氧化物、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物。

[0044] 在一些实施例中,如果样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体,可以用FGFR抑制剂来治疗胆管癌患者,其中该FGFR抑制剂是BAY1163877(拜耳公司),当化学上可能时包括其任何互变异构或立体化学异构形式、其N-氧化物、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物。

[0045] 在一些实施例中,如果样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体,可以用FGFR抑制剂来治疗胆管癌患者,其中该FGFR抑制剂是BAY1179470(拜耳公司),当化学上可能时包括其任何互变异构或立体化学异构形式、其N-氧化物、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物。

[0046] 在一些实施例中,如果样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体,可以用FGFR抑制剂来治疗胆管癌患者,其中该FGFR抑制剂是TAS-120(大宝漆公司),当化学上可能时包括其任何互变异构或立体化学异构形式、其N-氧化物、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物。

[0047] 在一些实施例中,如果样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体,可以用FGFR抑制剂来治疗胆管癌患者,其中该FGFR抑制剂是ARQ087(阿库利公司),当化学上可能时包括其任何互变异构或立体化学异构形式、其N-氧化物、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物。

[0048] 在一些实施例中,如果样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR

突变体,可以用FGFR抑制剂来治疗胆管癌患者,其中该FGFR抑制剂是ASP5878(安斯泰来公司),当化学上可能时包括其任何互变异构或立体化学异构形式、其N-氧化物、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物。

[0049] 在一些实施例中,如果样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体,可以用FGFR抑制剂来治疗胆管癌患者,其中该FGFR抑制剂是FF284(日本中外制药株式会社),当化学上可能时包括其任何互变异构或立体化学异构形式、其N-氧化物、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物。

[0050] 在一些实施例中,如果样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体,可以用FGFR抑制剂来治疗胆管癌患者,其中该FGFR抑制剂是FP-1039(葛兰素史克公司/范夫普瑞姆治疗公司),当化学上可能时包括其任何互变异构或立体化学异构形式、其N-氧化物、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物。

[0051] 在一些实施例中,如果样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体,可以用FGFR抑制剂来治疗胆管癌患者,其中该FGFR抑制剂是Blueprint,当化学上可能时包括其任何互变异构或立体化学异构形式、其N-氧化物、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物。

[0052] 在一些实施例中,如果样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体,可以用FGFR抑制剂来治疗胆管癌患者,其中该FGFR抑制剂是LY-2874455(礼来公司),当化学上可能时包括其任何互变异构或立体化学异构形式、其N-氧化物、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物。

[0053] 在一些实施例中,如果样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体,可以用FGFR抑制剂来治疗胆管癌患者,其中该FGFR抑制剂是RG-7444(罗氏集团),当化学上可能时包括其任何互变异构或立体化学异构形式、其N-氧化物、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物。

[0054] 可以通过常规化学方法(例如,Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use[药用盐:特性、选择和用途],P.Heinrich Stahl(编辑),Camille G.Wermuth(编辑),ISBN:3-90639-026-8,精装本,388页,2002年8月(通过引用并入本文)中描述的方法)从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成盐。通常,此类盐可以通过在水中或在有机溶剂中,或在两者的混合物中,将这些化合物的游离酸或碱形式与适当的碱或酸进行反应来制备;通常,使用非水性介质例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇、或乙腈。用于在所披露的方法中使用的FGFR抑制剂可以作为单盐或二盐存在,这取决于形成该盐的酸的pKa。

[0055] 酸加成盐可用多种多样的酸(无机和有机两者)形成。酸加成盐的实例包括从以下酸形成的盐,这些酸包括但不限于:乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸(例如L-抗坏血酸)、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、丁酸、(+)樟脑酸、樟脑-磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡糖酸、葡糖醛酸(例如D-葡糖醛酸)、谷氨酸(例如L-谷氨酸)、α-氧代戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟乙磺酸、乳酸(例如(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸)、乳糖酸、马来酸、苹果酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘磺酸(例如萘-2-磺酸)、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、磷酸、丙

酸、L-焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、单宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、甲苯磺酸(例如对甲苯磺酸)、十一碳烯酸和缬草酸,以及酰化氨基酸和阳离子交换树脂。

[0056] 盐的一个特定的组由从以下酸形成的盐组成:乙酸、盐酸、氢碘酸、磷酸、硝酸、硫酸、柠檬酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、苹果酸、羟乙磺酸、富马酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸(methanesulphonic、mesylate)、乙磺酸、萘磺酸、戊酸、丙酸、丁酸、丙二酸、葡糖醛酸和乳糖酸。酸加成盐的另一个组包括从以下酸形成的盐:乙酸、己二酸、抗坏血酸、天冬氨酸、柠檬酸、DL-乳酸、富马酸、葡糖酸、葡糖醛酸、马尿酸、盐酸、谷氨酸、DL-苹果酸、甲磺酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸和酒石酸。

[0057] 如果化合物是阴离子或具有可以是阴离子的官能团(例如,-COOH可以是-COO^-),则盐可用合适的阳离子形成。合适的无机阳离子的实例包括但不限于:碱金属离子诸如Na^+和K^+、碱土金属阳离子诸如Ca^{2+}和Mg^{2+},以及其他阳离子诸如Al^{3+}。合适的有机阳离子的实例包括但不限于:铵离子(即,NH_4^+)和经取代的铵离子(例如,NH_3R^+、$NH_2R_2^+$、NHR_3^+、NR_4^+)。

[0058] 一些合适的经取代铵离子的实例是衍生自以下的那些:乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨丁三醇,以及氨基酸,诸如赖氨酸和精氨酸。常见的季铵离子的实例是$N(CH_3)_4^+$。

[0059] 在化合物含有胺官能团的情况下,这些可形成季铵盐,例如根据技术人员熟知的方法通过与烷化剂进行反应。此类季铵化合物在所披露的化合物的范围内。含有胺官能团的化合物还可以形成N-氧化物。本文提及的含有胺官能团的化合物还包括N-氧化物。当化合物含有若干个胺官能团时,可以将一个或多于一个氮原子氧化形成N-氧化物。N-氧化物的特别的实例是叔胺或含氮杂环的氮原子的N-氧化物。N-氧化物可以通过用氧化剂如过氧化氢或过酸(例如,过氧羧酸)处理相应的胺来形成,参见例如Advanced Organic Chemistry[高等有机化学],Jerry March编辑,第4版,Wiley Interscience[威利国际科学公司],页。更特别地,N-氧化物可以通过L.W.Deady的程序(Syn.Comm.[合成通讯](1977),7,509-514)来制备,其中例如在惰性溶剂如二氯甲烷中,使胺化合物与间氯过氧苯甲酸(MCPBA)反应。

[0060] 如本文所使用的,术语“溶剂化物”意指化合物与一种或多种溶剂分子的物理结合。这种物理缔合涉及不同程度的离子和共价键合,包括氢键键合。在某些情况下,溶剂化物将能够分离,例如,当一个或多个溶剂分子并入结晶固体的晶格时。术语“溶剂化物”旨在涵盖溶液相和可分离的溶剂化物这两者。合适的溶剂化物的非限制性实例包括与水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸、乙醇胺等的组合的所披露的化合物。化合物可在溶液中发挥其生物学作用。

[0061] 溶剂化物在药物化学中是熟知的。它们对于物质的制备过程(例如,关于它们的纯化)、物质的储存(例如其稳定性)和物质的处理的容易性是重要的并且通常形成化学合成的分离或纯化阶段的一部分。本领域技术人员可以借助于标准的和长期使用的技术确定水合物或其他溶剂化物是否已经通过用于制备给定化合物的分离条件或纯化条件而形成。此类技术的实例包括热重量分析(TGA)、差示扫描量热法(DSC)、X射线结晶学(例如单晶X射线结晶学或X射线粉末衍射)和固态NMR(SS-NMR,也称为魔角旋转NMR或MAS-NMR)。此类技术与NMR、IR、HPLC和MS一样,是熟练的化学家的标准分析工具包的一部分。可替代地,技术人员

可以使用结晶条件有意地形成溶剂化物,这些结晶条件包括特定溶剂化物所需的一定量的溶剂。此后,上述标准方法可以用于确定溶剂化物是否已形成。还涵盖FGFR抑制剂的任何络合物(例如与如环糊精的化合物或与金属的络合物的包合络合物或包合物)。

[0062] 此外,化合物可具有一种或多种多晶型(结晶)或无定形形式。

[0063] 化合物包括具有一个或多个同位素取代的化合物,并且对具体元素的提及包括在其范围内这些元素的所有同位素。例如,对氢的提及包括在其范围内的^{1}H、^{2}H(D)、和^{3}H(T)。类似地,对碳和氧的提及分别包括在其范围内的^{12}C、^{13}C和^{14}C以及^{16}O和^{18}O。这些同位素可以是放射性的或非放射性的。在一个实施例中,化合物不含放射性同位素。此类化合物对于治疗用途是优选的。然而,在另一个实施例中,化合物可以含有一种或多种放射性同位素。含有此类放射性同位素的化合物在诊断的上下文中可以是有用的。

[0064] 在一些实施例中,如果样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体,可以用FGFR抑制剂来治疗胆管癌患者,其中该FGFR抑制剂是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺(在本文中称为"JNJ-42756493")、或其药学上可接受的盐或其溶剂化物。在实施例中,FGFR抑制剂是JNJ-42756493碱。

[0065] 治疗患者癌症的方法

[0066] 本文披露了治疗患者的胆管癌的方法,这些方法包括:评估来自该患者的生物样品中是否存在:至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体;以及如果该样品中存在至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体,则用FGFR抑制剂治疗该患者。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0067] 本文披露了治疗携带FGFR2 SNP C383R的患者的胆管癌的方法,这些方法包括向所述患者施用FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0068] 本文披露了一种用于在治疗携带FGFR2 SNP C383R的患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0069] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗携带FGFR2 SNP C383R的患者的胆管癌的药物中的用途。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0070] 本文披露了一种用于在治疗患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0071] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗患者的胆管癌的药物中的用途,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR2 SNP C383R的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0072] 在实施例中,以10mg的剂量施用厄达替尼。

[0073] 在实施例中，以10mg的剂量间歇施用厄达替尼。

[0074] 在实施例中，以10mg的剂量、以7天施用/7天不施用来间歇施用厄达替尼。

[0075] 在实施例中，以8mg的剂量、特别地每天一次8mg的剂量施用厄达替尼。在实施例中，以8mg的剂量施用、特别地每天一次8mg的剂量施用厄达替尼，根据血清磷酸盐水平(例如，血清磷酸盐水平<5.5mg/dL或<7mg/dL，或在从7mg/dL(并包括7mg/dL)至≤9mg/dL的范围，或≤9mg/dL)以及根据观察到的与治疗相关的不良事件，可选择增加至9mg。在一个实施例中，在厄达替尼治疗的第一周期期间的治疗日(具体是施用厄达替尼的第14天±2天，更具体是第14天)，测量用于确定是否上调的血清磷酸盐的水平。

[0076] 在本发明的实施例中，在如本文所描述的治疗方法和用途中，FGFR2 SNP C383R可被FGFR融合FGFR2-BICC1替换。

[0077] 本文披露了治疗患者的胆管癌的方法，这些方法包括：评估来自该患者的生物样品中是否存在：至少包括FGFR2-BICC1的一个或多个FGFR突变体；以及如果该样品中存在至少包括FGFR2-BICC1的一个或多个FGFR突变体，则用FGFR抑制剂治疗该患者。在实施例中，FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0078] 本文披露了治疗携带FGFR2-BICC1的患者的胆管癌的方法，这些方法包括向所述患者施用FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中，FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0079] 本文披露了一种用于在治疗携带FGFR2-BICC1的患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中，FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0080] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗携带FGFR2-BICC1的患者的胆管癌的药物中的用途。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中，FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0081] 本文披露了一种用于在治疗患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂，其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应：至少包括FGFR2-BICC1的一个或多个FGFR突变体，其中检测到至少包括FGFR2-BICC1的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中，FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0082] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗患者的胆管癌的药物中的用途，其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应：至少包括FGFR2-BICC1的一个或多个FGFR突变体，其中检测到至少包括FGFR2-BICC1的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中，FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0083] 在本发明的实施例中，在如本文所描述的治疗方法和用途中，FGFR2 SNP C383R可被FGFR融合FGFR2-CCAR1替换。

[0084] 本文披露了治疗患者的胆管癌的方法，这些方法包括：评估来自该患者的生物样品中是否存在：至少包括FGFR2-CCAR1的一个或多个FGFR突变体；以及如果该样携带品中存在至少包括FGFR2-CCAR1的一个或多个FGFR突变体，则用FGFR抑制剂治疗该患者。在实施例中，FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0085] 本文披露了治疗携带FGFR2-CCAR1的患者的胆管癌的方法，这些方法包括向所述患者施用FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中，FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0086] 本文披露了一种用于在治疗携带FGFR2-CCAR1的患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0087] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗携带FGFR2-CCAR1的患者的胆管癌的药物中的用途。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0088] 本文披露了一种用于在治疗患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR2-CCAR1的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR2-CCAR1的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0089] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗患者的胆管癌的药物中的用途,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR2-CCAR1的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR2-CCAR1的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0090] 在本发明的实施例中,在如本文所描述的治疗方法和用途中,FGFR2 SNP C383R可被FGFR融合FGFR2-KIAA1598替换。

[0091] 本文披露了治疗患者的胆管癌的方法,这些方法包括:评估来自该患者的生物样品中是否存在:至少包括FGFR2-KIAA1598的一个或多个FGFR突变体;以及如果该样携带品中存在至少包括FGFR2-KIAA1598的一个或多个FGFR突变体,则用FGFR抑制剂治疗该患者。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0092] 本文披露了治疗携带FGFR2-KIAA1598的患者的胆管癌的方法,这些方法包括向所述患者施用FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0093] 本文披露了一种用于在治疗携带FGFR2-KIAA1598的患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0094] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗携带FGFR2-KIAA1598的患者的胆管癌的药物中的用途。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0095] 本文披露了一种用于在治疗患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR2-KIAA1598的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR2-KIAA1598的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0096] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗患者的胆管癌的药物中的用途,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR2-KIAA1598的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR2-KIAA1598的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0097] 在本发明的实施例中,在如本文所描述的治疗方法和用途中,FGFR2 SNP C383R可被FGFR融合DTWD2-FGFR2替换。

[0098] 本文披露了治疗患者的胆管癌的方法,这些方法包括:评估来自该患者的生物样品中是否存在:至少包括DTWD2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体;以及如果该样携带品中存在至少包括DTWD2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体,则用FGFR抑制剂治疗该患者。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0099] 本文披露了治疗携带DTWD2-FGFR2的患者的胆管癌的方法,这些方法包括向所述患者施用FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0100] 本文披露了一种用于在治疗携带DTWD2-FGFR2的患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0101] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗携带FGFR2-DTWD2-FGFR2的患者的胆管癌的药物中的用途。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0102] 本文披露了一种用于在治疗患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括DTWD2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括DTWD2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0103] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗患者的胆管癌的药物中的用途,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括DTWD2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括DTWD2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0104] 在本发明的实施例中,在如本文所描述的治疗方法和用途中,FGFR2 SNP C383R可被FGFR融合ESR2-FGFR2替换。

[0105] 本文披露了治疗患者的胆管癌的方法,这些方法包括:评估来自该患者的生物样品中是否存在:至少包括ESR2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体;以及如果该样携带品中存在至少包括ESR2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体,则用FGFR抑制剂治疗该患者。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0106] 本文披露了治疗携带ESR2-FGFR2的患者的胆管癌的方法,这些方法包括向所述患者施用FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0107] 本文披露了一种用于在治疗携带ESR2-FGFR2的患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0108] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗携带ESR2-FGFR2的患者的胆管癌的药物中的用途。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0109] 本文披露了一种用于在治疗患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括ESR2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括ESR2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0110] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗患者的胆管癌的药物中的用途,其中通过

评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括ESR2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括ESR2-FGFR2的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0111] 在本发明的实施例中,在如本文所描述的治疗方法和用途中,FGFR2 SNP C383R可被FGFR融合FGFR2-MGEA5替换。

[0112] 本文披露了治疗患者的胆管癌的方法,这些方法包括:评估来自该患者的生物样品中是否存在:至少包括FGFR2-MGEA5的一个或多个FGFR突变体;以及如果该样携带品中存在至少包括FGFR2-MGEA5的一个或多个FGFR突变体,则用FGFR抑制剂治疗该患者。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0113] 本文披露了治疗携带FGFR2-MGEA5的患者的胆管癌的方法,这些方法包括向所述患者施用FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0114] 本文披露了一种用于在治疗携带FGFR2-MGEA5的患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0115] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗携带FGFR2-MGEA5的患者的胆管癌的药物中的用途。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0116] 本文披露了一种用于在治疗患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR2-MGEA5的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR2-MGEA5的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0117] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗患者的胆管癌的药物中的用途,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR2-MGEA5的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR2-MGEA5的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0118] 在本发明的实施例中,在如本文所描述的治疗方法和用途中,FGFR2 SNP C383R可被FGFR融合FGFR2-SBNO2替换。

[0119] 本文披露了治疗患者的胆管癌的方法,这些方法包括:评估来自该患者的生物样品中是否存在:至少包括FGFR2-SBNO2的一个或多个FGFR突变体;以及如果该样携带品中存在至少包括FGFR2-SBNO2的一个或多个FGFR突变体,则用FGFR抑制剂治疗该患者。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0120] 本文披露了治疗携带FGFR2-SBNO2的患者的胆管癌的方法,这些方法包括向所述患者施用FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0121] 本文披露了一种用于在治疗携带FGFR2-SBNO2的患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0122] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗携带FGFR2-SBNO2的患者的胆管癌的药物中的用途。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0123] 本文披露了一种用于在治疗患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR2-SBNO2的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR2-SBNO2的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0124] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗患者的胆管癌的药物中的用途,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR2-SBNO2的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR2-SBNO2的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0125] 在本发明的实施例中,在如本文所描述的治疗方法和用途中,FGFR2 SNP C383R可被FGFR突变FGFR2 C390>YS替换。

[0126] 本文披露了治疗患者的胆管癌的方法,这些方法包括:评估来自该患者的生物样品中是否存在:至少包括FGFR2 C390>YS的一个或多个FGFR突变体;以及如果该样携带品中存在至少包括FGFR2C390>YS的一个或多个FGFR突变体,则用FGFR抑制剂治疗该患者。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0127] 本文披露了治疗携带FGFR2 C390>YS的患者的胆管癌的方法,这些方法包括向所述患者施用FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0128] 本文披露了一种用于在治疗携带FGFR2 C390>YS的患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0129] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗携带FGFR2 C390>YS的患者的胆管癌的药物中的用途。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0130] 本文披露了一种用于在治疗患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR2 C390>YS的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR2 C390>YS的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0131] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗患者的胆管癌的药物中的用途,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR2 C390>YS的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR2 C390>YS的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0132] 在本发明的实施例中,在如本文所描述的治疗方法和用途中,FGFR2 SNP C383R可被FGFR突变FGFR2 N549K替换。

[0133] 本文披露了治疗患者的胆管癌的方法,这些方法包括:评估来自该患者的生物样品中是否存在:至少包括FGFR2 N549K的一个或多个FGFR突变体;以及如果该样携带品中存在至少包括FGFR2 N549K的一个或多个FGFR突变体,则用FGFR抑制剂治疗该患者。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0134] 本文披露了治疗携带FGFR2 N549K的患者的胆管癌的方法,这些方法包括向所述患者施用FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制

剂是厄达替尼。

[0135] 本文披露了一种用于在治疗携带FGFR2 N549K的患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0136] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗携带FGFR2 N549K的患者的胆管癌的药物中的用途。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0137] 本文披露了一种用于在治疗患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR2 N549K的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR2 N549K的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0138] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗患者的胆管癌的药物中的用途,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR2 N549K的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR2 N549K的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0139] 在本发明的实施例中,在如本文所描述的治疗方法和用途中,FGFR2 SNP C383R可被FGFR突变FGFR3 R397C替换。

[0140] 本文披露了治疗患者的胆管癌的方法,这些方法包括:评估来自该患者的生物样品中是否存在:至少包括FGFR3 R397C的一个或多个FGFR突变体;以及如果该样携带品中存在至少包括FGFR3 R397C的一个或多个FGFR突变体,则用FGFR抑制剂治疗该患者。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0141] 本文披露了治疗携带FGFR3 R397C的患者的胆管癌的方法,这些方法包括向所述患者施用FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0142] 本文披露了一种用于在治疗携带FGFR3 R397C的患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0143] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗携带FGFR3 R397C的患者的胆管癌的药物中的用途。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0144] 本文披露了一种用于在治疗患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR3 R397C的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR3 R397C的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0145] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗患者的胆管癌的药物中的用途,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR3 R397C的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR3 R397C的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0146] 在本发明的实施例中,在如本文所描述的治疗方法和用途中,FGFR2 SNP C383R可被FGFR突变FGFR3 L608F替换。

[0147] 本文披露了治疗患者的胆管癌的方法,这些方法包括:评估来自该患者的生物样

品中是否存在:至少包括FGFR3 L608F的一个或多个FGFR突变体;以及如果该样携带品中存在至少包括FGFR3 L608F的一个或多个FGFR突变体,则用FGFR抑制剂治疗该患者。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0148] 本文披露了治疗携带FGFR3 L608F的患者的胆管癌的方法,这些方法包括向所述患者施用FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0149] 本文披露了一种用于在治疗携带FGFR3 L608F的患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0150] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗携带FGFR3 L608F的患者的胆管癌的药物中的用途。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0151] 本文披露了一种用于在治疗患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR3 L608F的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR3 L608F的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0152] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗患者的胆管癌的药物中的用途,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR3 L608F的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR3 L608F的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0153] 在本发明的实施例中,在如本文所描述的治疗方法和用途中,FGFR2 SNP C383R可被FGFR融合FGFR2-TACC2替换。

[0154] 本文披露了治疗患者的胆管癌的方法,这些方法包括:评估来自该患者的生物样品中是否存在:至少包括FGFR2-TACC2的一个或多个FGFR突变体;以及如果该样携带品中存在至少包括FGFR2-TACC2的一个或多个FGFR突变体,则用FGFR抑制剂治疗该患者。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0155] 本文披露了治疗携带FGFR2-TACC2的患者的胆管癌的方法,这些方法包括向所述患者施用FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0156] 本文披露了一种用于在治疗携带FGFR2-TACC2的患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0157] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗携带FGFR2-TACC2的患者的胆管癌的药物中的用途。该患者可包含一个或多个另外的FGFR突变体。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0158] 本文披露了一种用于在治疗患者的胆管癌中使用的FGFR抑制剂,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有反应或者可能有反应:至少包括FGFR2-TACC2的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR2-TACC2的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0159] 本文披露了FGFR抑制剂在制造用于治疗患者的胆管癌的药物中的用途,其中通过评估获得自该患者的生物样品中以下项的存在来鉴定该患者对用该FGFR抑制剂的治疗有

反应或者可能有反应:至少包括FGFR2-TACC2的一个或多个FGFR突变体,其中检测到至少包括FGFR2-TACC2的一个或多个FGFR突变体的存在。在实施例中,FGFR抑制剂是厄达替尼。

[0160] 在实施例中,具有至少一种如本文所描述的FGFR突变体的胆管癌患者(特别是晚期胆管癌患者)显示客观缓解率的比率是至少15%、或20%、或25%、或30%、或35%、或40%、或45%、或45%以上。

[0161] 在实施例中,具有至少一种如本文所描述的FGFR突变体的胆管癌患者(特别是晚期胆管癌患者)显示客观缓解率(特别是ORR(CR+PR+uCR+uPR))的比率是至少46%、或47%、或48%、或49%、或50%、或51%、或52%、或53%、或54%、或54%以上。

[0162] 可以使用本领域技术人员已知的并且如本文所描述的进行FGFR突变体(例如像FGFR2 SNP C383R)的鉴定和分析方法,例如逆转录酶聚合酶链式反应(RT-PCR)或原位杂交,如荧光原位杂交(FISH)。通常对选自肿瘤活检样品、血液样品(脱落的肿瘤细胞的分离和富集)或如上所述的生物样品进行诊断测试和筛选。筛选过程将典型地涉及直接测序、寡核苷酸微阵列分析或突变特异性抗体。

[0163] 在通过RT-PCR的筛选中,在由PCR进行cDNA扩增后,通过创建mRNA的cDNA拷贝来评定肿瘤中mRNA的水平。PCR扩增方法、引物的选择和扩增条件是本领域技术人员已知的。通过标准方法进行核酸操作和PCR,如例如在Ausubel,F.M.等人编辑,(2004)Current Protocols in Molecular Biology[现行分子生物学方案],John Wiley&Sons Inc.[约翰·威利父子公司];或Innis,M.A.等人编辑,(1990)PCR Protocols:a guide to methods and applications[PCR方案:方法和应用指南],Academic Press[学术出版社],San Diego[圣地亚哥]中所描述的。涉及核酸技术的反应和操作还描述于Sambrook等人,(2001),第3版,Molecular Cloning:A Laboratory Manual[分子克隆:实验室手册],Cold Spring Harbor Laboratory Press[冷泉港实验室出版社]。可替代地,可以使用可商购的RT-PCR的试剂盒(例如罗氏分子生物化学公司(Roche Molecular Biochemicals))或如美国专利4,666,828、4,683,202、4,801,531、5,192,659、5,272,057、5,882,864和6,218,529中列出的并通过引用并入本文的方法学。用于评定mRNA表达的原位杂交技术的一个实例是荧光原位杂交(FISH)(参见Angerer(1987)Meth.Enzymol.[酶学方法],152:649)。

[0164] 通常,原位杂交包括以下主要步骤:(1)固定待分析的组织;(2)对样品进行预杂交处理,以增加靶核酸的可接近性,并减少非特异性结合;(3)使核酸混合物与生物结构或组织中的核酸杂交;(4)杂交后洗涤,以除去未在杂交中结合的核酸片段,以及(5)检测杂交的核酸片段。在此类应用中使用的探针一般例如用放射性同位素或荧光报道分子进行标记。优选的探针是足够长的,例如,约50、100或200个核苷酸至约1000个或更多个核苷酸,以能够在严格条件下与一种或多种靶核酸特异性杂交。用于进行FISH的标准方法描述于:Ausubel,F.M.等人编辑(2004)Current Protocols in Molecular Biology[现行分子生物学方案],John Wiley&Sons Inc[约翰·威利父子公司];和由John M.S.Bartlett编辑的Fluorescence In Situ Hybridization:Technical Overview[荧光原位杂交技术概述],在Molecular Diagnosis of Cancer,Methods and Protocols[癌症的分子诊断、方法和方案],第2版中;ISBN:1-59259-760-2,2004年3月,第077-088页,丛书:Methods in Molecular Medicine[分子医学方法]中。

[0165] 本文参考了参考序列NCBI参考序列:NM_000141.4及其对应的氨基酸序列来描述

突变和融合。

[0166] FGFR2 C383R表示其中383位的半胱氨酸被精氨酸替换的FGFR2突变。

[0167] FGFR2 C390>YS描述其中390位的半胱氨酸被酪氨酸和丝氨酸替换的FGFR2突变。

[0168] FGFR2 N549K描述其中549位的天冬酰胺被赖氨酸替换的FGFR2突变。

[0169] FGFR2-KIAA1598是5'-FGFR2(ex1-17)-KIAA1598(ex7-15)-3'与REARR-POS1 chr10:123242270-123242562和REARR-POS2 chr10:118709031-118709262,或与REARR-POS1 chr10:123242809-123243080和REARR-POS2 chr10:118710247-118710599融合。

[0170] DTWD2-FGFR2是5'-DTWD2(ex1)-FGFR2(ex18)-3'与REARR-POS1 chr10:123242450-123242723和REARR-POS2 chr5:118322151-118322550融合。

[0171] ESR2-FGFR2是5'-ESR2(ex1-3)-FGFR2(ex18)-3'与REARR-POS1 chr10:123239893-123240042和REARR-POS2 chr14:64740210-64740315融合

[0172] FGFR2-MGEA5是5'-FGFR2(ex1-17)-MGEA5(ex11-16)-3'与REARR-POS1 chr10:123241032-123241358和REARR-POS2 chr10:103557129-103557439融合。

[0173] FGFR2-BICC1是5'-FGFR2(ex1-17)-BICC1(ex3-21)-3'与REARR-POS1 chr10:123242218-123242771和REARR-POS2 chr10:60445416-60445560融合。

[0174] FGFR2-SBNO2是5'-FGFR2(x18)-SBNO2(x19-32)-3'与REARR-POS1 chr10:123240725-123240921和REARR-POS2 chr19:1113573-1113710融合;

[0175] FGFR3 R397C描述其中397位的精氨酸被半胱氨酸替换的FGFR3突变。

[0176] FGFR3 L608F描述其中608位的亮氨酸被苯丙氨酸替换的FGFR3突变。

[0177] FGFR2-TACC2是5'-FGFR2(ex1-17)-TACC2(ex11-17)-3'与REARR-POS1 chr10:123240606-123240922和REARR-POS2 chr10:123994680-123994992融合。

[0178] 实例

[0179] 1)患有胆管癌的患者的治疗

[0180] 进行了一项临床试验,其中将年龄≥18岁的患者纳入标准治疗方法不再有效的晚期实体瘤(NCT 01703481;4个部分研究)。

[0181] •剂量递增(第1部分,所有来者)采用3+3设计,其中患者接受0.5、2、4、6、9和12mg QD的递增剂量的厄达替尼(21天周期)。

[0182] •每日剂量递增(第1部分)后,还评估了以7天施用/7天不施用的10mg和12mg的两种间歇剂量(28天周期)。

[0183] •后续部分(第2-4部分)需要记录的FGFR-生物标志物阳性疾病。

[0184] o第2部分(药效学队列,所有来者)和第3部分(剂量扩展队列,第2阶段建议的9mg QD剂量,胆管癌以及其他癌症):

[0185] -肿瘤需是KRAS野生型,并且包含以下任一种:FGFR扩增、FGFR激活突变、FGFR易位或FGFR激活的其他异常。

[0186] o第4部分(剂量扩展队列,10mg间歇地,胆管癌以及其他癌症):

[0187] -肿瘤需具有FGFR激活突变或FGFR易位。

[0188] •收集系列血液样品以测量第1部分和第2部分血浆中的厄达替尼浓度。在第3部分和第4部分中收集稀疏样品。

[0189] 结果

[0190] 将患有FGFR异常的胆管癌的十一名患者接受了9mg QD(n＝1,第3部分)或10mg间歇(n＝10,第4部分)治疗。

[0191] 11名患者中:3名(27.3%)携带FGFR突变,以及8名(72.7%)携带易位。

[0192] 中位治疗持续时间为5.3个月(范围:1至16个月)。

[0193] 患者接受了6个周期(中位)(范围:2至17)。

[0194] 大多数患者接受了≥6个周期(8/11;72.7%),包括4名患者(36.4%)接受了≥9个周期的治疗。

[0195] 胆管癌患者的全身性厄达替尼暴露与本研究中所有其他癌症适应症的患者相似。

[0196] 在3个部分缓解中,1名患者具有FGFR突变(FGFR2 C383R),2名具有FGFR易位(FGFR2-BICC1[n＝1]和FGFR2-CCAR1[n＝1]的融合)。

[0197] 总体疾病控制率(包括稳定疾病)为54.5%(6/11)。

[0198] 中位随访5.5个月:

[0199] o中位缓解持续时间为11.4个月(95%CI,9.9至12.9个月)。

[0200] o中位无进展生存期为5.1个月(95%CI,1.6至11.8个月)。

[0201] —6个月和9个月无进展生存率分别为36%和24%。

[0202] o截至截止日期,有1名患者继续接受研究治疗。

[0203] 在经过大量预治疗的群体中,接受厄达替尼9mg QD或10mg间歇治疗的客观缓解率为27.3%,并且中位缓解持续时间为11.4个月,所有缓解均在后面给药方案中观察到。

[0204] 疾病控制率为54.5%。

[0205] 安全性和PK数据与本研究第1部分先前发表的结果一致(Tabernero J等人:J Clin Oncol[临床肿瘤学杂志]33:3401-3408,2015)。

[0206] 2)患有胆管癌的患者的治疗

[0207] 一项评估JNJ-42756493(厄达替尼)在患有晚期非小细胞肺癌、尿路上皮癌、食管癌或胆管癌的亚洲患者中的临床疗效的研究(NCT 02699606;LUC2001)。

[0208] LUC2001是一项开放标记的、多中心、2a期研究,其包括基于FoundationOne测试的、具有FGFR改变的晚期胆管癌受试者,这些受试者至少有1次先前全身性治疗失败。主要终点是客观缓解率(ORR;根据实体瘤缓解评估标准(RECIST)1.1版)。次要终点是疾病控制率(DCR)、安全性和药代动力学。每8周评估一次疾病,直至疾病进展(PD)。参与者接受每天一次8mg厄达替尼起始剂量,可选择增加至9mg,持续28天周期。药物的剂量可以根据方案中的指南进行更改、延迟或终止。

[0209] 入选标准:

[0210] •有病理上或细胞学证实的晚期或难治性肿瘤(对先前疗法的总线数没有限制,但参与者应已接受至少1线抗癌疗法[根据当地护理标准]):鳞状和非鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)、食管癌、尿路上皮癌和胆管癌

[0211] •参与者必须符合以下分子合格标准(在中心或本地实验室使用基于肿瘤组织的测定进行诊断,必须指示至少以下中的一项):a)成纤维细胞生长因子受体(FGFR)基因易位,b)被认为激活的FGFR基因突变,c)具有FGFR途径激活或其他潜在靶点/途径被厄达替尼抑制的证据的参与者(如果有新兴的生物标志物数据的支持)也可以考虑并允许纳入。

[0212] •在基线处,根据实体瘤缓解评估标准(RECIST,1.1版)的标准的可测量的疾病以

及由RECIST(1.1版)定义的记录的疾病进展的存在

[0213] • 东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分为0或1

[0214] 女性参与者(有生育能力和性活跃能力)和男性参与者(具有有生育能力的伴侣)必须使用医学上可接受的节育方法。男性参与者在性活跃时必须使用高效的节育措施,并且不得捐赠精子

[0215] 在第1周期第1天前14天内至第1周期给药前有足够的骨髓、肝和肾功能

[0216] 排除标准:

[0217] • 在首次施用研究药物前2周内或至少5个药物半衰期内(以时间较长者为准,最长4周),进行过化学疗法、靶向疗法、免疫疗法或用研究性抗癌剂治疗。允许进行局部姑息性放射疗法(但不应包括对靶病灶的放射)、以及正在接受促黄体激素释放激素(LHRH)激动剂、双膦酸盐和地诺单抗

[0218] • 尽管对磷酸盐水平进行了医学管理,参与者在筛选期间(第1周期第1天前14天内至第1周期给药前)磷酸盐持续大于(>)正常上限(ULN)

[0219] 参与者正在服用已知有导致QTc延长和尖端扭转性心动过速重大风险的药物。已停用任何这些药物的参与者在首次服用研究药物之前必须具有至少5天或至少5个半衰期的洗脱期(以时间较长者为准)

[0220] 筛选时,经超声心动图(或多门控采集[MUGA])评估,左心室射血分数(LVEF)小于(<)50%

[0221] • 根据研究者的评估,有无法控制的间发性疾病,包括但不限于:控制较差的高血压或糖尿病、需要服用抗生素的持续活动性感染、精神疾病或存在胃肠穿孔风险

[0222] • 先前接受过选择性FGFR抑制剂治疗或RET抑制剂治疗(根据各自的生物标志物预筛选结果),或已知参与者对厄达替尼或其辅料有过敏反应、超敏反应或不耐受

[0223] 可能增加眼部毒性的任何角膜或视网膜异常

[0224] 所有性别都符合研究条件。参与者年满18岁。

[0225] 一线化学疗法后进展的晚期胆管癌患者的治疗选择有限且预后不良。

[0226] 初步结果(简要说明):截至2018年3月20日,对150名晚期胆管癌患者进行了分子筛选,其中25名具有FGFR改变,这25名中11名给药8mg qd厄达替尼,所有都具有可评估的缓解。中位年龄为53.0岁,且ECOG评分0/1,分别于6和5个受试者中。中位治疗周期数为4.0,且中位治疗持续时间为3.5个月。有3名部分缓解(PR),2名未证实的PR(uPR),4名稳定疾病(SD)和2名PD。ORR(CR+PR+uCR+uPR)为45.5%。DCR(CR+PR+uCR+uPR+SD)为81.8%。六名受试者仍在接受治疗。所有受试者均经历过AE,7名经历3级或更差的AE,3名经历严重AE(SAE)且没有药物相关的SAE,所有都具有导致药物中断的AE,3名具有导致剂量降低的AE而没有导致治疗中断或死亡的AE。最常见的AE(>30%)是高磷血症(8/11)、口干(7/11)、口腔炎(7/11)、腹泻(4/11)、指甲病(4/11)和掌跖红斑感觉不良综合征(palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome)(4/11)。

[0227] 具有证实的或未证实的部分缓解的参与者包括具有FGFR2-KIAA1598和DTWD2-FGFR2融合、具有ESR2-FGFR2融合、具有FGFR2 C390>YS突变和具有FGFR2-MGEA5融合的参与者。

[0228] 具有稳定疾病的参与者包括具有FGFR2-BICC1融合、具有FGFR2融合与SBNO2配偶

体、具有FGFR2 N549K突变和具有FGFR2-KIAA1598融合的参与者。

[0229] 结论:PK特征与来自其他厄达替尼研究的数据一致。厄达替尼在患有FGFR异常的晚期胆管癌的患者中表现出令人鼓舞的临床活性和可耐受的安全性特征。

[0230] 截至2018年8月20日,对193名晚期CCA(胆管癌)患者进行了分子筛选;29名具有FGFR改变,这29名中的12名(其中7名FGFR2融合,3名FGFR2突变以及2名FGFR3突变)连续每天给药一次8mg厄达替尼(一名患者增加至9mg剂量),其中11名具有可评估的缓解。厄达替尼治疗周期的中位数为7.0(范围:2;19),并且中位治疗持续时间为6.34(范围:1.6;17.5)个月。

[0231] 所有11名患者均接受过先前全身性治疗,其中4名患者(36.4%)接受了先前放射治疗,而6名患者(54.5%)在进入研究之前经历了癌症相关的手术。

[0232] 在基线处,4名患者接受了1次先前化学疗法,4名患者接受了2次先前化学疗法,并且3名经历了≥3次先前化学疗法。

[0233] 8名患者接受过吉西他滨+顺铂疗法的治疗,并且11名患者接受过基于顺铂/奥沙利铂/卡铂的化学疗法的治疗。

[0234] 研究评估

[0235] 肿瘤评估:从研究药物开始起直至1年内,每8(±1)周进行一次;此后每12(±1)周进行一次,直至患者死亡、或撤消同意书或研究终结,以先发生者为准。

[0236] 治疗中紧急不良事件(TEAE):收集从完整的研究知情同意书签署之日起至治疗结束(EOT)访问期间的TEAE。将收集最后一次剂量(EOT)后直至30(+7)天内的TEAE和严重的TEAE。

[0237] 药代动力学评估:收集第1周期到第4周期各个时间点用于测定厄达替尼血浆浓度的血液样品。

[0238] 药效学和安全性:在研究过程中,持续监测血清磷酸盐浓度作为药效学终点,以助于根据方案说明书进行剂量调整。在第1周期的第14天测量血清磷酸盐用于确定药效学增加。在研究中,将血清磷酸盐浓度设置为低于7mg/dL,以避免过长时间的高磷血症。

[0239] 探索性生物标志物评估:收集肿瘤组织和血液用于探索性生物标志物评估。

[0240] 统计学分析

[0241] 用95%CI计算ORR(完全缓解[CR]或部分缓解[PR])和疾病控制率(DCR)。

[0242] PFS用描述性概括性统计数据来表示;使用卡普兰-梅尔(Kaplan-Meier)方法进行评估。

[0243] 对现有人群PK模型进行事后视觉预测检查(visual predictive check),该模型使用来自373名患有不同肿瘤类型的患者(大多数为白种人)的数据建立。

[0244] 基于现有人群PK/PD模型对血清磷酸盐浓度数据进行事后视觉预测检查。

[0245] 进行生物标志物分析以研究预测标志物与临床反应和PFS之间的联系。

[0246] ORR-客观缓解率(CR+PR)是45.5%(n=6),ORR的95%CI[a]是(16.7;76.6)。ORR(CR+PR+uCR+uPR)是54.5%(n=6),ORR的95%CI[a]是(23.4;83.3)。疾病控制率-DCR(CR+PR+SD)是72.7%(n=8),DCR的95%CI[a]是(39.0;94.0)。DCR(CR+PR+uCR+uPR+SD)是81.8%(n=9),DCR的95%CI[a]是(48.2;97.7)。

[0247] [a]使用克洛珀-皮尔森(Clopper-Pearson)方法计算95%置信区间(CI)。CR和PR:从

初次观察开始≥4周通过重复评估证实。如果仅观察到一次CR或PR评估，则将患者分类为uCR或uPR(未证实的CR或PR)。为获得SD水平，随访测量必须在首次研究药物给药后至少不≥6周的最小间隔内至少达到一次SD标准。CR，完全缓解；PR，部分缓解；PD，进行性疾病；QD，每天一次；SD，稳定疾病。

[0248] 有5例证实的PR(都具有FGFR2改变[1例突变和4例融合])、1例未证实的PR(FGFR2融合)、3例稳定疾病(SD;FGFR2融合)和2例进行性疾病(PD;均具有FGFR3突变和并发的KRAS突变)。

[0249] 中位缓解持续时间(DOR)为3.94个月(95％CI:3.65;12.16)。

[0250] 中位(95％CI)PFS(无进展存活)为5.59个月(1.87,NE)并且9个月PFS比率(95％CI)为40％(11;68)

[0251] 在具有FGFR2改变的患者(n＝9)中，9个月PFS比率为49％，ORR(CR+PR+uCR+uPR)和DCR分别为66.7％和100％。

[0252] 所有患者经历了药物相关的TEAE(治疗中紧急不良事件)，其中6/11的患者报告了3级或更高级的TEAE。

[0253] 最常见的TEAE是高磷血症、口干、口腔炎、皮肤干燥、指甲病、和掌跖红斑感觉不良综合征(palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome)。

[0254] 在5名患者(45.5％)中观察到了导致剂量降低的药物相关的TEAE，而11名患者(100％)报告了导致剂量中断的药物相关的TEAE。

[0255] 在3名患者(27.3％)中观察到了严重的TEAE(非药物相关)：上消化道出血、肾盂肾炎、急性和病理性骨折，n均＝1。

[0256] 六名患者(54.5％)经历了3级或更高级的药物相关的TEAE，而没有导致治疗中断或死亡的AE。

[0257] 表1:不良药物反应结果总结

[0258]

	厄达替尼 8 mg（QD）N = 11	
	任意级别（N）	≥3 级（N）
出现药物相关的 TEAE 的患者	11	6
药物相关的 TEAE		
高磷血症	10	
口干	8	1
口腔炎	8	2
皮肤干燥	5	1
指甲病	4	1
掌跖红斑感觉不良综合征	4	
腹泻	3	
便秘	3	
甲沟炎	3	1
食欲变差	3	
甲癣	2	
丙氨酸转氨酶增加	2	
天冬氨酸转氨酶增加	2	
指甲变色	2	1
眼睛干燥	2	
点状角膜炎	2	
恶心	2	
甲脱离	1	1
低钠血症	1	1

[0259] 一名具有FGFR2-KIAA1598融合的PR患者(在肿瘤和cfDNA分析中均得到证实)经历了肿瘤缩小最大值(-46.2%);PFS持续时间是5.59个月。FGFR2-KIAA1598融合等位基因分数随着治疗而降低并且在C3D1和C6D1时无法检测到,但随着疾病进展而升高。对进展后cfDNA的分析显示了次级FGFR2激酶结构域突变V564L。在基线血浆或肿瘤组织中未检测到该看门人(gatekeeper)突变,表明该突变代表对FGFR抑制的获得性抗性机制。

[0260] 表2:基于cfDNA分析的对厄达替尼的临床获得性抗性

[0261]

出现肿瘤缩小最大值（-46.2%）的携带 FGFR2-KIAA1598 的患者			
预治疗	C3D1	C6D1	进展后
血浆（C1D1） FGFR2-KIAA1598 （0.92%）*	**血浆** FGFR2-KIAA1598 （-）	**血浆** FGFR2-KIAA1598 （-）	**血浆** FGFR2-KIAA1598 （0.88%）* FGFR2 V564L （0.66%）*
存档的肿瘤 （Archived tumor） FGFR2-KIAA1598 （-）			

[0262] 注意:FGFR相关的遗传事件通过FoundationOne NGS测定(组织)或Guardant360测定(血浆)进行检测。cfDNA,循环无细胞脱氧核糖核酸;C1D1,第1周期第1天;C3D1,第3周期第1天;C6D1,第6周期第1天,*表示等位基因频率

[0263] 结论:亚洲晚期CCA患者的PK和PK/PD关系的结果与患有其他类型实体瘤和具有不同种族背景的患者的已知结果一致,支持了针对晚期CCA患者所选择的剂量。