



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126478** (13) **C2**
(51) МПК (2022.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2019 12271	(72) Винахідник(и): Буссоларі Жаклін Чирілло (US)
(22) Дата подання заявки: 01.06.2018	(73) Володілець (володільці): ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium (BE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 13.10.2022	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: 17174295.0, 18171315.7	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: 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, (20130801), vol. 15, no. 8, doi:10.1593/NEO.121106, ISSN 1476-5586, pages 975 - 988, XP009172164 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, (20160520), vol. 380, no. 1, doi:10.1016/J.CANLET.2016.05.017, ISSN 0304-3835, pages 163 - 173, XP029662009 DAWN Q. CHONG ET AL, "The landscape of targeted therapies for cholangiocarcinoma: current status and emerging targets", ONCOTARGET, United States, (20160719), vol. 7, no. 29, doi:10.18632/oncotarget.8775, ISSN 1949-2553, pages 46750 - 46767, XP055422802 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, (20170501), vol. 35, no. 15S, XP055423125
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: 02.06.2017, 08.05.2018	
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку: EP, EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 12.05.2020, Бюл.№ 9	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 12.10.2022, Бюл.№ 41	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/EP2018/064523, 01.06.2018	

(54) ІНГІБІТОРИ FGFR2 ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХОЛАНГІОКАРЦИНОМИ**(57) Реферат:**

Винахід стосується лікування холангіокарциноми у пацієнта, який включає оцінювання біологічного зразка від пацієнта щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, що

UA 126478 C2

включають щонайменше FGFR2 SNP C383R або FGFR2 C390>YS; і лікування пацієнта ердафітінібом, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, що включають щонайменше FGFR2 SNP C383R або FGFR2 C390>YS.

Галузь техніки

У даному документі передбачені способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має один або декілька мутантних FGFR за допомогою інгібітора рецептора фактора росту фібробластів.

5 Передумови винаходу

Виявлення генетичних аномалій може бути придатним під час вибору придатного(придатних) терапевтичного(терапевтичних) засобу(засобів) для пацієнтів, у яких діагностовано рак. Це також може бути застосовним для пацієнтів, у яких діагностовано рак, для яких не є придатним основний варіант терапії (терапія першої лінії) для даного типу раку, особливо якщо не існує затвердженого стандарту лікування щодо терапії другої і наступних ліній. Рецептори фактора росту фібробластів (FGFR) являють собою родину рецепторних тирозинкіназ, які беруть участь у регуляції виживання, проліферації, міграції та диференціації клітин. Зміни FGFR, включаючи мутації FGFR і злиття або транслокації FGFR, спостерігалися за деяких видів раку. На сьогодні немає затверджених засобів терапії, які були б ефективними у пацієнтів із змінами FGFR.

15 Стислий опис винаходу

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, які включають оцінювання біологічного зразка від пацієнта щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR і лікування пацієнта інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, що включають оцінювання біологічного зразка від пацієнта щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-BICC1; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-CCAR1; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-KIAA1598; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття DTWD2-FGFR2; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття ESR2-FGFR2; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-MGEA5; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-SBNO2; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше мутації FGFR2 C390>YS; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше мутації FGFR2 N549K; зокрема, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 C383R; і лікування пацієнта інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, описаних вище; зокрема, лікування пацієнта інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2 із SNP C383R, або такого, який має злиття FGFR2-BICC1; або такого, який має злиття FGFR2-CCAR1; або такого, який має злиття FGFR2-KIAA1598; або такого, який має злиття DTWD2-FGFR2; або такого, який має злиття ESR2-FGFR2; або такого, який має злиття FGFR2-MGEA5; або такого, який має злиття FGFR2-SBNO2; або такого, який має мутацію FGFR2 C390>YS; або такого, який має мутацію FGFR2 N549K; зокрема, такого, який має FGFR2 C383R, що включають введення інгібітора FGFR вказаному пацієнту. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR.

У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2 із SNP C383R, або такого, який має злиття FGFR2-BICC1; або такого, який має злиття FGFR2-CCAR1; або такого, який має злиття FGFR2-KIAA1598; або такого, який має злиття DTWD2-FGFR2; або такого, який має злиття ESR2-FGFR2; або такого, який має злиття FGFR2-MGEA5; або такого, який має злиття FGFR2-SBNO2; або такого, який має мутацію FGFR2 C390>YS; або такого, який має мутацію FGFR2 N549K; зокрема, такого, який має FGFR2 C383R. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR.

У даному документі розкриті застосування інгібітора FGFR у виготовленні лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2 із SNP C383R, або такого, який має злиття FGFR2-BICC1; або такого, який має злиття FGFR2-CCAR1; або такого, який має злиття FGFR2-KIAA1598; або такого, який має злиття DTWD2-FGFR2; або такого, який має злиття ESR2-FGFR2; або такого, який має злиття FGFR2-MGEA5; або такого, який має злиття FGFR2-SBNO2; або такого, який має мутацію FGFR2 C390>YS; або такого, який має мутацію FGFR2 N549K; зокрема, такого, який має FGFR2 C383R. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR.

У даному документі розкрито інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-BICC1; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-CCAR1; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-KIAA1598; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття DTWD2-FGFR2; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття ESR2-FGFR2; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-MGEA5; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-SBNO2; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше мутації FGFR2 C390>YS; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше мутації FGFR2 N549K; зокрема, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 C383R, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-BICC1; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-CCAR1; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-KIAA1598; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття DTWD2-FGFR2; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття ESR2-FGFR2; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-MGEA5; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-SBNO2; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше мутації FGFR2 C390>YS; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше мутації FGFR2 N549K; зокрема, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 C383R.

У даному документі розкрито застосування інгібітора FGFR для виготовлення лікарського засобу для лікування холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-BICC1; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-CCAR1; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-KIAA1598; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття DTWD2-FGFR2; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття ESR2-FGFR2; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-MGEA5; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-SBNO2; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше мутації FGFR2 C390>YS; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше мутації FGFR2 N549K; зокрема, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 C383R, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-BICC1; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-CCAR1; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-KIAA1598; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття DTWD2-FGFR2; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття ESR2-FGFR2; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-MGEA5; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше злиття FGFR2-SBNO2; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше мутації FGFR2 C390>YS; або одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше мутації FGFR2 N549K; зокрема, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 C383R.

Докладний опис ілюстративних варіантів здійснення

Посилання на конкретне числове значення включає щонайменше це конкретне значення, якщо з контексту явно не випливає інше. Якщо наводиться діапазон значень, то будь-який варіант здійснення включає значення від одного конкретного значення та/або до іншого конкретного значення. Крім того, посилання на значення, вказані в діапазонах, включає всі без винятку значення в межах цього діапазону. Усі діапазони є такими, що включають, і такими, що

здатні до комбінацій.

Наступні скорочення використовуються у всьому описі: FGFR (рецептор фактора росту фібробластів); FFPET (фіксована формаліном залита парафіном тканина); SNP (однонуклеотидний поліморфізм).

5 Використовуваний у даному документі термін "лікування" і подібні терміни стосуються зменшення тяжкості та/або частоти прояву симптомів раку, усунення симптомів раку та/або причини вказаних симптомів, що лежить в їхній основі, зменшення частоти або ймовірності прояву симптомів раку та/або причини, що лежить в їхній основі, та зменшення або відновлення шкоди, спричиненої безпосередньо або опосередковано раком.

10 "Біологічні зразки" стосуються будь-якого зразка від пацієнта, із використанням якого можуть бути одержані ракові клітини та є можливим виявлення мутантного FGFR. Придатні біологічні зразки включають без обмеження кров, лімфатичну рідину, кістковий мозок, зразок солідної пухлини або будь-яку їх комбінацію. У деяких варіантах здійснення біологічний зразок може являти собою FFPET.

15 Мутантні FGFR

Застосовуваний у даному документі вираз "мутантний FGFR" стосується гібридного гена FGFR, однонуклеотидного поліморфізму FGFR, мутації FGFR або всього вищевказаного. В одному варіанті здійснення фраза "мутантний FGFR" стосується гібридного гена FGFR, однонуклеотидного поліморфізму FGFR або обох. В одному варіанті здійснення фраза
20 "мутантний FGFR" стосується гібридного гена FGFR. В одному варіанті здійснення фраза "мутантний FGFR" стосується мутації FGFR.

"Злиття FGFR" або "гібридний ген FGFR" стосується гена, що кодує FGFR (наприклад, FGFR2 або FGFR3), або його частини та партнера із злиття або його частини, створеного за допомогою транслокації між двома генами. Наявність одного або декількох гібридних генів
25 FGFR у біологічному зразку від пацієнта може бути визначена із застосуванням розкритих способів або із застосуванням відповідних способів, описаних у літературі.

"Однонуклеотидний поліморфізм FGFR" (SNP) стосується гена FGFR2 або FGFR3, у якому один нуклеотид відрізняється серед індивідумів. Конкретним FGFR із SNP у розкритих у даному документі способах лікування або шляхах застосування є FGFR2 C383R. Наявність
30 одного або декількох FGFR із SNP у біологічному зразку від пацієнта може бути визначена із застосуванням розкритих способів або із застосуванням відповідних способів, описаних у літературі.

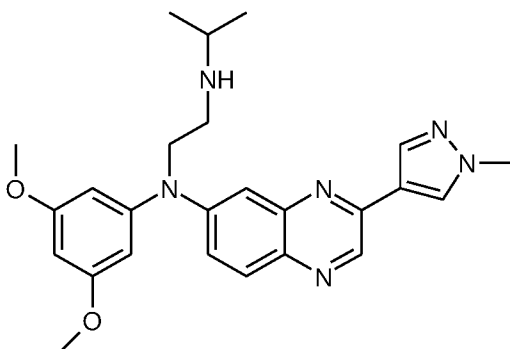
У всіх випадках застосування в даному документі FGFR2 із SNP C383R або FGFR2 C383R означає мутацію FGFR2, за якої цистеїн у положенні 383 замінено аргініном. Терміни можуть
35 застосовуватися взаємозамінно.

Інгібітори FGFR для застосування в розкритих способах або шляхах застосування

У даному документі передбачені придатні інгібітори FGFR для застосування в розкритих способах.

У деяких варіантах здійснення, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у
40 тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R, пацієнта, у якого діагностовано холангіокарциному, можна лікувати інгібітором FGFR, розкритим у публікації заявки на патент США № 2013/0072457 A1 (яку включено у даний документ за допомогою посилання), включаючи будь-яку його таутомерну або стереохімічно ізомерну форму та його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват (придатні R-групи також розкриті в публікації
45 заявки на патент США № 2013/0072457 A1). У деяких аспектах, наприклад, пацієнта можна лікувати за допомогою N-(3,5-диметоксифеніл)-N'-(1-метилетил)-N-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]етан-1,2-діаміну (який позначається у даному документі як "JNJ-42756493", або "JNJ493", або ердафітиніб):

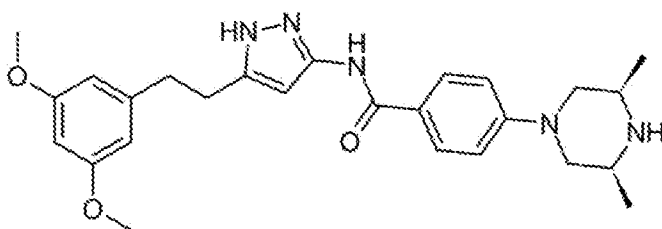
(I),



у тому числі його N-оксидом, його фармацевтично прийнятною сіллю або його сольватом. У деяких аспектах фармацевтично прийнятна сіль являє собою сіль HCl. У деяких аспектах пацієнта можна лікувати за допомогою основи JNJ493.

У деяких варіантах здійснення пацієнта, у якого діагностовано холангіокарциному, можна лікувати інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R, при цьому інгібітор FGFR являє собою N-[5-[2-(3,5-диметоксифеніл)етил]-2H-піразол-3-іл]-4-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)бензамід (AZD4547), описаний у 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:

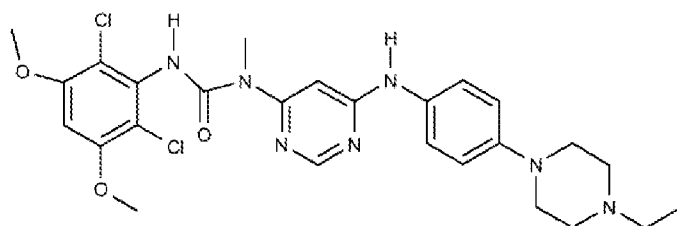
(II)

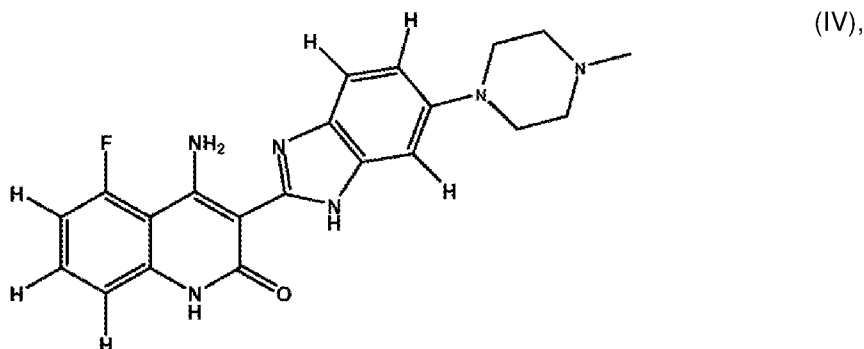


включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-яку його таутомерну або стереохімічно ізомерну форму та його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват.

У деяких варіантах здійснення пацієнта, у якого діагностовано холангіокарциному, можна лікувати інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R, при цьому інгібітор FGFR являє собою 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифеніл)-1-{6-[4-(4-етилпіперазин-1-іл)-феніламіно]піримід-4-іл}-1-метилсечовину (NVP-BGJ398), описану в публікації міжнародної заявки на патент № WO 2006/000420:

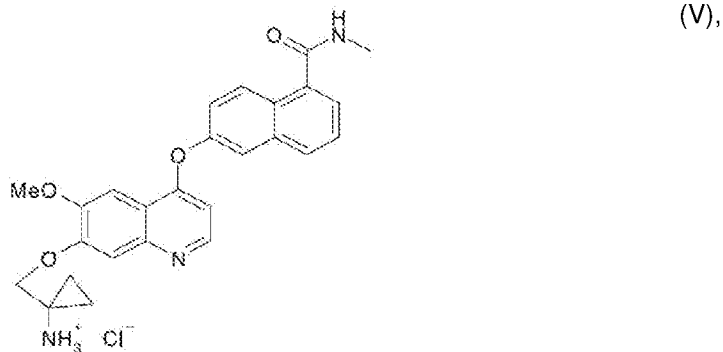
(III),





включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-яку його таутомерну або стереохімічно ізомерну форму та його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват.

- У деяких варіантах здійснення пацієнта, у якого діагностовано холангіокарциному, можна лікувати інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R, при цьому інгібітор FGFR являє собою 6-(7-((1-аміноциклопропіл)-метокси)-6-метоксигінолін-4-ілокси)-N-метил-1-нафтамід (AL3810) (люцитаніб; E-3810), описаний у 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 і публікації міжнародної заявки на патент № WO 2008/112408:



включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-яку його таутомерну або стереохімічно ізомерну форму та його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват.

- У деяких варіантах здійснення пацієнта, у якого діагностовано холангіокарциному, можна лікувати інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R, при цьому інгібітор FGFR являє собою антитіло до FGFR2, таке як описане у WO 2013/076186.

- Додаткові придатні інгібітори FGFR включають BAY1163877 (Bayer), BAY1179470 (Bayer), TAS-120 (Taiho), ARQ087 (ArQule), ASP5878 (Astellas), FF284 (Chugai), FP-1039 (GSK/FivePrime), Blueprint, LY-2874455 (Lilly), RG-7444 (Roche) або будь-яку їх комбінацію, включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-які їхні таутомерні або стереохімічно ізомерні форми, їхні N-оксиди, їхні фармацевтично прийнятні солі або їхні сольвати.

- У деяких варіантах здійснення пацієнта, у якого діагностовано холангіокарциному, можна лікувати інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R, при цьому інгібітор FGFR являє собою BAY1163877 (Bayer), включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-яку його таутомерну або стереохімічно ізомерну форму, його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват.

- У деяких варіантах здійснення пацієнта, у якого діагностовано холангіокарциному, можна лікувати інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R, при цьому інгібітор FGFR являє собою BAY1179470 (Bayer), включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-яку його таутомерну або стереохімічно ізомерну форму, його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват.

- У деяких варіантах здійснення пацієнта, у якого діагностовано холангіокарциному, можна лікувати інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R, при цьому інгібітор FGFR являє собою TAS-120 (Taiho), включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-яку його таутомерну або стереохімічно

ізомерну форму, його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват.

У деяких варіантах здійснення пацієнта, у якого діагностовано холангіокарциному, можна лікувати інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R, при цьому інгібітор FGFR являє собою ARQ087 (ArQule), включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-яку його таутомерну або стереохімічно ізомерну форму, його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват.

У деяких варіантах здійснення пацієнта, у якого діагностовано холангіокарциному, можна лікувати інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R, при цьому інгібітор FGFR являє собою ASP5878 (Astellas), включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-яку його таутомерну або стереохімічно ізомерну форму, його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват.

У деяких варіантах здійснення пацієнта, у якого діагностовано холангіокарциному, можна лікувати інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R, при цьому інгібітор FGFR являє собою FF284 (Chugai), включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-яку його таутомерну або стереохімічно ізомерну форму, його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват.

У деяких варіантах здійснення пацієнта, у якого діагностовано холангіокарциному, можна лікувати інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R, при цьому інгібітор FGFR являє собою FP-1039 (GSK/FivePrime), включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-яку його таутомерну або стереохімічно ізомерну форму, його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват.

У деяких варіантах здійснення пацієнта, у якого діагностовано холангіокарциному, можна лікувати інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R, при цьому інгібітор FGFR являє собою Blueprint, включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-яку його таутомерну або стереохімічно ізомерну форму, його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват.

У деяких варіантах здійснення пацієнта, у якого діагностовано холангіокарциному, можна лікувати інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R, при цьому інгібітор FGFR являє собою LY-2874455 (Lilly), включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-яку його таутомерну або стереохімічно ізомерну форму, його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват.

У деяких варіантах здійснення пацієнта, у якого діагностовано холангіокарциному, можна лікувати інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R, при цьому інгібітор FGFR являє собою RG-7444 (Roche), включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-яку його таутомерну або стереохімічно ізомерну форму, його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват.

Солі можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент, традиційними хімічними способами, такими як способи, описані у Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (редактор), Camille G. Wermuth (редактор), ISBN: 3-90639-026-8, у твердій обкладинці, 388 сторінок, серпень 2002, яке включено в даний документ за допомогою посилання. Як правило, такі солі можуть бути одержані за допомогою реагування вільних кислотних або основних форм цих сполук із придатними основою або кислотою у воді, або в органічному розчиннику, або в суміші обох; причому, як правило, використовують неводні середовища, такі як етер, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітріл. Інгібітори FGFR для застосування у розкритих способах можуть існувати у вигляді моно- або дисолей залежно від рКа кислоти, з використанням якої утворена сіль.

Кислотно-адитивні солі можуть бути утворені з використанням багатьох кислот, які є як неорганічними, так і органічними. Приклади кислотно-адитивних солей включають солі, утворені за допомогою кислоти, що включає без обмеження оцтову, 2,2-дихлороцтову, адипінову, альгінову, аскорбінову (наприклад, L-аскорбінову), L-аспарагінову, бензолсульфонову, бензойну, 4-ацетамідобензойну, бутанову, (+)-камфорну, камфорсульфонову, (+)-(1S)-камфор-10-сульфонову, капринову, капронову, каприлову, коричну, лимонну, цикламову, додецилсірчану, етан-1,2-дисульфонову, етансульфонову, 2-гідроксипропансульфонову, мурашину, фумарову, галактарову, гентизинову, глюкогептонову, D-глюконову, глюкуронову (наприклад, D-глюкуронову), глутамінову (наприклад, L-глутамінову), α-оксоглутарову, гліколеву, гіпурову, бромистоводневу, хлористоводневу, йодистоводневу, ізетіонову, молочну (наприклад, (+)-L-молочну, (±)-DL-молочну), лактобіонову, малеїнову, яблучну, (-)-L-яблучну, малонову, (±)-DL-мигдальну, метансульфонову, нафталінсульфонову (наприклад, нафталін-2-сульфонову), нафталін-1,5-дисульфонову, 1-гідрокси-2-нафтоїну, нікотиніву, азотну, олеїнову,

оротову, щавлеву, пальмітинову, памоеву, фосфорну, пропіонову, L-піроглутамінову, піровиноградну, саліцилову, 4-аміносаліцилову, себацінову, стеаринову, бурштинову, сірчану, дубильну, (+)-L-винну, тіоціанову, толуолсульфонову (наприклад, p-толуолсульфонову), ундециленову та валеріанову кислоти, а також ацильовані амінокислоти та катіонообмінні смоли.

Одна конкретна група солей складається із солей, утворених з оцтової, хлористоводневої, йодистоводневої, фосфорної, азотної, сірчаної, лимонної, молочної, бурштинової, малеїнової, яблучної, ізетіонової, фумарової, бензолсульфонової, толуолсульфонової, метансульфонової (мезилату), етансульфонової, нафталінсульфонової, валеріанової, пропанової, бутанової, малонової, глюкуронової і лактобіонової кислот. Інша група кислотно-адитивних солей включає солі, утворені з оцтової, адипінової, аскорбінової, аспарагінової, лимонної, DL-молочної, фумарової, глюконової, глюкуронової, гіпурової, хлористоводневої, глутамінової, DL-яблучної, метансульфонової, себацінової, стеаринової, бурштинової та винної кислот.

Якщо сполука є аніонною або має функціональну групу, яка може бути аніонною (наприклад, $-\text{COOH}$ може являти собою $-\text{COO}^-$), то може бути утворена сіль із придатним катіоном. Приклади придатних неорганічних катіонів включають без обмеження іони лужних металів, такі як Na^+ і K^+ , катіони лужноземельних металів, такі як Ca^{2+} і Mg^{2+} , та інші катіони, такі як Al^{3+} . Приклади придатних органічних катіонів включають без обмеження іон амонію (тобто NH_4^+) та іони заміщеного амонію (наприклад, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+).

Прикладами деяких придатних іонів заміщеного амонію є іони, одержані з етиламіну, діетиламіну, дициклогексиламіну, триетиламіну, бутиламіну, етилендіаміну, етаноламіну, діетаноламіну, піперазину, бензиламіну, фенолбензиламіну, холіну, меглуміну та трометаміну, а також амінокислот, таких як лізин та аргінін. Прикладом поширеного іона четвертинного амонію є $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Якщо сполуки містять функціональну аміногрупу, то вони можуть утворювати солі четвертинного амонію, наприклад, за допомогою реакції з алкілувальним засобом згідно зі способами, добре відомими кваліфікованому фахівцеві. Такі сполуки четвертинного амонію знаходяться у межах обсягу розкритих сполук. Сполуки, що містять функціональну аміногрупу, також можуть утворювати N-оксиди. Посилання в даному документі на сполуку, яка містить функціональну аміногрупу, також передбачає N-оксид. Якщо сполука містить декілька функціональних аміногруп, то один або більше ніж один атом азоту можуть бути окиснені з утворенням N-оксиду. Конкретними прикладами N-оксидів є N-оксиди третинного аміну або атома азоту в азотвмісному гетероциклі. N-оксиди можуть бути утворені за допомогою обробки відповідного аміну окиснювачем, таким як пероксид водню або перкислота (наприклад, пероксикарбонова кислота), див., наприклад, *Advanced Organic Chemistry*, від Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Більш конкретно N-оксиди можуть бути одержані за допомогою процедури з L. W. Deady (*Syn. Comm.* (1977), 7, 509-514), під час якої аміносполуку піддають реакції з m-хлорпероксибензойною кислотою (MCPBA), наприклад, в інертному розчиннику, такому як дихлорметан.

Використовуваний у даному документі термін "сольват" означає фізичний зв'язок сполуки з однією або декількома молекулами розчинника. Цей фізичний зв'язок передбачає різний ступінь іонного та ковалентного зв'язування, у тому числі водневий зв'язок. У деяких випадках сольват буде здатний до виділення, наприклад, у разі якщо одна або декілька молекул розчинника включені в кристалічну решітку кристалічної твердої речовини. Передбачається, що термін "сольват" охоплює як рідкофазні, так і сольвати, що здатні до виділення. Необмежувальні приклади придатних сольватів включають розкриті сполуки в комбінації з водою, ізопропанолом, етанолом, метанолом, DMSO, етилацетатом, оцтовою кислотою, етаноламіном тощо. Сполука може виявляти свої біологічні ефекти, перебуваючи в розчині.

Сольвати добре відомі у фармацевтичній хімії. Вони можуть бути важливими для способів одержання речовини (наприклад, стосовно її очищення), зберігання речовини (наприклад, її стабільності) і зручності здійснення маніпуляцій із речовиною, і найчастіше їх утворюють як частину стадій виділення або очищення під час хімічного синтезу. Фахівець у даній галузі зможе визначити за допомогою стандартних і довго використовуваних методик, чи утворився гідрат або інший сольват за умов виділення або умов очищення, використовуваних для одержання даної сполуки. Приклади таких методик включають термогравіметричний аналіз (TGA), диференційну сканувальну калориметрію (DSC), рентгенівську кристалографію (наприклад, монокристалічну рентгенівську кристалографію або рентгенівську порошкову дифрактометрію) і ЯМР твердого тіла (SS-NMR, також відомий як ЯМР з обертанням зразка під магнічним кутом або MAS-NMR). Такі методики є такою ж частиною стандартного аналітичного інструментарію кваліфікованого хіміка, як ЯМР, IR, HPLC і MS. Альтернативно кваліфікований фахівець зможе

за необхідності утворити сольват із використанням умов кристалізації, які передбачають кількість розчинника, необхідну для конкретного сольвату. Потім вищеописані стандартні способи можуть бути використані для встановлення утворення сольватів. Також охоплюються будь-які комплекси (наприклад, комплекси включення або клатрати зі сполуками, такими як циклодекстрини, або комплекси з металами) інгібітора FGFR.

Крім того, сполука може мати одну або декілька поліморфних (кристалічних) або аморфних форм.

Сполуки включають сполуки з одним або декількома ізотопними заміщеннями, і посилення на конкретний елемент включає у свій обсяг усі ізотопи даного елемента. Наприклад, посилення на водень включає у свій обсяг ^1H , ^2H (D) і ^3H (T). Подібно посилення на вуглець і кисень включають у свій обсяг ^{12}C , ^{13}C і ^{14}C та ^{16}O і ^{18}O відповідно. Ізотопи можуть бути радіоактивними або нерадіоактивними. В одному варіанті здійснення сполуки не містять радіоактивних ізотопів. Такі сполуки є переважними для терапевтичного застосування. Однак в іншому варіанті здійснення сполука може містити один або декілька радіоізотопів. Сполуки, які містять такі радіоізотопи, можуть бути застосовуватися в діагностичному контексті.

У деяких варіантах здійснення пацієнта, у якого діагностовано холангіокарциному, лікують інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R, при цьому інгібітор FGFR являє собою N-(3,5-диметоксифеніл)-N'-(1-метилетил)-N-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]етан-1,2-діамін (який називається у даному документі "JNJ-42756493"), або його фармацевтично прийнятну сіль, або його сольват. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою основу JNJ-42756493.

Способи лікування раку в пацієнта

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, що включають оцінювання біологічного зразка від пацієнта щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R; і лікування пацієнта інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, включаючи щонайменше FGFR2 із SNP C383R. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітініб.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2 із SNP C383R, що включають введення інгібітора FGFR вказаному пацієнту. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітініб.

У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2 із SNP C383R. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітініб.

У даному документі розкриті застосування інгібітора FGFR у виготовленні лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2 із SNP C383R. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітініб.

У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітініб.

У даному документі розкриті застосування інгібітора FGFR для виготовлення лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 із SNP C383R. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітініб.

В одному варіанті здійснення ердафітініб вводять у дозі 10 мг.

В одному варіанті здійснення здійснюється переривчасте введення ердафітінібу в дозі 10 мг.

В одному варіанті здійснення здійснюється переривчасте введення ердафітінібу в дозі 10 мг, при цьому передбачається 7 днів із введенням/7 днів без введення.

В одному варіанті здійснення ердафітинібу вводять у дозі 8 мг, зокрема 8 мг один раз на день. В одному варіанті здійснення ердафітинібу вводять у дозі 8 мг, зокрема 8 мг один раз на день, із можливістю підвищення до 9 мг залежно від рівнів фосфату у сироватці крові (наприклад, рівні фосфату у сироватці крові становлять < 5,5 мг/дл, або становлять < 7 мг/дл, або знаходяться у діапазоні від 7 мг/дл до ≤ 9 мг/дл включно, або становлять ≤ 9 мг/дл) і залежно від несприятливих явищ, пов'язаних з лікуванням, які спостерігаються. В одному варіанті здійснення рівні фосфатів у сироватці крові для визначення того, чи підвищувати дозу або ні, вимірюють у певний день лікування протягом першого циклу лікування за допомогою ердафітинібу, зокрема у день 14±2 дні, більш конкретно у день 14, введення ердафітинібу.

В одному варіанті здійснення даного винаходу у способах лікування та шляхах застосування, як описано в даному документі, FGFR2 із SNP C383R може бути замінений на злиття FGFR FGFR2-BICC1.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, що включають оцінювання біологічного зразка від пацієнта щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-BICC1; і лікування пацієнта інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-BICC1. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2-BICC1, що включають введення інгібітора FGFR вказаному пацієнту. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2-BICC1. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкриті застосування інгібітора FGFR у виготовленні лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2-BICC1. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-BICC1, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-BICC1. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкриті застосування інгібітора FGFR для виготовлення лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-BICC1, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-BICC1. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

В одному варіанті здійснення даного винаходу у способах лікування та шляхах застосування, як описано в даному документі, FGFR2 із SNP C383R може бути замінений на злиття FGFR FGFR2-CCAR1.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, що включають оцінювання біологічного зразка від пацієнта щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-CCAR1; і лікування пацієнта інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-CCAR1. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2-CCAR1, що включають введення інгібітора FGFR вказаному пацієнту. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2-CCAR1. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкриті застосування інгібітора FGFR у виготовленні лікарського

препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2-CCAR1. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-CCAR1, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-CCAR1. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкрито застосування інгібітора FGFR для виготовлення лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-CCAR1, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-CCAR1. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

В одному варіанті здійснення даного винаходу у способах лікування та шляхах застосування, як описано в даному документі, FGFR2 із SNP C383R може бути замінений на злиття FGFR FGFR2-KIAA1598.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, що включають оцінювання біологічного зразка від пацієнта щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-KIAA1598; і лікування пацієнта інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-KIAA1598. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2-KIAA1598, що включають введення інгібітора FGFR вказаному пацієнту. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2-KIAA1598. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкрито застосування інгібітора FGFR у виготовленні лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2-KIAA1598. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-KIAA1598, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-KIAA1598. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкрито застосування інгібітора FGFR для виготовлення лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-KIAA1598, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-KIAA1598. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

В одному варіанті здійснення даного винаходу у способах лікування та шляхах застосування, як описано в даному документі, FGFR2 із SNP C383R може бути замінений на злиття FGFR DTWD2-FGFR2.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, що включають оцінювання біологічного зразка від пацієнта щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше DTWD2-FGFR2; і лікування пацієнта інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше DTWD2-FGFR2. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має

DTWD2-FGFR2, що включають введення інгібітора FGFR вказаному пацієнту. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

5 У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, який має DTWD2-FGFR2. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

10 У даному документі розкрито застосування інгібітора FGFR у виготовленні лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2-DTWD2-FGFR2. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

15 У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше DTWD2-FGFR2, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше DTWD2-FGFR2. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

20 У даному документі розкрито застосування інгібітора FGFR для виготовлення лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше DTWD2-FGFR2, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше DTWD2-FGFR2. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

25 В одному варіанті здійснення даного винаходу у способах лікування та шляхах застосування, як описано в даному документі, FGFR2 із SNP C383R може бути замінений на злиття FGFR ESR2-FGFR2.

30 У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, що включають оцінювання біологічного зразка від пацієнта щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше ESR2-FGFR2; і лікування пацієнта інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше ESR2-FGFR2. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

35 У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має ESR2-FGFR2, що включають введення інгібітора FGFR вказаному пацієнту. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

40 У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, який має ESR2-FGFR2. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

45 У даному документі розкрито застосування інгібітора FGFR у виготовленні лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має ESR2-FGFR2. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

50 У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше ESR2-FGFR2, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше ESR2-FGFR2. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

55 У даному документі розкрито застосування інгібітора FGFR для виготовлення лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше ESR2-FGFR2, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше ESR2-FGFR2. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

60 В одному варіанті здійснення даного винаходу у способах лікування та шляхах

застосування, як описано в даному документі, FGFR2 із SNP C383R може бути замінений на злиття FGFR FGFR2-MGEA5.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, що включають оцінювання біологічного зразка від пацієнта щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-MGEA5; і лікування пацієнта інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-MGEA5. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітініб.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2-MGEA5, що включають введення інгібітора FGFR вказаному пацієнту. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітініб.

У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2-MGEA5. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітініб.

У даному документі розкриті застосування інгібітора FGFR у виготовленні лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2-MGEA5. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітініб.

У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-MGEA5, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-MGEA5. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітініб.

У даному документі розкриті застосування інгібітора FGFR для виготовлення лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-MGEA5, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-MGEA5. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітініб.

В одному варіанті здійснення даного винаходу у способах лікування та шляхах застосування, як описано в даному документі, FGFR2 із SNP C383R може бути замінений на злиття FGFR FGFR2-SBNO2.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, що включають оцінювання біологічного зразка від пацієнта щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-SBNO2; і лікування пацієнта інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-SBNO2. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітініб.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2-SBNO2, що включають введення інгібітора FGFR вказаному пацієнту. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітініб.

У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2-SBNO2. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітініб.

У даному документі розкриті застосування інгібітора FGFR у виготовленні лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2-SBNO2. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітініб.

У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-SBNO2, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-SBNO2. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітініб.

У даному документі розкриті застосування інгібітора FGFR для виготовлення лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-SBNO2, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2-SBNO2. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

В одному варіанті здійснення даного винаходу у способах лікування та шляхах застосування, як описано в даному документі, FGFR2 із SNP C383R може бути замінений на мутацію FGFR FGFR2 C390>YS.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, що включають оцінювання біологічного зразка від пацієнта щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 C390>YS; і лікування пацієнта інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 C390>YS. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2 C390>YS, що включають введення інгібітора FGFR вказаному пацієнту. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2 C390>YS. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкриті застосування інгібітора FGFR у виготовленні лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2 C390>YS. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 C390>YS, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 C390>YS. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкриті застосування інгібітора FGFR для виготовлення лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 C390>YS, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 C390>YS. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

В одному варіанті здійснення даного винаходу у способах лікування та шляхах застосування, як описано в даному документі, FGFR2 із SNP C383R може бути замінений на мутацію FGFR FGFR2 N549K.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, що включають оцінювання біологічного зразка від пацієнта щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 N549K; і лікування пацієнта інгібітором FGFR, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 N549K. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкриті способи лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2 N549K, що включають введення інгібітора FGFR вказаному пацієнту. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2 N549K. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкриті застосування інгібітора FGFR у виготовленні лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2 N549K. Пацієнт може мати один або декілька додаткових мутантних FGFR. В одному варіанті здійснення інгібітор

FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкритий інгібітор FGFR для застосування у лікуванні холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 N549K, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 N549K. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

У даному документі розкрито застосування інгібітора FGFR для виготовлення лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування інгібітором FGFR або ймовірності відповіді на нього за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 N549K, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, у тому числі щонайменше FGFR2 N549K. В одному варіанті здійснення інгібітор FGFR являє собою ердафітиніб.

В одному варіанті здійснення частка пацієнтів, у яких діагностовано холангіокарциному, зокрема пацієнтів, у яких діагностовано холангіокарциному на пізній стадії, які мають щонайменше один із мутантних FGFR, описаних у даному документі, які демонструють частоту об'єктивної відповіді, становить щонайменше 15 %, або 20 %, або 25 %, або 30 %, або 35 %, або 40 %, або 45 %, або більше від 45 %.

Способи визначення та аналізу мутантних FGFR, таких як, наприклад, FGFR2 із SNP C383R, можуть бути виконані із застосуванням методик, відомих фахівцю у даній галузі техніки та описаних у даному документі, таких як полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією (RT-PCR) або гібридизація *in situ*, така як флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH). Діагностичні тести та скринінги зазвичай проводять на основі біологічного зразка, вибраного зі зразків біопсії пухлини, зразків крові (виділення та збагачення пухлинних клітин, які циркулюють), або як описано в даному документі вище. Процес скринінгу буде зазвичай передбачати пряме секвенування, аналіз олігонуклеотиду на мікрочипах або специфічне щодо мутанта антитіло.

Під час скринінгу за допомогою RT-PCR рівень mRNA у пухлині оцінюють за допомогою створення cDNA-копії mRNA, а потім ампліфікації cDNA за допомогою ПЛР. Фахівцю у даній галузі відомі способи ПЛР-ампліфікації, вибір праймерів та умов для ампліфікації. Маніпуляції із нуклеїновою кислотою та ПЛР проводять за допомогою стандартних способів, описаних, наприклад, у Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc. або Innis, M.A. et al., eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Реакції та маніпуляції, передбачені методиками, пов'язаними з нуклеїновими кислотами, також описуються в Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Альтернативно може бути використаний комерційно доступний набір для RT-PCR (наприклад, Roche Molecular Biochemicals) або методика, описана у патентах Сполучених Штатів Америки №№ 4666828, 4683202, 4801531, 5192659, 5272057, 5882864 і 6218529 і включена в даний документ за допомогою посилання. Прикладом методики гібридизації *in situ* для оцінювання експресії mRNA є флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH) (див. Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

Зазвичай гібридизація *in situ* включає наступні основні стадії: (1) фіксацію тканини, що аналізується; (2) обробку зразка перед гібридизацією для підвищення доступності цільової нуклеїнової кислоти та для зниження неспецифічного зв'язування; (3) гібридизацію суміші нуклеїнових кислот із нуклеїновою кислотою у біологічній структурі або тканині; (4) промивання після гібридизації для видалення фрагментів нуклеїнової кислоти, не зв'язаних під час гібридизації, і (5) виявлення гібридизованих фрагментів нуклеїнової кислоти. Використовувані для таких шляхів застосування зонди зазвичай є міченими, наприклад, за допомогою радіоізотопів або флуоресцентних репортерів. Переважні зонди є достатньо довгими, наприклад, від приблизно 50, 100 або 200 нуклеотидів до приблизно 1000 або більше нуклеотидів, що дозволяє здійснювати специфічну гібридизацію з цільовою(цільовими) нуклеїновою(нуклеїновими) кислотою(кислотами) у жорстких умовах. Стандартні способи проведення FISH описані в Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc та *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* від John M. S. Bartlett у *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Мутації та злиття описані в даному документі з посиланням на еталонну послідовність згідно з NCBI Reference Sequence: NM_000141.4 та її відповідну амінокислотну послідовність.

FGFR2 C383R означає мутацію FGFR2, за якої цистеїн у положенні 383 замінений на аргінін.
FGFR2 C390>YS описує мутацію FGFR2, за якої цистеїн у положенні 390 замінений на тирозин і серин.

FGFR2 N549K описує мутацію FGFR2, за якої аспарагін у положенні 549 замінений на лізін.

5 FGFR2-KIAA1598 являє собою злиття 5'-FGFR2 (ex1-17)-KIAA1598 (ex7-15)-3' із REARR-POS1 chr10:123242270-123242562 та REARR-POS2 chr10:118709031-118709262 або із REARR-POS1 chr10:123242809-123243080 та REARR-POS2 chr10:118710247-118710599.

DTWD2-FGFR2 являє собою злиття 5'-DTWD2(ex1) - FGFR2(ex18)-3' із REARR-POS1 chr10:123242450-123242723 та REARR-POS2 chr5:118322151-118322550.

10 ESR2-FGFR2 являє собою злиття 5'-ESR2 (ex1-3) - FGFR2 (ex18)-3' із REARR-POS1 chr10:123239893-123240042 та REARR-POS2 chr14:64740210-64740315.

FGFR2-MGEA5 являє собою злиття 5'-FGFR2(ex1-17) - MGEA5(ex11-16)-3' із REARR-POS1 chr10:123241032-123241358 та REARR-POS2 chr10:103557129-103557439.

15 FGFR2-BICC1 являє собою злиття 5'-FGFR2(ex1-17) - BICC1(ex3-21)-3' із REARR-POS1 chr10:123242218-123242771 та REARR-POS2 chr10:60445416-60445560.

FGFR2-SBNO2 являє собою злиття 5'-FGFR2(x18) - SBNO2(x19-32)-3' із REARR-POS1 chr10:123240725-123240921 та REARR-POS2 chr19:1113573-1113710.

ПРИКЛАДИ

1) Лікування пацієнтів, що мають холангіокарциному

20 Проводили клінічне дослідження, у яке включали пацієнтів у віці ≥ 18 років, які мали солідні пухлини на пізній стадії, для яких більше не була ефективною стандартна лікувальна терапія (NCT01703481; 4 частини дослідження).

25 - Підвищення дози (частина 1, усі ті, хто брав участь) здійснювалося відповідно до схеми 3+3, при цьому пацієнти одержували дози, які зростають, ердафітинібу в кількості 0,5, 2, 4, 6, 9 і 12 мг один раз на день (21-денні цикли).

- Після підвищення добової дози (частина 1) також оцінювали дві дози, які вводили переривчасто, у кількості 10 і 12 мг, що передбачають 7 днів із введенням/7 днів без введення (28-денні цикли).

30 - Наступні частини (частини 2-4) потребували наявності задокументованого позитивного щодо FGFR-біомаркера захворювання.

- Частина 2 (фармакодинамічна група, усі ті, що брав участь) і частина 3 (група з розширенням дози для рекомендованої дози фази 2, що становить 9 мг один раз на день, із наявністю холангіокарциноми додатково до інших видів раку):

35 - пухлини повинні були являти собою KRAS дикого типу та передбачати будь-яке з наступного: ампліфікації FGFR, активувальні мутації FGFR, транслокації FGFR або інші порушення активації FGFR.

- Частина 4 (група з розширенням дози для дози 10 мг, яка вводиться переривчасто, з наявністю холангіокарциноми додатково до інших видів раку):

40 - пухлини повинні були характеризуватися активувальними мутаціями FGFR або транслокаціями FGFR.

- Серійні зразки крові збирали для вимірювання концентрацій ердафітинібу в плазмі крові в частинах 1 і 2. Вибіркові зразки збирали у частинах 3 та 4.

РЕЗУЛЬТАТИ

45 Одинадцять пацієнтів, що мали FGFR-аберантну холангіокарциному, одержували 9 мг один раз на день (n=1, частина 3) або 10 мг переривчасто (n=10, частина 4).

З 11 пацієнтів: 3 (27,3 %) мали мутації FGFR і 8 (72,7 %) мали транслокації.

Медіанна тривалість лікування становила 5,3 місяця (у діапазоні від 1 до 16 місяців).

Медіанне число циклів, які одержували пацієнти, становило 6 (у діапазоні від 2 до 17).

50 Більшість пацієнтів одержували ≥ 6 циклів (8/11; 72,7 %), у тому числі 4 (36,4 %) одержували ≥ 9 циклів.

Системний вплив ердафітинібу на пацієнтів, у яких діагностовано холангіокарциному, був подібним до такого у пацієнтів з усіма іншими показниками раку у цьому дослідженні.

Із 3 часткових відповідей 1 пацієнт мав мутацію FGFR (FGFR2 C383R), а 2 мали транслокації FGFR (злиття FGFR2-BICC1 [n=1] та FGFR2-CCAR1 [n=1]).

55 Загальний рівень контролю захворювання, включаючи стабілізацію захворювання, становив 54,5 % (6/11).

За медіанного періоду наступних спостережень, що становить 5,5 місяця:

- Медіанна тривалість відповіді становила 11,4 місяця (95 % CI, 9,9-12,9 місяця);

60 - Медіанна виживаність без прогресування становила 5,1 місяця (95 % CI від 1,6 до 11,8 місяця);

- показники 6- і 9-місячної виживаності без прогресування становили 36 % і 24 % відповідно;
- На дату припинення збору даних 1 пацієнт продовжує лікування в рамках дослідження.

Частота об'єктивної відповіді становила 27,3 % за медіанної тривалості відповіді 11,4 місяця для ердафітинібу в кількостях 9 мг один раз на день або 10 мг переривчасто в даній групі, що одержувала інтенсивне попереднє лікування, причому всі відповіді спостерігалися для останньої схеми введення дози.

Рівень контролю захворювання становив 54,5 %.

Дані з безпеки та РК відповідали даним раніше опублікованих результатів частини 1 цього дослідження (Tabernero J, et al: J Clin Oncol 33:3401-3408, 2015).

2) Лікування пацієнтів, що мають холангіокарциному

Дослідження для оцінювання клінічної ефективності JNJ-42756493 (ердафітинібу) для учасників, які є уродженцями Азії, що мали недрібноклітинний рак легені на пізній стадії, рак уротелію, рак стравоходу або холангіокарциному (NCT02699606; LUC2001).

LUC2001 являє собою відкрите багатоцентрове дослідження фази 2a, що включає суб'єктів, у яких діагностовано холангіокарциному на пізній стадії, зі змінами FGFR з огляду на тестування FoundationOne, для яких щонайменше 1 попереднє системне лікування було неефективним. Основним кінцевим показником є частота об'єктивної відповіді (ORR; згідно з Критеріями оцінювання відповіді у солідних пухлинах (RECIST) версії 1.1). Другорядними кінцевими показниками є рівень контролю захворювання (DCR), безпека та фармакокінетика. Захворювання оцінюється кожні 8 тижнів до прогресування захворювання (PD). Учасники одержують початкову дозу ердафітинібу, що становить 8 мг один раз на день, із можливістю підвищення до 9 мг протягом 28-денного циклу. Доза препарату може бути змінена, відстрочена або припинена на основі показань у протоколі.

Критерії включення:

Патологічно або цитологічно підтверджені пухлини, що перебувають на пізній стадії або є рефрактерними (немає обмежень щодо загальної кількості ліній попередніх видів терапії, але учасник повинен був одержати щонайменше 1 лінію протиракової терапії [згідно з місцевим стандартом лікування]): плоскоклітинний і неплоскоклітинний недрібноклітинний рак легені (NSCLC), рак стравоходу, рак уротелію та холангіокарцинома.

Учасники повинні відповідати наступним молекулярним критеріям включення (діагностовані в центральній або місцевій лабораторії із використанням будь-якого аналізу на основі тканини пухлини, який повинен вказувати щонайменше на одне з наступного): а) транслокації гена рецептора фактора росту фібробластів (FGFR), b) мутації гена FGFR, які вважаються активувальними, c) учасники з ознаками активації сигнального шляху FGFR або іншої потенційної мішені/сигнального шляху, що інгібуються ердафітинібом, також можуть розглядатися та допускатися до включення, якщо це підтверджується новими даними щодо біомаркерів.

Наявність захворювання, яке піддається вимірюванню, відповідно до Критеріїв оцінювання відповіді у солідних пухлинах (RECIST, версії 1.1) і задокументованого прогресування захворювання відповідно до визначення RECIST (версії 1.1) на вихідному рівні.

Показник функціонального статусу згідно зі Східною кооперативною онкологічною групою (ECOG), що становить 0 або 1.

Учасники жіночої статі (що мають дітородний потенціал та сексуально активні) та учасники чоловічої статі (із партнером, що має дітородний потенціал) повинні використовувати прийнятні з медичного погляду засоби контрацепції. Учасники чоловічої статі повинні використовувати високоєфективні засоби контрацепції, якщо вони є сексуально активними, і не повинні здавати сперму.

Достатнє функціонування кісткового мозку, печінки та нирок протягом 14 днів від 1-го дня 1-го циклу до попередньої дози 1-го циклу.

Критерії виключення:

Хіміотерапія, види спрямованої терапії, імунотерапія або лікування досліджуваним протираковим засобом протягом 2 тижнів або щонайменше 5 періодів напіввиведення лікарського засобу, залежно від того, що є довшим, до максимум 4 тижнів перед першим введенням досліджуваного лікарського засобу. Допускаються локалізована паліативна променева терапія (але така, що не має включати опромінення цільових уражень) та агоністи гонадотропін-релізінг-гормону (LHRH) на момент включення, бісфосфонати та деносумаб.

Учасники з постійним рівнями фосфатів, що перевищують (>) верхню межу норми (ULN) під час скринінгу (протягом 14 днів від 1-го дня 1-го циклу до попередньої дози 1-го циклу), незважаючи на медичний контроль над рівнями фосфатів.

Учасники, що приймають ліки, які, як відомо, пов'язані зі значним ризиком розвитку

пролонгації QTc та піруетної тахікардії шлуночків. Учасники, які припинили приймання будь-якого із цих препаратів, повинні пройти період відмивання тривалістю щонайменше 5 днів або щонайменше 5 періодів напіввиведення препарату (залежно від того, що є довшим) до введення першої дози досліджуваного препарату.

5 Фракція викиду лівого шлуночка (LVEF), що становить менш ніж ($<$) 50 %, згідно з оцінкою за допомогою ехокардіографії (або радіоізотопної вентрикулографії [MUGA]), виконаної під час скринінгу.

10 Неконтрольовані інтеркурентні захворювання, включаючи без обмеження погано контрольовану гіпертонію або діабет, активну інфекцію на момент включення, яка потребує антибіотиків, психіатричне захворювання, неконтрольоване серцево-судинне захворювання або ті, що мають ризик перфорації шлунково-кишкового тракту згідно з оцінкою дослідників.

Одержували попереднє лікування селективним інгібітором FGFR або лікування інгібітором RET відповідно згідно з результатом попереднього скринінгу біомаркерів, або якщо в учасника є відомі алергії, гіперчутливість або несприйнятливість щодо ердафітинібу або його допоміжних речовин.

15 Будь-яка аномалія роговиці або сітківки, імовірно, може збільшувати ризик токсичності щодо очей.

Представники обох статей є придатними для участі в дослідженні. Учасники мають вік 18 років і більше.

20 Пацієнти, у яких діагностовано холангіокарциному на пізній стадії, у яких спостерігалось прогресування після хіміотерапії першої лінії, характеризуються наявністю обмежених варіантів лікування і поганим прогнозом.

25 Попередні результати (одномоментний аналіз). Станом на 20 березня 2018 року 150 пацієнтів, у яких діагностовано холангіокарциному на пізній стадії, піддавалися молекулярному скринінгу, а 25 мали зміни FGFR, з яких 11 одержували дозу ердафітинібу 8 мг один раз на день, при цьому всі відповіді піддавалися оцінці. Медіанний вік становив 53,0 року, а показник ECOG становив 0/1 у 6 та 5 суб'єктів відповідно. Медіанне число циклів лікування становило 4,0, а медіанна тривалість лікування становила 3,5 місяця. Спостерігалось 3 часткових відповіді (PR), 2 непідтверджених PR (uPR), 4 випадки стабілізації захворювання (SD) і 2 PD. ORR (CR+PR+uCR+uPR) становила 45,5 %. DCR (CR+PR+uCR+uPR+SD) становив 81,8 %. Шість пацієнтів усе ще перебувають на лікуванні. Усі пацієнти зазнавали несприятливих явищ (AE), 7 зазнавали AE 3-го або більш високого рівня, 3 зазнавали серйозних AE (SAE) без SAE, пов'язаних із лікарським засобом, у всіх були AE, що призводять до переривання приймання лікарського засобу, 3 мали AE, що зумовлюють зниження дози, у той час як жодне AE не призводило до припинення лікування або смерті. Найпоширенішими AE ($>$ 30 %) були гіперфосфатемія (8/11), сухість у роті (7/11), стоматит (7/11), діарея (4/11), ураження нігтів (4/11) і синдром долонно-підшовної еритродизестезії (4/11).

35 Учасники з підтвердженою або непідтвердженою частковою відповіддю включають учасників зі злиттями FGFR2-KIAA1598 та DTWD2-FGFR2, зі злиттям ESR2-FGFR2, з мутацією FGFR2 C390>YS та зі злиттям FGFR2-MGEA5.

40 Учасники зі стабільним захворюванням включають учасників зі злиттям FGFR2-BICC1, зі злиттям FGFR2 з партнером SBNO2, з мутацією FGFR2 N549K та зі злиттям FGFR2-KIAA1598.

45 Висновок. Характеристики РК узгоджуються з даними інших досліджень ердафітинібу. Ердафітиніб продемонстрував обнадійливу клінічну активність та задовільний профіль безпеки у пацієнтів, які мають FGFR-аберантну холангіокарциному на пізній стадії.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

50 1. Спосіб лікування холангіокарциноми у пацієнта, який включає оцінювання біологічного зразка від пацієнта щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, зокрема щонайменше FGFR2 SNP C383R або FGFR2 C390>YS; і лікування пацієнта ердафітинібом, якщо у зразку наявний один або декілька мутантних FGFR, що включають щонайменше FGFR2 SNP C383R або FGFR2 C390>YS.

2. Спосіб за п. 1, де ердафітиніб вводиться в дозі 10 мг.

55 3. Спосіб за п. 2, де здійснюється переривчасте введення дози 10 мг.

4. Спосіб за п. 3, де здійснюється переривчасте введення ердафітинібу в дозі 10 мг, при цьому передбачається 7 днів із введенням/7 днів без введення.

5. Спосіб за п. 1, де ердафітиніб вводиться у дозі 8 мг один раз на день.

6. Спосіб за п. 5, де ердафітиніб вводиться в дозі 8 мг один раз на день з можливістю підвищення до 9 мг залежно від рівнів фосфату в сироватці крові і залежно від спостережуваних несприятливих явищ, пов'язаних з лікуванням.
7. Спосіб за п. 6, де рівні фосфатів в сироватці крові для визначення того, підвищувати дозу чи ні, вимірюють на деякий день лікування протягом першого циклу лікування за допомогою ердафітинібу.
8. Спосіб за п. 7, де рівні фосфатів в сироватці крові вимірюють на день 14 ± 2 дня першого циклу лікування за допомогою ердафітинібу.
9. Спосіб за будь-яким з пп. 6-8, де ердафітиніб підвищують до 9 мг, коли рівень фосфату в сироватці крові становить $<5,5$ мг/дл.
10. Спосіб за будь-яким з пп. 6-8, де ердафітиніб підвищують до 9 мг, коли рівень фосфату в сироватці крові становить <7 мг/дл.
11. Спосіб за будь-яким з пп. 6-8, де ердафітиніб підвищують до 9 мг, коли рівень фосфату в сироватці крові знаходиться в діапазоні і включає $7 \leq 9$ мг/дл.
12. Спосіб за будь-яким з пп. 6-8, де ердафітиніб підвищують до 9 мг, коли рівень фосфату в сироватці крові становить ≤ 9 мг/дл.
13. Спосіб за будь-яким з пп. 1-12, де один або декілька мутантних FGFR включають щонайменше FGFR2 SNP C383R.
14. Спосіб за будь-яким з пп. 1-12, де один або декілька мутантних FGFR включають щонайменше FGFR2 C390>YS.
15. Спосіб лікування холангіокарциноми у пацієнта, який має FGFR2 SNP C383R або FGFR2 C390>YS, який включає введення ердафітинібу вказаному пацієнту.
16. Спосіб за п. 15, де ердафітиніб вводиться в дозі 10 мг.
17. Спосіб за п. 16, де здійснюється переривчасте введення дози 10 мг.
18. Спосіб за п. 17, де здійснюється переривчасте введення ердафітинібу в дозі 10 мг, при цьому передбачається 7 днів із введенням/7 днів без введення.
19. Спосіб за п. 15, де ердафітиніб вводиться у дозі 8 мг один раз на день.
20. Спосіб за п. 19, де ердафітиніб вводиться в дозі 8 мг один раз на день з можливістю підвищення до 9 мг залежно від рівнів фосфату в сироватці крові і залежно від спостережуваних несприятливих явищ, пов'язаних з лікуванням.
21. Спосіб за п. 20, де рівні фосфатів в сироватці крові для визначення того, підвищувати дозу чи ні, вимірюють на деякий день лікування протягом першого циклу лікування за допомогою ердафітинібу.
22. Спосіб за п. 21, де рівні фосфатів в сироватці крові вимірюють на день 14 ± 2 дня першого циклу лікування за допомогою ердафітинібу.
23. Спосіб за будь-яким з пп. 20-22, де ердафітиніб підвищують до 9 мг, коли рівень фосфату в сироватці крові становить $<5,5$ мг/дл.
24. Спосіб за будь-яким з пп. 20-22, де ердафітиніб підвищують до 9 мг, коли рівень фосфату в сироватці крові становить <7 мг/дл.
25. Спосіб за будь-яким з пп. 20-22, де ердафітиніб підвищують до 9 мг, коли рівень фосфату в сироватці крові знаходиться в діапазоні і включає $7 \leq 9$ мг/дл.
26. Спосіб за будь-яким з пп. 20-22, де ердафітиніб підвищують до 9 мг, коли рівень фосфату в сироватці крові становить ≤ 9 мг/дл.
27. Спосіб за будь-яким з пп. 15-26, де один або декілька мутантних FGFR включають щонайменше FGFR2 SNP C383R.
28. Спосіб за будь-яким з пп. 15-26, де один або декілька мутантних FGFR включають щонайменше FGFR2 C390>YS.
29. Застосування ердафітинібу для приготування лікарського препарату для лікування холангіокарциноми у пацієнта, де у пацієнта встановлено наявність сприйнятливості до лікування ердафітинібом за допомогою оцінювання біологічного зразка, одержаного від пацієнта, щодо наявності одного або декількох мутантних FGFR, що включають щонайменше FGFR2 SNP C383R або FGFR2 C390>YS, при цьому виявлено наявність одного або декількох мутантних FGFR, що включають щонайменше FGFR2 SNP C383R або FGFR2 C390>YS.
30. Застосування за п. 29, де ердафітиніб вводиться в дозі 10 мг.
31. Застосування за п. 30, де здійснюється переривчасте введення дози 10 мг.
32. Застосування за п. 31, де здійснюється переривчасте введення ердафітинібу в дозі 10 мг, при цьому передбачається 7 днів із введенням/7 днів без введення.
33. Застосування за п. 29, де ердафітиніб вводиться у дозі 8 мг один раз на день.

34. Застосування за п. 33, де ердафітиніб вводиться в дозі 8 мг один раз на день з можливістю підвищення до 9 мг залежно від рівнів фосфату в сироватці крові і залежно від спостережуваних несприятливих явищ, пов'язаних з лікуванням.
- 5 35. Застосування за п. 34, де рівні фосфатів в сироватці крові для визначення того, підвищувати дозу чи ні, вимірюють на деякий день лікування протягом першого циклу лікування за допомогою ердафітинібу.
36. Застосування за п. 35, де рівні фосфатів в сироватці крові вимірюють на день 14 ± 2 дня першого циклу лікування за допомогою ердафітинібу.
- 10 37. Застосування за будь-яким з пп. 34-36, де ердафітиніб підвищують до 9 мг, коли рівень фосфату в сироватці крові становить $< 5,5$ мг/дл.
38. Застосування за будь-яким з пп. 34-36, де ердафітиніб підвищують до 9 мг, коли рівень фосфату в сироватці крові становить < 7 мг/дл.
39. Застосування за будь-яким з пп. 34-36, де ердафітиніб підвищують до 9 мг, коли рівень фосфату в сироватці крові знаходиться в діапазоні і включає $7 \leq 9$ мг/дл.
- 15 40. Застосування за будь-яким з пп. 34-36, де ердафітиніб підвищують до 9 мг, коли рівень фосфату в сироватці крові становить ≤ 9 мг/дл.
41. Застосування за будь-яким з пп. 29-40, де один або декілька мутантних FGFR включають щонайменше FGFR2 SNP C383R.
- 20 42. Застосування за будь-яким з пп. 29-40, де один або декілька мутантних FGFR включають щонайменше FGFR2 C390>YS.