



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019025056-5 A2



(22) Data do Depósito: 01/06/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 16/06/2020

(54) Título: INIBIDORES DE FGFR2 PARA O TRATAMENTO DE COLANGIOCARCINOMA

(51) Int. Cl.: A61K 31/498; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 02/06/2017 EP 17174295.0; 08/05/2018 EP 18171315.7.

(71) Depositante(es): JANSSEN PHARMACEUTICA NV.

(72) Inventor(es): JACQUELINE CIRILLO BUSSOLARI.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018064523 de 01/06/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/220206 de 06/12/2018

(85) Data da Fase Nacional: 27/11/2019

(57) Resumo: São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente, compreendendo: a avaliação de uma amostra biológica do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R; e o tratamento do paciente com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INIBIDORES DO FGFR2 PARA O TRATAMENTO DO COLANGIOCARCINOMA".

CAMPO TÉCNICO

[0001] São aqui fornecidos métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente portador de um ou mais mutantes do FGFR com um inibidor do receptor do fator de crescimento de fibroblastos.

ANTECEDENTES

[0002] A identificação de anormalidades genéticas pode ser útil na seleção da(s) terapêutica(s) apropriada(s) para pacientes com câncer. Isto também é útil para pacientes com câncer que não tenham respondido à principal opção terapêutica (terapia de linha de frente) para esse tipo de câncer, particularmente se não existir qualquer padrão de tratamento aceite para terapia de segunda linha e subsequente. Os receptores do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR) são uma família de tirosina quinases receptoras envolvidas na regulação da sobrevivência, proliferação, migração e diferenciação celular. Foram observadas em alguns cânceres alterações no FGFR, incluindo mutações no FGFR e fusões ou translocações do FGFR. Até à data, não existem terapias aprovadas que sejam eficazes em pacientes com alterações no FGFR

SUMÁRIO

[0003] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente, compreendendo: a avaliação de uma amostra biológica do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR; e o tratamento do paciente com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR estiverem presentes na amostra.

[0004] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente, compreendendo: a avaliação de uma amostra biológica do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R; ou um ou mais mutantes

do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-BICC1; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-CCAR1; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-KIAA1598; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão DTWD2-FGFR2; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão ESR2-FGFR2; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-MGEA5; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-SBNO2; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a mutação FGFR2 C390>YS; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a mutação FGFR2 N549K; em particular quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos o FGFR2 C383R; e o tratamento do paciente com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, tal como descrito acima, estiverem presentes na amostra; em particular o tratamento do paciente com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra.

[0005] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2 SNP C383R, ou portador da fusão FGFR2-BICC1; ou portador da fusão FGFR2-CCAR1; ou portador da fusão FGFR2-KIAA1598; ou portador da fusão DTWD2-FGFR2; ou portador da fusão ESR2-FGFR2; ou portador da fusão FGFR2-MGEA5; ou portador da fusão FGFR2-SBNO2; ou portador da mutação FGFR2 C390>YS; ou portador da mutação FGFR2 N549K; em particular portador do FGFR2 C383R, compreendendo a administração de um inibidor do FGFR ao referido paciente. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais.

[0006] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2 SNP

C383R, ou portador da fusão FGFR2-BICC1; ou portador da fusão FGFR2-CCAR1; ou portador da fusão FGFR2-KIAA1598; ou portador da fusão DTWD2-FGFR2; ou portador da fusão ESR2-FGFR2; ou portador da fusão FGFR2-MGEA5; ou portador da fusão FGFR2-SBNO2; ou portador da mutação FGFR2 C390>YS; ou portador da mutação FGFR2 N549K; em particular portador do FGFR2 C383R. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais.

[0007] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR na fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2 SNP C383R, ou portador da fusão FGFR2-BICC1; ou portador da fusão FGFR2-CCAR1; ou portador da fusão FGFR2-KIAA1598; ou portador da fusão DTWD2-FGFR2; ou portador da fusão ESR2-FGFR2; ou portador da fusão FGFR2-MGEA5; ou portador da fusão FGFR2-SBNO2; ou portador da mutação FGFR2 C390>YS; ou portador da mutação FGFR2 N549K; em particular portador do FGFR2 C383R. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais.

[0008] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-BICC1; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-CCAR1; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-KIAA1598; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão DTWD2-FGFR2; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão ESR2-FGFR2; ou um ou mais mu-

tantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-MGEA5; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-SBNO2; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a mutação FGFR2 C390>YS; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a mutação FGFR2 N549K; em particular quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos o FGFR2 C383R, em que a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-BICC1; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-CCAR1; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-KIAA1598; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão DTWD2-FGFR2; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão ESR2-FGFR2; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-MGEA5; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-SBNO2; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a mutação FGFR2 C390>YS; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a mutação FGFR2 N549K; em particular em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos o FGFR2 C383R.

[0009] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR para a fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-BICC1; ou um ou mais mutantes do FGFR in-

cluindo pelo menos a fusão FGFR2-CCAR1; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-KIAA1598; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão DTWD2-FGFR2; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão ESR2-FGFR2; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-MGEA5; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-SBNO2; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a mutação FGFR2 C390>YS; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a mutação FGFR2 N549K; em particular quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos o FGFR2 C383R, em que a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-BICC1; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-CCAR1; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-KIAA1598; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão DTWD2-FGFR2; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão ESR2-FGFR2; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-MGEA5; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a fusão FGFR2-SBNO2; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a mutação FGFR2 C390>YS; ou um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos a mutação FGFR2 N549K; em particular em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR incluindo pelo menos o FGFR2 C383R.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE MODALIDADES ILUSTRATIVAS

[0010] A referência a um valor numérico particular inclui pelo menos esse valor particular, salvo se o contexto claramente ditar o contrário. Quando uma gama de valores é expressa, uma outra modalidade

inclui a partir de um valor particular e/ou até ao outro valor particular. Adicionalmente, a referência a valores indicados em gamas inclui cada um e todos os valores dentro dessa gama. Todas as gamas são inclusivas e combináveis.

[0011] São usadas as seguintes abreviaturas ao longo do relatório descritivo: FGFR (receptor do fator de crescimento de fibroblastos); FFPET (Tecido Embebido em Parafina e Fixado em Formalina); SNP (polimorfismo de nucleotídeo único).

[0012] Tal como aqui usado, "tratamento" e termos semelhantes se referem à redução da gravidade e/ou frequência de sintomas de câncer, eliminação de sintomas de câncer e/ou da causa subjacente dos referidos sintomas, redução da frequência ou probabilidade de sintomas de câncer e/ou sua causa subjacente, e melhoria ou remediação de lesões causadas, diretamente ou indiretamente, por câncer.

[0013] "Amostras biológicas" se referem a qualquer amostra de um paciente na qual podem ser obtidas células cancerígenas e é possível a detecção de um mutante do FGFR. Amostras biológicas adequadas incluem, mas não estão limitadas a, sangue, fluido linfático, medula óssea, uma amostra de tumor sólido, ou qualquer sua combinação. Em algumas modalidades, a amostra biológica pode ser FFPET.

Mutantes do FGFR

[0014] Tal como aqui usada, a frase "mutante do FGFR" se refere a um gene de fusão do FGFR, um polimorfismo de nucleotídeo único do FGFR, uma mutação do FGFR ou todos estes. Em uma modalidade, a frase "mutante do FGFR" se refere a um gene de fusão do FGFR, um polimorfismo de nucleotídeo único do FGFR, ou a ambos. Em uma modalidade, a frase "mutante do FGFR" se refere a um gene de fusão do FGFR. Em uma modalidade, a frase "mutante do FGFR" se refere a uma mutação do FGFR.

[0015] "Fusão do FGFR" ou "gene de fusão do FGFR" se refere a um gene que codifica o FGFR (p. ex., FGFR2 ou FGFR3), ou uma sua porção, e um parceiro de fusão, ou uma sua porção, criados por uma translocação entre os dois genes. A presença de um ou mais genes de fusão do FGFR em uma amostra biológica de um paciente pode ser determinada usando os métodos divulgados ou usando métodos apropriados descritos na literatura.

[0016] "Polimorfismo de nucleotídeo único do FGFR" (SNP) se refere a um gene FGFR2 ou FGFR3 no qual um único nucleotídeo difere entre os indivíduos. Um FGFR SNP nos métodos de tratamento ou usos aqui divulgados é o FGFR2 C383R. A presença de um ou mais FGFR SNPs em uma amostra biológica de um paciente pode ser determinada usando os métodos divulgados ou usando métodos apropriados descritos na literatura.

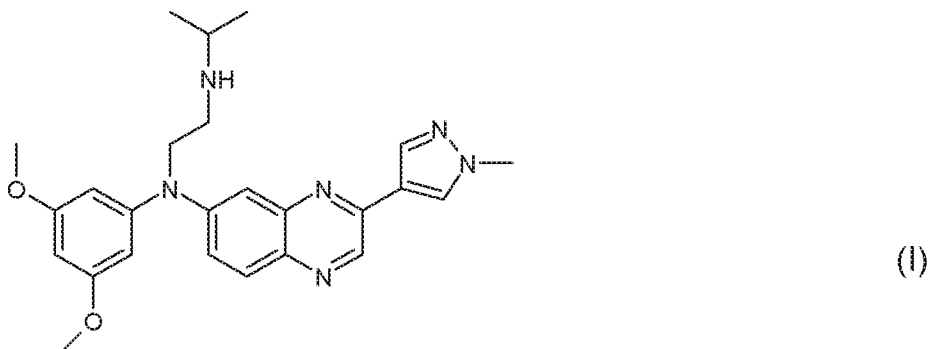
[0017] Sempre que aqui usado, FGFR2 SNP C383R ou FGFR2 C383R indica uma mutação do FGFR2 na qual a cisteína na posição 383 é substituída por arginina. Os termos podem ser usados indistintamente.

Inibidores do FGFR para uso nos métodos ou usos divulgados

[0018] São aqui fornecidos inibidores do FGFR adequados para uso nos métodos divulgados.

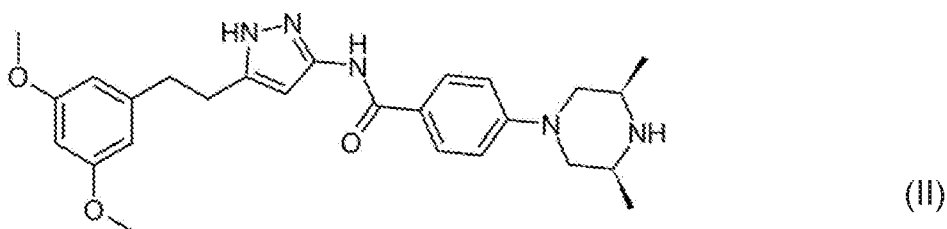
[0019] Em algumas modalidades, se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra, o paciente com colangiocarcinoma pode ser tratado com um inibidor do FGFR divulgado na Publ. dos EUA N.º 2013/0072457 A1 (aqui incorporada como referência), incluindo qualquer sua forma tautomérica ou estereoquimicamente isomérica, e um seu *N*-óxido, um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um seu solvato (grupos R adequados também são divulgados na Publ. dos EUA N.º

2013/0072457 A1). Em alguns aspectos, por exemplo, o paciente pode ser tratado com N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina (aqui referida como "JNJ-42756493" ou "JNJ493" ou erdafitinibe):



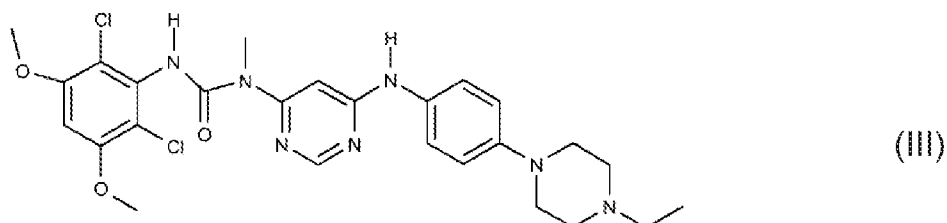
incluindo um seu N-óxido, um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um seu solvato. Em alguns aspectos, o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de HCl. Em alguns aspectos, o paciente pode ser tratado com base JNJ493.

[0020] Em algumas modalidades, o paciente com colangiocarcinoma pode ser tratado com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra, em que o inibidor do FGFR é a N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzamida (AZD4547), tal como descrito em 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:



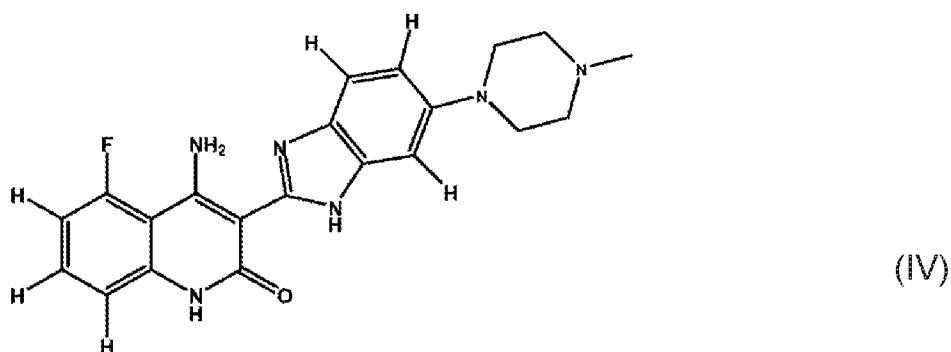
incluindo, quando quimicamente possível, qualquer sua forma tautomérica ou estereoquimicamente isomérica, e um seu N-óxido, um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um seu solvato.

[0021] Em algumas modalidades, o paciente com colangiocarcinoma pode ser tratado com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra, em que o inibidor do FGFR é a 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimid-4-il}-1-metil-ureia (NVP-BGJ398) tal como descrito na Publ. Int. N.º WO2006/000420:



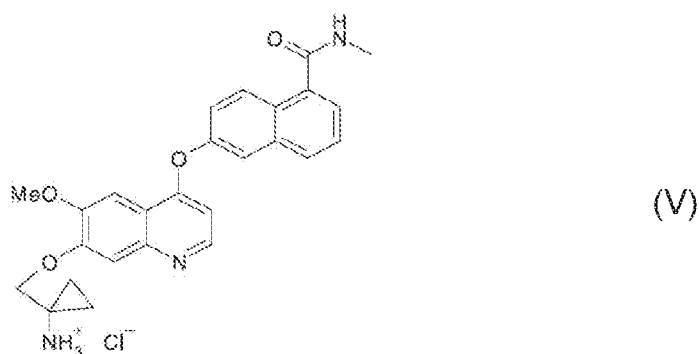
incluindo, quando quimicamente possível, qualquer sua forma tautomérica ou estereoquimicamente isomérica, e um seu N-óxido, um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um seu solvato.

[0022] Em algumas modalidades, o paciente com colangiocarcinoma pode ser tratado com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra, em que o inibidor do FGFR é a 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (dovitinibe) tal como descrito na Publ. Int. N.º WO2006/127926:



incluindo, quando quimicamente possível, qualquer sua forma tautomérica ou estereoquimicamente isomérica, e um seu N-óxido, um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um seu solvato.

[0023] Em algumas modalidades, o paciente com colangiocarcinoma pode ser tratado com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra, em que o inibidor do FGFR é a 6-(7-((1-Aminociclopropil)-metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-napftamida (AL3810) (lucitanibe; E-3810), tal como descrito em 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*, 15 de fevereiro de 2011, 71(A)1396-1405 e Publ. Int. N.º WO2008/112408:



incluindo, quando quimicamente possível, qualquer sua forma tautomérica ou estereoquimicamente isomérica, e um seu N-óxido, um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um seu solvato.

[0024] Em algumas modalidades, o paciente com colangiocarcinoma pode ser tratado com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra, em que o inibidor do FGFR é um anticorpo anti-FGFR2 tal como o descrito em WO2013/076186.

[0025] Inibidores do FGFR adequados adicionais incluem o BAY1163877 (Bayer), BAY1179470 (Bayer), TAS-120 (Taiho), ARQ087 (ArQule), ASP5878 (Astellas), FF284 (Chugai), FP-1039 (GSK/FivePri-

me), Blueprint, LY-2874455 (Lilly), RG-7444 (Roche), ou quaisquer suas combinações, incluindo, quando quimicamente possível, qualquer sua forma tautomérica ou estereoquimicamente isomérica, seus N-óxidos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou seus solvatos.

[0026] Em algumas modalidades, o paciente com colangiocarcinoma pode ser tratado com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra, em que o inibidor do FGFR é o BAY1163877 (Bayer), incluindo, quando quimicamente possível, qualquer sua forma tautomérica ou estereoquimicamente isomérica, seus N-óxidos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou seus solvatos.

[0027] Em algumas modalidades, o paciente com colangiocarcinoma pode ser tratado com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra, em que o inibidor do FGFR é o BAY1179470 (Bayer), incluindo, quando quimicamente possível, qualquer sua forma tautomérica ou estereoquimicamente isomérica, seus N-óxidos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou seus solvatos.

[0028] Em algumas modalidades, o paciente com colangiocarcinoma pode ser tratado com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra, em que o inibidor do FGFR é o TAS-120 (Taiho), incluindo, quando quimicamente possível, qualquer sua forma tautomérica ou estereoquimicamente isomérica, seus N-óxidos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou seus solvatos.

[0029] Em algumas modalidades, o paciente com colangiocarcinoma pode ser tratado com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra, em que o inibidor do FGFR é o ARQ087

(ArQule), incluindo, quando quimicamente possível, qualquer sua forma tautomérica ou estereoquimicamente isomérica, seus N-óxidos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou seus solvatos.

[0030] Em algumas modalidades, o paciente com colangiocarcinoma pode ser tratado com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra, em que o inibidor do FGFR é o ASP5878 (Astellas), incluindo, quando quimicamente possível, qualquer sua forma tautomérica ou estereoquimicamente isomérica, seus N-óxidos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou seus solvatos.

[0031] Em algumas modalidades, o paciente com colangiocarcinoma pode ser tratado com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra, em que o inibidor do FGFR é o FF284 (Chugai), incluindo, quando quimicamente possível, qualquer sua forma tautomérica ou estereoquimicamente isomérica, seus N-óxidos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou seus solvatos.

[0032] Em algumas modalidades, o paciente com colangiocarcinoma pode ser tratado com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra, em que o inibidor do FGFR é o FP-1039 (GSK/FivePrime), incluindo, quando quimicamente possível, qualquer sua forma tautomérica ou estereoquimicamente isomérica, seus N-óxidos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou seus solvatos.

[0033] Em algumas modalidades, o paciente com colangiocarcinoma pode ser tratado com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra, em que o inibidor do FGFR é o Blueprint, incluindo, quando quimicamente possível, qualquer sua forma tauto-

mérica ou estereoquimicamente isomérica, seus N-óxidos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou seus solvatos.

[0034] Em algumas modalidades, o paciente com colangiocarcinoma pode ser tratado com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra, em que o inibidor do FGFR é o LY-2874455 (Lilly), incluindo, quando quimicamente possível, qualquer sua forma tautomérica ou estereoquimicamente isomérica, seus N-óxidos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou seus solvatos.

[0035] Em algumas modalidades, o paciente com colangiocarcinoma pode ser tratado com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra, em que o inibidor do FGFR é o RG-7444 (Roche), incluindo, quando quimicamente possível, qualquer sua forma tautomérica ou estereoquimicamente isomérica, seus N-óxidos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou seus solvatos.

[0036] Os sais podem ser sintetizados a partir de um composto de origem que contém uma unidade básica ou ácida por métodos químicos convencionais tais como métodos descritos em *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Capa Dura, 388 páginas, agosto de 2002, que aqui é incorporado como referência. Geralmente, tais sais podem ser preparados reagindo as formas ácidas ou básicas livres destes compostos com a base ou ácido apropriado em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois; geralmente são usados meios não aquosos tais como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila. Os inibidores do FGFR para uso nos métodos divulgados podem existir como mono ou dissais dependendo do pKa do ácido a partir do qual o sal é formado.

[0037] Os sais de adição de ácidos podem ser formados com uma ampla variedade de ácidos, tanto inorgânicos como orgânicos. Exemplos de sais de adição de ácidos incluem sais formados com um ácido incluindo os, mas não se limitando aos, ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (p. ex., L-ascórbico), L-aspártico, benzenossulfônico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+)-canfórico, canfor-sulfônico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfônico, cáprico, caproico, caprílico, cinâmico, cítrico, ciclâmico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-dissulfônico, etanossulfônico, 2-hidroxietanossulfônico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, gluco-heptônico, D-glucônico, glucurônico (p. ex., D-glucurônico), glutâmico (p. ex., L-glutâmico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromídrico, clorídrico, iodídrico, isetiônico, láctico (p. ex., (+)-L-láctico, (\pm)-DL-láctico), lactobiônico, maleico, málico, (-)-L-málico, malônico, (\pm)-DL-mandélico, metanossulfônico, naftalenossulfônico (p. ex., naftaleno-2-sulfônico), naftaleno-1,5-dissulfônico, 1-hidrox-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiônico, L-pirolutâmico, pirúvico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebáico, esteárico, succínico, sulfúrico, tânico, (+)-L-tartárico, tiociânico, toluenossulfônico (p. ex., *p*-toluenossulfônico), undecilênico e valérico, bem como aminoácidos acilados e resinas de permuta catiônica.

[0038] Um grupo particular de sais consiste em sais formados a partir dos ácidos acético, clorídrico, iodídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiônico, fumárico, benzenossulfônico, toluenossulfônico, metanossulfônico (mesilato), etanossulfônico, naftalenossulfônico, valérico, propanoico, butanoico, malônico, glucurônico e lactobiônico. Um outro grupo de sais de adição de ácidos inclui os sais formados a partir dos ácidos acético, adípico, ascórbico, aspártico, cítrico, DL-Láctico, fumárico, glucônico, glucurô-

nico, hipúrico, clorídrico, glutâmico, DL-málico, metanossulfônico, sebácico, esteárico, succínico e tartárico.

[0039] Se o composto for aniônico, ou tiver um grupo funcional que possa ser aniônico (p. ex., -COOH pode ser -COO^-), então um sal pode ser formado com um cátion adequado. Exemplos de cátions inorgânicos adequados incluem, mas não estão limitados a, íons de metais alcalinos tais como Na^+ e K^+ , cátions de metais alcalinoterrosos tais como Ca^{2+} e Mg^{2+} , e outros cátions tais como Al^{3+} . Exemplos de cátions orgânicos adequados incluem o, mas não estão limitados ao, íon de amônio (isto é, NH_4^+) e íons de amônio substituídos (p. ex., NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+).

[0040] Exemplos de alguns íons amônio substituídos adequados são os derivados de: etilamina, dietilamina, diciclo-hexilamina, trietilamina, butilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, benzilamina, fenilbenzilamina, colina, meglumina e trometamina, bem como aminoácidos, tais como lisina e arginina. Um exemplo de um íon amônio quaternário comum é o $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

[0041] Quando os compostos contêm uma função amina, estes podem formar sais de amônio quaternário, por exemplo por reação com um agente alquilante de acordo com métodos bem conhecidos do perito. Tais compostos de amônio quaternário estão no escopo dos compostos divulgados. Os compostos contendo uma função amina podem também formar N-óxidos. Uma referência aqui a um composto que contém uma função amina inclui também o N-óxido. Quando um composto contém várias funções amina, um ou mais do que um átomo de nitrogênio podem ser oxidados para formar um N-óxido. Exemplos particulares de N-óxidos são os N-óxidos de uma amina terciária ou um átomo de nitrogênio de um heterociclo contendo nitrogênio. Os N-óxidos podem ser formados por tratamento da amina correspondente

com um agente oxidante tal como peróxido de hidrogênio ou um perácido (p. ex., um ácido peroxicarboxílico), ver por exemplo *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4ª Edição, Wiley Interscience, páginas. Mais particularmente, os N-óxidos podem ser preparados pelo procedimento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* (1977), 7, 509-514), no qual o composto de amina é reagido com ácido *m*-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por exemplo, em um solvente inerte tal como diclorometano.

[0042] Tal como aqui usado, o termo "solvato" significa uma associação física do composto com uma ou mais moléculas de solvente. Esta associação física envolve graus variáveis de ligação iônica e covalente, incluindo ligação de hidrogênio. Em certos casos, o solvato será capaz de ser isolado, por exemplo quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na rede cristalina do sólido cristalino. O termo "solvato" se destina a abranger solvatos tanto em fase de solução como isoláveis. Exemplos não limitativos de solvatos adequados incluem os compostos divulgados em combinação com água, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etila, ácido acético, etanolamina e semelhantes. O composto pode exercer seus efeitos biológicos enquanto em solução.

[0043] Os solvatos são bem conhecidos na química farmacêutica. Eles podem ser importantes para os processos para a preparação de uma substância (p. ex., em relação à sua purificação), o armazenamento da substância (p. ex., a sua estabilidade) e a facilidade de manuseamento da substância, e são frequentemente formados como parte das etapas de isolamento ou purificação de uma síntese química. Um perito na técnica pode determinar por meio de técnicas-padrão e há muito usadas se um hidrato ou outro solvato se formou pelas condições de isolamento ou condições de purificação usadas para preparar um determinado composto. Exemplos de tais técnicas incluem a análi-

se termogravimétrica (TGA), calorimetria de varredura diferencial (DSC), cristalografia de raios X (p. ex. cristalografia de raios X de cristal único ou difração de raios X de pós) e RMN em Estado Sólido (SS-RMN, também conhecida como RMN com Rotação em torno do Ângulo Mágico ou MAS-RMN). Tais técnicas fazem parte do *kit* de ferramentas analítico padrão do químico perito como RMN, IV, HPLC e MS. Alternativamente, o perito na técnica pode deliberadamente formar um solvato usando condições de cristalização que incluem uma quantidade do solvente necessária para o solvato particular. Consequentemente, os métodos-padrão descritos acima podem ser usados para estabelecer se os solvatos se formaram. Estão também englobados quaisquer complexos (p. ex., complexos de inclusão ou clatratos com compostos tais como ciclodextrinas, ou complexos com metais) do inibidor do FGFR.

[0044] Para além disso, o composto pode ter uma ou mais formas polimorfas (cristalinas) ou amorfas.

[0045] Os compostos incluem compostos com uma ou mais substituições isotópicas, e uma referência a um elemento particular inclui no seu escopo todos os isótopos do elemento. Por exemplo, uma referência a hidrogênio inclui no seu escopo ^1H , ^2H (D) e ^3H (T). De forma semelhante, as referências a carbono e oxigênio incluem no seu escopo respectivamente ^{12}C , ^{13}C e ^{14}C e ^{16}O e ^{18}O . Os isótopos podem ser radioativos ou não radioativos. Em uma modalidade, os compostos não contêm quaisquer isótopos radioativos. Tais compostos são preferidos para uso terapêutico. Em uma outra modalidade, no entanto, o composto pode conter um ou mais radioisótopos. Os compostos contendo tais radioisótopos podem ser úteis em um contexto de diagnóstico.

[0046] Em algumas modalidades, o paciente com colangiocarci-

noma é tratado com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra, em que o inibidor do FGFR é N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina (aqui referida como "JNJ-42756493"), ou um seu sal farmacologicamente aceitável ou um seu solvato. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é a base JNJ-42756493.

Métodos de tratamento do câncer em um paciente

[0047] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente, compreendendo: a avaliação de uma amostra biológica do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R; e o tratamento do paciente com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0048] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2 SNP C383R, compreendendo a administração de um inibidor do FGFR ao referido paciente. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0049] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2 SNP C383R. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0050] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR na fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2 SNP C383R. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0051] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0052] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR para a fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0053] Em uma modalidade, o erdafitinibe é administrado a uma dose de 10 mg.

[0054] Em uma modalidade, o erdafitinibe é administrado a uma dose de 10 mg intermitentemente.

[0055] Em uma modalidade, o erdafitinibe é administrado a uma dose de 10 mg, intermitentemente sob a forma de 7 dias com/7 dias sem.

[0056] Em uma modalidade, o erdafitinibe é administrado a uma dose de 8 mg, em particular 8 mg uma vez ao dia. Em uma modalidade, o erdafitinibe é administrado a uma dose de 8 mg, em particular 8 mg uma vez ao dia, com uma opção de sobretitulação até 9 mg, de-

pendendo dos níveis de fosfato no soro (p. ex. os níveis de fosfato no soro são $< 5,5$ mg/dL, ou são < 7 mg/dL ou variam de e incluem 7 mg/dL a ≤ 9 mg/dL ou são ≤ 9 mg/dL), e dependendo de eventos adversos relacionados com o tratamento observados. Em uma modalidade, os níveis de fosfato no soro para determinar se se sobretitula ou não são medidos em um dia de tratamento durante o primeiro ciclo de tratamento com erdafitinibe, em particular no dia 14 ± 2 dias, mais em particular no dia 14 de administração do erdafitinibe.

[0057] Em uma modalidade da invenção, nos métodos de tratamento e usos tais como aqui descritos, o FGFR2 SNP C383R pode ser substituído pela fusão do FGFR FGFR2-BICC1.

[0058] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente, compreendendo: a avaliação de uma amostra biológica do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-BICC1; e o tratamento do paciente com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-BICC1, estiverem presentes na amostra. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0059] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2-BICC1, compreendendo a administração de um inibidor do FGFR ao referido paciente. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0060] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2-BICC1. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0061] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR na fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em

um paciente portador do FGFR2-BICC1. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0062] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-BICC1, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-BICC1. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0063] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR para a fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-BICC1, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-BICC1. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0064] Em uma modalidade da invenção, nos métodos de tratamento e usos tais como aqui descritos, o FGFR2 SNP C383R pode ser substituído pela fusão do FGFR FGFR2-CCAR1.

[0065] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente, compreendendo: a avaliação de uma amostra biológica do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-CCAR1; e o tratamento do paciente com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR,

incluindo pelo menos o FGFR2-CCAR1, estiverem presentes na amostra. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0066] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2-CCAR1, compreendendo a administração de um inibidor do FGFR ao referido paciente. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0067] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2-CCAR1. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0068] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR na fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2-CCAR1. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0069] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-CCAR1, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-CCAR1. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0070] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR para a fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo respon-

sivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-CCAR1, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-CCAR1. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0071] Em uma modalidade da invenção, nos métodos de tratamento e usos tais como aqui descritos, o FGFR2 SNP C383R pode ser substituído pela fusão do FGFR FGFR2-KIAA1598.

[0072] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente, compreendendo: a avaliação de uma amostra biológica do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-KIAA1598; e o tratamento do paciente com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-KIAA1598, estiverem presentes na amostra. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0073] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2-KIAA1598, compreendendo a administração de um inibidor do FGFR ao referido paciente. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0074] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2-KIAA1598. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0075] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR na fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2-KIAA1598. O paciente pode compre-

ender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0076] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-KIAA1598, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-KIAA1598. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0077] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR para a fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-KIAA1598, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-KIAA1598. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0078] Em uma modalidade da invenção, nos métodos de tratamento e usos tais como aqui descritos, o FGFR2 SNP C383R pode ser substituído pela fusão do FGFR DTWD2-FGFR2.

[0079] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente, compreendendo: a avaliação de uma amostra biológica do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o DTWD2-FGFR2; e o tratamento do paciente com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o DTWD2-FGFR2, estiverem presentes na

amostra. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0080] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente portador do DTWD2-FGFR2, compreendendo a administração de um inibidor do FGFR ao referido paciente. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0081] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do DTWD2-FGFR2. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0082] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR na fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2- DTWD2-FGFR2. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0083] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o DTWD2-FGFR2, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o DTWD2-FGFR2. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0084] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR para a fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à

presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o DTWD2-FGFR2, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o DTWD2-FGFR2. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0085] Em uma modalidade da invenção, nos métodos de tratamento e usos tais como aqui descritos, o FGFR2 SNP C383R pode ser substituído pela fusão do FGFR ESR2-FGFR2.

[0086] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente, compreendendo: a avaliação de uma amostra biológica do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o ESR2-FGFR2; e o tratamento do paciente com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o ESR2-FGFR2, estiverem presentes na amostra. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0087] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente portador do ESR2-FGFR2, compreendendo a administração de um inibidor do FGFR ao referido paciente. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0088] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do ESR2-FGFR2. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0089] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR na fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do ESR2-FGFR2. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0090] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no trata-

mento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o ESR2-FGFR2, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o ESR2-FGFR2. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0091] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR para a fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o ESR2-FGFR2, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o ESR2-FGFR2. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0092] Em uma modalidade da invenção, nos métodos de tratamento e usos tais como aqui descritos, o FGFR2 SNP C383R pode ser substituído pela fusão do FGFR FGFR2-MGEA5.

[0093] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente, compreendendo: a avaliação de uma amostra biológica do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-MGEA5; e o tratamento do paciente com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-MGEA5, estiverem presentes na amostra. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0094] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2-MGEA5, compreendendo a administração de um inibidor do FGFR ao referido paciente. O paciente po-

de compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0095] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2-MGEA5. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0096] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR na fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2-MGEA5. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0097] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-MGEA5, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-MGEA5. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0098] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR para a fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-MGEA5, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-MGEA5. Em uma

modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[0099] Em uma modalidade da invenção, nos métodos de tratamento e usos tais como aqui descritos, o FGFR2 SNP C383R pode ser substituído pela fusão do FGFR FGFR2-SBNO2.

[00100] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente, compreendendo: a avaliação de uma amostra biológica do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-SBNO2; e o tratamento do paciente com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-SBNO2, estiverem presentes na amostra. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[00101] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2-SBNO2, compreendendo a administração de um inibidor do FGFR ao referido paciente. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[00102] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2-SBNO2. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[00103] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR na fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2-SBNO2. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[00104] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tra-

tamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-SBNO2, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-SBNO2. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[00105] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR para a fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-SBNO2, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2-SBNO2. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[00106] Em uma modalidade da invenção, nos métodos de tratamento e usos tais como aqui descritos, o FGFR2 SNP C383R pode ser substituído pela mutação do FGFR FGFR2 C390>YS.

[00107] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente, compreendendo: a avaliação de uma amostra biológica do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 C390>YS; e o tratamento do paciente com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 C390>YS, estiverem presentes na amostra. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[00108] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2 C390>YS, compreendendo a administração de um inibidor do FGFR ao referido paciente. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma

modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[00109] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2 C390>YS. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[00110] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR na fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2 C390>YS. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[00111] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 C390>YS, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 C390>YS. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[00112] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR para a fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 C390>YS, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 C390>YS. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[00113] Em uma modalidade da invenção, nos métodos de tratamento e usos tais como aqui descritos, o FGFR2 SNP C383R pode ser substituído pela mutação do FGFR FGFR2 N549K.

[00114] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente, compreendendo: a avaliação de uma amostra biológica do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 N549K; e o tratamento do paciente com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 N549K, estiverem presentes na amostra. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[00115] São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2 N549K, compreendendo a administração de um inibidor do FGFR ao referido paciente. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[00116] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2 N549K. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[00117] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR na fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2 N549K. O paciente pode compreender um ou mais mutantes do FGFR adicionais. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[00118] É aqui divulgado um inibidor do FGFR para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do

FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 N549K, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 N549K. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[00119] É aqui divulgado o uso de um inibidor do FGFR para a fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, em que o paciente é identificado como sendo responsivo ou propenso a responder ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 N549K, em que é detectada a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 N549K. Em uma modalidade, o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

[00120] Em uma modalidade, a proporção de pacientes com colangiocarcinoma, em particular pacientes com colangiocarcinoma avançado, com pelo menos um dos mutantes do FGFR tal como aqui descrito mostrando uma taxa de resposta objetiva é de pelo menos 15%, ou 20%, ou 25%, ou 30%, ou 35%, ou 40%, ou 45%, ou acima de 45%.

[00121] Métodos de identificação e análise dos mutantes do FGFR tais como por exemplo o FGFR2 SNP C383R, podem ser efetuados usando técnicas conhecidas de um perito na técnica e tais como aqui descritas, tais como reação em cadeia da polimerase de transcriptase reversa (RT-PCR) ou hibridização *in situ* tal como hibridização fluorescente *in situ* (FISH). Os testes de diagnóstico e triagens são tipicamente conduzidos em uma amostra biológica selecionada de amostras de biópsia de tumores, amostras de sangue (isolamento e enriquecimento de células tumorais derramadas), ou tal como descrito acima. O processo de triagem irá tipicamente envolver o sequenciamento direto,

análise de microarranjos de oligonucleotídeos, ou um anticorpo específico de mutantes.

[00122] Na triagem por RT-PCR, o nível de mRNA no tumor é avaliado criando uma cópia de cDNA do mRNA seguida de amplificação do cDNA por PCR. Os métodos de amplificação por PCR, a seleção dos iniciadores, e as condições para a amplificação, são conhecidos de um perito na técnica. As manipulações de ácidos nucleicos e PCR são levadas a cabo por métodos-padrão, tal como descrito por exemplo em Ausubel, F.M. *et al.*, edições. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., ou Innis, M.A. *et al.*, edições. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. As reações e manipulações envolvendo técnicas de ácidos nucleicos são também descritas em Sambrook *et al.*, (2001), 3ª Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente, pode ser usado um *kit* comercialmente disponível para RT-PCR (por exemplo, Roche Molecular Biochemicals), ou metodologia tal como estabelecida nas patentes dos Estados Unidos 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864 e 6,218,529, e aqui incorporadas como referência. Um exemplo de uma técnica de hibridização *in situ* para avaliação da expressão de mRNA seria hibridização fluorescente *in situ* (FISH) (ver Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, **152**: 649).

[00123] Geralmente, a hibridização *in situ* compreende as seguintes etapas principais: (1) fixação do tecido a ser analisado; (2) tratamento de pré-hibridização da amostra para aumentar a acessibilidade do ácido nucleico-alvo e para reduzir a ligação não específica; (3) hibridização da mistura de ácidos nucleicos com o ácido nucleico na estrutura ou tecido biológico; (4) lavagens pós-hibridização para se remover os fragmentos de ácido nucleico não ligados na hibridização, e (5) detec-

ção dos fragmentos de ácido nucleico hibridizados. As sondas usadas em tais aplicações são tipicamente marcadas, por exemplo, com radioisótopos ou repórteres fluorescentes. As sondas preferenciais são suficientemente longas, por exemplo, de cerca de 50, 100 ou 200 nucleotídeos a cerca de 1000 ou mais nucleotídeos, para permitir hibridização específica com o(s) ácido(s) nucleico(s)-alvo sob condições estridentes. Métodos-padrão para levar a cabo a FISH são descritos em Ausubel, F.M. *et al.*, edições. (2004) "Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc e Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview" por John M. S. Bartlett em Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2ª ed.; ISBN: 1-59259-760-2; março de 2004, páginas 077-088; Séries: Methods in Molecular Medicine.

[00124] São aqui descritas mutações e fusões com referência à sequência de referência Sequência de Referência do NCBI: NM_000141.4 e sua correspondente sequência de aminoácidos.

[00125] FGFR2 C383R indica uma mutação do FGFR2 na qual a cisteína na posição 383 é substituída por arginina.

[00126] FGFR2 C390>YS indica uma mutação do FGFR2 na qual a cisteína na posição 390 é substituída por tirosina e serina.

[00127] FGFR2 N549K descreve uma mutação do FGFR2 na qual a asparagina na posição 549 é substituída por lisina.

[00128] FGFR2-KIAA1598 é uma fusão de 5'-FGFR2 (ex1-17)-KIAA 1598 (ex7-15)-3' com REARR-POS1 chr10:123242270-123242562 e REARR-POS2 chr10:118709031-118709262 ou com REARR-POS1 chr10:123242809-123243080 e REARR-POS2 chr10:118710247-118710599.

[00129] DTWD2-FGFR2 é uma fusão de 5'-DTWD2(ex1)-FGFR2 (ex18)-3' com REARR-POS1 chr10:123242450-123242723 e REARR-POS2 chr5:118322151-118322550.

[00130] ESR2-FGFR2 é uma fusão de 5'-ESR2 (ex1-3)-FGFR2 (ex18)-3' com REARR-POS1 chr10:123239893-123240042 e REARR-POS2 chr14:64740210-64740315

[00131] FGFR2-MGEA5 é uma fusão de 5'-FGFR2(ex1-17)-MGEA5 (ex11-16)-3' com REARR-POS1 chr10:123241032-123241358 e REARR-POS2 chr10:103557129-103557439.

[00132] FGFR2-BICC1 é uma fusão de 5'-FGFR2(ex1-17)-BICC1 (ex3-21)-3' com REARR-POS1 chr10:123242218-123242771 e REARR-POS2 chr10:60445416-60445560 .

[00133] FGFR2-SBNO2 é uma fusão de 5'-FGFR2(x18) – SBNO2 (x19-32)-3' com REARR-POS1 chr10:123240725-123240921 e REARR-POS2 chr19:1113573-1113710.

EXEMPLOS

1) Tratamento de pacientes com colangiocarcinoma

[00134] Foi conduzido um ensaio clínico no qual foram inscritos pacientes com idade ≥ 18 anos com tumores sólidos avançados para os quais a terapia curativa padrão já não era eficaz (NCT01703481; estudo com 4 partes).

- O escalonamento da dose (Parte 1, todos os participantes) seguiu uma concepção 3+3, com os pacientes a receberem doses crescentes de erdafitinibe a 0,5, 2, 4, 6, 9, e 12 mg QD (ciclos de 21 dias).

- Após o escalonamento diário da dose (Parte 1), também foram avaliadas duas doses intermitentes a 10 e 12 mg sob a forma de 7 dias com/7 dias sem (ciclos de 28 dias).

- As partes subsequentes (Partes 2-4) necessitaram de doença positiva documentada para o biomarcador de FGFR.

[00135] o Parte 2 (coorte de farmacodinâmica, todos os participantes) e Parte 3 (coorte de expansão da dose para a dose recomendada

na fase 2 de 9 mg QD, colangiocarcinoma para além de outros cânceres):

- Os tumores foram obrigados a ser KRAS do tipo selvagem e a ter quaisquer das seguintes: amplificações do FGFR, mutações ativadoras do FGFR, translocações do FGFR, ou outras aberrações de ativação do FGFR.

- o Parte 4 (coorte de expansão da dose para 10 mg intermitentemente, colangiocarcinoma para além de outros cânceres):

- Os tumores foram obrigados a ter mutações ativadoras do FGFR ou translocações do FGFR.

- Foram coletadas amostras de sangue em série para medir as concentrações de erdafitinibe no plasma nas Partes 1 e 2. Foram coletadas amostras esparsas nas Partes 3 e 4.

RESULTADOS

[00136] Onze pacientes com colangiocarcinoma de FGFR aberrante foram tratados a 9 mg QD (n=1, Parte 3) ou 10 mg intermitentemente (n=10, Parte 4).

[00137] Dos 11 pacientes: 3 (27,3%) eram portadores de mutações do FGFR, e 8 (72,7%) eram portadores de translocações.

[00138] A duração mediana do tratamento foi de 5,3 meses (intervalo, 1 a 16 meses).

[00139] Os pacientes receberam uma média de 6 ciclos (intervalo, 2 a 17).

[00140] A maior parte dos pacientes tinha recebido ≥ 6 ciclos (8/11; 72,7%), incluindo 4 (36,4%) tratados com ≥ 9 ciclos.

[00141] A exposição sistêmica a erdafitinibe em pacientes com colangiocarcinoma foi semelhante à dos pacientes em todas as outras indicações de câncer neste estudo.

[00142] Das 3 respostas parciais, 1 paciente tinha uma mutação do

FGFR (FGFR2 C383R) e 2 tinham translocações do FGFR (fusões de FGFR2-BICC1 [n=1] e FGFR2-CCAR1 [n=1]).

[00143] A taxa global de controle da doença, incluindo doença estável, foi de 54,5% (6/11).

[00144] Com um acompanhamento médio de 5,5 meses:

- o A duração média de resposta foi de 11,4 meses (CI de 95%, 9,9 a 12,9 meses).

- o A sobrevivência média isenta de progressão foi de 5,1 meses (CI de 95%, 1,6 a 11,8 meses).

- As taxas de sobrevivência isenta de progressão aos 6 e 9 meses foram de 36% e 24%, respectivamente.

- o A partir da data limite, 1 paciente continua em tratamento com estudo.

[00145] A taxa de resposta objetiva foi de 27,3% com uma duração de resposta média de 11,4 meses para o erdafitinibe a 9 mg QD ou 10 mg intermitentemente nesta população fortemente pré-tratada, com todas as respostas observadas no último calendário de dosagem.

[00146] A taxa de controle da doença foi de 54,5%.

[00147] Os dados de segurança e PK foram consistentes com os dos resultados anteriormente publicados da Parte 1 deste estudo (Taberner J, et al: J Clin Oncol 33:3401-3408, 2015).

2) Tratamento de pacientes com colangiocarcinoma

[00148] Um estudo para avaliar a eficácia clínica do JNJ-42756493 (Erdafitinibe), em participantes asiáticos com Câncer do Pulmão de Células Não Pequenas, Câncer Urotelial, Câncer Esofágico ou Colangiocarcinoma avançados. (NCT02699606; LUC2001).

[00149] LUC2001 é um estudo de fase 2a de etiqueta aberta e multicêntrico incluindo sujeitos com colangiocarcinoma avançado com alterações no FGFR, baseado no teste da FoundationOne, que não

responderam pelo menos a 1 tratamento sistêmico anterior. O objetivo principal é a taxa de resposta objetiva (ORR; pelos Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) versão 1.1). Os objetivos secundários são a taxa de controle da doença (DCR), segurança e farmacocinética. A doença é avaliada a cada 8 semanas até progressão da doença (PD). Os participantes recebem uma dose inicial de 8 mg de erdafitinibe uma vez por dia com opção de sobretitulação até 9 mg em um ciclo de 28 dias. A dose do fármaco pode ser modificada, retardada, ou terminada com base nas orientações no protocolo.

Critérios de Inclusão:

- Patológica ou citologicamente confirmado, tumores avançados ou refratários (não existem restrições no número total de linhas de terapias anteriores, mas o participante deve ter recebido pelo menos 1 linha de terapia anticancerígena [conforme o padrão local de tratamento]): Câncer do pulmão de células não pequenas escamosas e não escamosas (NSCLC), câncer esofágico, câncer urotelial e colangiocarcinoma

- Os participantes devem satisfazer os seguintes critérios de elegibilidade molecular (diagnosticados em um laboratório central ou local usando um ensaio à base de tecido tumoral, que deve indicar: pelo menos um dos seguintes): a) translocações do gene do receptor do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR) b) mutações do gene FGFR que sejam consideradas ativadoras c) Os participantes com evidência de ativação da via de FGFR ou outro/outra potencial alvo/via inibido/inibida pelo erdafitinibe também podem ser considerados e permitidos serem inscritos de apoiados por dados emergentes de biomarcadores.

- A presença de doença mensurável de acordo com os Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (RECIST, Ver-

são 1.1), e progressão de doença documentada tal como definido pelos RECIST (Versão 1.1) na linha de base

- *Status* de pontuação 0 ou 1 para o desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativo Oriental (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group).

[00150] As participantes femininas (com potencial fértil e sexualmente ativas) e os participantes masculinos (com uma parceira de potencial fértil) devem usar métodos medicamente aceitáveis de controle da natalidade. Os participantes masculinos devem usar medidas de controle da natalidade altamente eficazes quando sexualmente ativos e não devem doar esperma

[00151] Função da medula óssea, hepática e renal adequada nos 14 dias anteriores ao Dia 1 do Ciclo 1 até à pré-dose do Ciclo 1

Critérios de Exclusão:

- Quimioterapia, terapias direcionadas, imunoterapia, ou tratamento com um agente anticancerígeno de investigação nas 2 semanas ou pelo menos 5 meias-vidas do fármaco, o que for maior, até um máximo de 4 semanas antes da primeira administração do fármaco de estudo. Terapia de radiação paliativa localizada (mas não deve incluir radiação em lesões-alvo) e agonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) em progresso, bisfosfonatos e denosumabe, são permitidos.

- Participantes com fosfato persistente superior ao (>) limite superior ao normal (ULN) durante a Triagem (nos 14 dias antes do Dia 1 do Ciclo 1 até à pré-dose do Ciclo 1) e não obstante gerenciamento médico dos níveis de fosfato

[00152] Participantes a tomarem medicação conhecida como tendo um risco significativo de causar prolongamento de QTc e Torsades de Pointes. Participantes que descontinuaram quaisquer destas medica-

ções têm que ter um período de *wash-out* de pelo menos 5 dias ou pelo menos 5 meias-vidas do fármaco (o que for maior) antes da primeira dose do fármaco de estudo

[00153] Fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) inferior a (<) 50%, tal como avaliado por ecocardiografia (ou aquisição *multi-gated* [MUGA]) efetuada na Triagem

- Doença intercorrente não controlada incluindo, mas não limitada a, hipertensão ou diabetes mal controlados, infecção ativa em curso requerendo antibióticos, doença psiquiátrica, doença cardiovascular não controlada, ou em risco de perfuração gastrointestinal conforme avaliação de investigadores

- Tratamento com inibidor do FGFR seletivo ou tratamento com inibidor de RET recebidos anteriormente, respectivamente de acordo com o resultado de pré-triagem de biomarcador, ou se o participante tiver alergias, hipersensibilidade ou intolerância conhecidas ao Erdafitinibe ou seus excipientes

[00154] Qualquer anormalidade corneana ou retiniana propensa a aumentar o risco de toxicidade ocular

[00155] Todos os sexos Elegíveis para Estudo. Os participantes têm 18 anos ou mais.

[00156] Pacientes com colangiocarcinoma avançado que progrediram após quimioterapia de primeira linha têm opções de tratamento limitadas e mau prognóstico.

[00157] Resultados Preliminares (Instantâneos): A partir de 20 de março de 2018, 150 pacientes com colangiocarcinoma avançado foram triados molecularmente e 25 tinham alterações no FGFR, dos quais 11 foram doseados com 8 mg qd de erdafitinibe, todas as respostas avaliáveis. A idade média foi de 53,0 anos e a pontuação do ECOG foi de 0/1 em 6 e 5 sujeitos respectivamente. O número médio de ciclos

de tratamento foi de 4,0 e a duração média do tratamento foi de 3,5 meses. Houve 3 respostas parciais (PR), 2 PR não confirmadas (uPR), 4 doenças estáveis (SD), e 2 PD. A ORR (CR+PR+uCR+uPR) é de 45,5%. A DCR (CR+PR+uCR+uPR) é de 81,8%. Seis sujeitos ainda estão em tratamento. Todos os sujeitos sentiram AE, 7 sentiram AE de Grau 3 ou pior, 3 sentiram AE sérios (SAE) sem quaisquer SAE relacionados com o fármaco, todos tiveram AE que levaram a interrupção do fármaco, 3 tiveram AE que levaram a redução da dose, enquanto que nenhum AE levou a descontinuação do tratamento ou morte. Os AE mais comuns (>30%) foram hiperfosfatemia (8/11), boca seca (7/11), estomatite (7/11), diarreia (4/11), distúrbios nas unhas (4/11) e síndrome de eritrodisaestesia palmar-plantar (4/11).

[00158] Os participantes com resposta parcial confirmada ou não confirmada incluem participantes com fusões FGFR2-KIAA1598 e DTWD2-FGFR2, com fusão ESR2-FGFR2, com mutação FGFR2 C390>YS e com fusão FGFR2- MGEA5.

[00159] Os participantes com doença estável incluem participantes com fusão FGFR2-BICC1, com fusão FGFR2 com parceiro SBNO2, com mutação FGFR2 N549K, e com fusão FGFR2-KIAA1598.

[00160] Conclusão: As características de PK são consistentes com os dados de outros estudos com erdafitinibe. O erdafitinibe mostrou atividade clínica encorajadora e um perfil de segurança tolerável em pacientes com colangiocarcinoma avançado com FGFR aberrante.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratar o colangiocarcinoma em um paciente, caracterizado pelo fato de compreender: a avaliação de uma amostra biológica do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R; e o tratamento do paciente com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra.

2. Método de tratar o colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2 SNP C383R, caracterizado pelo fato de compreender a administração de um inibidor do FGFR ao referido paciente.

3. Inibidor do FGFR, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento do colangiocarcinoma em um paciente portador do FGFR2 SNP C383R.

4. Uso de um inibidor do FGFR para a fabricação de um medicamento para o tratamento do colangiocarcinoma em um paciente, caracterizado pelo fato de que o paciente é identificado como sendo responsivo ao tratamento com o inibidor do FGFR por avaliação de uma amostra biológica obtida do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, em que a presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, é detectada

5. Método ou uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o inibidor do FGFR é o erdafitinibe.

6. Método ou uso, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o erdafitinibe é administrado a uma dose de 10 mg.

7. Método ou uso, de acordo com a reivindicação 6, carac-

terizado pelo fato de que a dose de 10 mg é administrada intermitentemente.

8. Método ou uso, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o erdafitinibe é administrado a uma dose de 10 mg intermitentemente sob a forma de 7 dias com/7 dias sem.

9. Método ou uso, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o erdafitinibe é administrado a uma dose de 8 mg uma vez ao dia.

RESUMO

Patente de Invenção: "INIBIDORES DE FGFR2 PARA O TRATAMENTO DE COLANGIOCARCINOMA".

São aqui divulgados métodos de tratar o colangiocarcinoma em um paciente, compreendendo: a avaliação de uma amostra biológica do paciente quanto à presença de um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R; e o tratamento do paciente com um inibidor do FGFR se um ou mais mutantes do FGFR, incluindo pelo menos o FGFR2 SNP C383R, estiverem presentes na amostra.