

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015150233, 30.04.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

01.05.2013 US 61/818,220;

04.06.2013 US 61/831,029

(43) Дата публикации заявки: 02.06.2017 Бюл. № 16

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 01.12.2015(86) Заявка РСТ:  
US 2014/036140 (30.04.2014)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/179448 (06.11.2014)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**ФАЙВ ПРАЙМ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.**  
(US),  
**ГЛЭКСОСМИТКЛАЙН**  
**ИНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТИ (НО.2)**  
**ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Автор(ы):

**ХАМБЛТОН Джули (US),**  
**БЛИМ Морин Р. (GB),**  
**ДЕЯНГ Морис П. (GB),**  
**ФЕРРОН-БРЭДИ Джералдин (GB),**  
**КУМАР Ракеш (GB),**  
**ОТТЕСЕН Лоун (GB)**(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ**

## (57) Формула изобретения

1. Способ лечения рака молочной железы у индивидуума, включающий введение терапевтически эффективного количества ECD FGFR1 или слитой молекулы FGFR1 ECD индивидууму, где перед введением определяли, что по меньшей мере часть клеток рака молочной железы характеризуется амплификацией гена *FGFR1*, сверхэкспрессией FGFR1, сверхэкспрессией FGFR3 или сверхэкспрессией FGF2; и является эстроген-рецептор (ER)-положительной, прогестерон (PR)-положительной или ER-положительной и PR-положительной.

2. Способ по п.1, где перед введением определяли, что злокачественная опухоль является HER2-положительной.

3. Способ по п.2, где перед введением определяли, что злокачественная опухоль является p95HER2-положительной.

4. Способ по п.1 или 2, где индивидууму ранее проводили введение или в настоящее время вводят трастузумаб или лапатиниб.

5. Способ по п.1, где перед введением определяли, что злокачественная опухоль является HER2-отрицательной.

6. Способ по п.1 или 2, где рак молочной железы является ER-положительным.

7. Способ по п.1 или 2, где рак молочной железы является PR-положительным.

8. Способ по п.1 или 2, где индивидууму ранее проводили введение или в настоящее

время вводят ингибитор ароматазы.

9. Способ лечения рака предстательной железы у индивидуума, включающий введение терапевтически эффективного количества ECD FGFR1 или слитой молекулы FGFR1 ECD индивидууму, где перед введением определяли, что по меньшей мере часть клеток рака предстательной железы характеризуется амплификацией гена *FGFR1*, сверхэкспрессией FGFR1, сверхэкспрессией FGFR3 или сверхэкспрессией FGF2, и где индивидууму ранее проводили введение или в настоящее время вводят терапевтическое средство, выбранное из агониста гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), антагониста GnRH, ингибитора андрогенового рецептора (AR) и ингибитора 17-гидроксилазы.

10. Способ по п.9, где индивидууму ранее проводили введение или в настоящее время вводят агонист гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) или антагонист GnRH.

11. Способ по п.10, где индивидууму ранее проводили введение или в настоящее время вводят антагонист GnRH.

12. Способ лечения карциноидной злокачественной опухоли у индивидуума, включающий введение терапевтически эффективного количества ECD FGFR1 или слитой молекулы FGFR1 ECD индивидууму, где перед введением определяли, что по меньшей мере часть клеток карциноидной злокачественной опухоли характеризуется амплификацией гена *FGFR1*, сверхэкспрессией FGFR1, сверхэкспрессией FGFR3 или сверхэкспрессией FGF2, и где индивидууму ранее проводили введение или в настоящее время вводят октреотид.

13. Способ лечения рака яичника у индивидуума, включающий введение терапевтически эффективного количества ECD FGFR1 или слитой молекулы FGFR1 ECD индивидууму, где перед введением определяли, что по меньшей мере часть клеток рака яичника характеризуется амплификацией гена *FGFR1*, сверхэкспрессией FGFR1, сверхэкспрессией FGFR3 или сверхэкспрессией FGF2, и где индивидууму ранее проводили введение или в настоящее время вводят тамоксифен или ингибитор ароматазы.

14. Способ по п.13, где рак яичника является эстроген-рецептор (ER)-положительным, прогестерон (PR)-положительным или ER-положительным и PR-положительным.

15. Способ лечения рака легкого у индивидуума, включающий введение по меньшей мере 5 мг/кг ECD FGFR1 или слитой молекулы FGFR1 ECD и по меньшей мере 135 мг/м<sup>2</sup> паклитаксела и по меньшей мере 4 AUC карбоплатина индивидууму.

16. Способ по п.15, где способ включает введение от 135 мг/м<sup>2</sup> паклитаксел до 200 мг/м<sup>2</sup> паклитаксела, по меньшей мере 175 мг/м<sup>2</sup> паклитаксела, от 175 мг/м<sup>2</sup> паклитаксела до 200 мг/м<sup>2</sup> паклитаксела или 200 мг/м<sup>2</sup> паклитаксела.

17. Способ по п.15 или 16, где способ включает введение от 4 AUC карбоплатина до 6 AUC карбоплатина, по меньшей мере 5 AUC карбоплатина, от 5 AUC карбоплатина до 6 AUC карбоплатина или 6 AUC карбоплатина.

18. Способ лечения рака легкого у индивидуума, включающий введение по меньшей мере 5 мг/кг ECD FGFR1 или слитой молекулы FGFR1 ECD и по меньшей мере 40 мг/м<sup>2</sup> доцетаксела.

19. Способ по п.18, где способ включает введение от 40 мг/м<sup>2</sup> доцетаксела до 75 мг/м<sup>2</sup> доцетаксела, по меньшей мере 55 мг/м<sup>2</sup> доцетаксела, от 55 мг/м<sup>2</sup> доцетаксела до 75 мг/м<sup>2</sup> доцетаксела или 75 мг/м<sup>2</sup> доцетаксела.

20. Способ по п.15 или 16, где способ включает введение от 5 мг/кг до 20 мг/кг ECD FGFR1 или слитой молекулы FGFR1 ECD, по меньшей мере 10 мг/кг ECD FGFR1 или

слитой молекулы FGFR1 ECD, от 10 мг/кг до 20 мг/кг ECD FGFR1 или слитой молекулы FGFR1 ECD, по меньшей мере 15 мг/кг ECD FGFR1 или слитой молекулы FGFR1 ECD, от 15 мг/кг до 20 мг/кг ECD FGFR1 или слитой молекулы FGFR1 ECD или 20 мг/кг ECD FGFR1 или слитой молекулы FGFR1 ECD.

21. Способ по п.15 или 16, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легких.

22. Способ по п.21, где немелкоклеточный рак легких представляет собой сквамозный немелкоклеточный рак легких.

23. Способ по п.1, где по меньшей мере часть клеток злокачественной опухоли содержит амплификацию гена *FGFR1*.

24. Способ по п.23, где по меньшей мере часть клеток злокачественной опухоли с амплификацией гена *FGFR1* содержит по меньшей мере три копии гена *FGFR1*.

25. Способ по п.24, где по меньшей мере часть клеток злокачественной опухоли с амплификацией гена *FGFR1* содержит по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть или по меньшей мере восемь копий гена *FGFR1*.

26. Способ по п.23, где отношение гена *FGFR1* к центромере хромосомы 8 по меньшей мере части клеток злокачественной опухоли с амплификацией гена *FGFR1* составляет по меньшей мере 1,5.

27. Способ по п.26, где отношение гена *FGFR1* к центромере хромосомы 8 составляет по меньшей мере 2, по меньшей мере 2,5, по меньшей мере 3, по меньшей мере 3,5 или по меньшей мере 4.

28. Способ по п.26, где отношение гена *FGFR1* к центромере хромосомы 8 составляет более 2.

29. Способ по любому из пп.23-28, где амплификацию гена *FGFR1* определяли способом, выбранным из флуоресцентной гибридизации *in situ*, сравнительной геномной гибридизации на микрочипах, ДНК-микропанели, спектрального кариотипирования, количественной ПЦР, саузерн-блоттинга или секвенирования.

30. Способ по п.1, где по меньшей мере часть клеток злокачественной опухоли характеризуется сверхэкспрессией FGFR1.

31. Способ по п.30, где FGFR1 представляет собой FGFR1IIIc.

32. Способ по п.1, где по меньшей мере часть клеток злокачественной опухоли характеризуется сверхэкспрессией FGF2.

33. Способ п.1, где по меньшей мере часть клеток злокачественной опухоли характеризуется сверхэкспрессией FGFR3.

34. Способ по п.33, где FGFR3 представляет собой FGFR3IIIc.

35. Способ по п.1, где по меньшей мере часть клеток злокачественной опухоли сверхэкспрессирует по меньшей мере один, по меньшей мере два или три маркера, выбранных из DKK3, FGF18 и ETV4.

36. Способ по п.1, где по меньшей мере часть клеток злокачественной опухоли сверхэкспрессирует по меньшей мере один или два маркера, выбранных из DKK3 и FGF18.

37. Способ по п.1, где по меньшей мере часть клеток злокачественной опухоли сверхэкспрессирует ETV4.

38. Способ по любому из пп.30-37, где злокачественная опухоль не содержит амплификацию гена *FGFR1*.

39. Способ по любому из пп.30-37, где сверхэкспрессия представляет собой сверхэкспрессию белка.

40. Способ по п.39, где сверхэкспрессию белка определяют с использованием иммуногистохимии.

41. Способ по любому из пп.30-37, где сверхэкспрессия представляет собой

сверхэкспрессию мРНК.

42. Способ по п.41, где сверхэкспрессию мРНК определяют с использованием количественной ОТ-ПЦР.

43. Способ по п.1, где способ включает введение ECD FGFR1.

44. Способ по п.43, где ECD FGFR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1-4.

45. Способ по п.1, где способ включает введение слитой молекулы FGFR1 ECD.

46. Способ по п.45, где слитая молекула FGFR1 ECD содержит ECD FGFR1 и партнер по слиянию, и где партнер по слиянию представляет собой Fc.

47. Способ по п.46, где слитая молекула FGFR1 ECD содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6.

RU 2015150233 A

RU 2015150233 A