

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 40761 B1** (51) Cl. internationale : **C12Q 1/68**

(43) Date de publication :  
**29.04.2022**

---

(21) N° Dépôt :  
**40761**

(22) Date de Dépôt :  
**18.09.2015**

(30) Données de Priorité :  
**26.09.2014 US 201462056159 P**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/US2015/050996 18.09.2015**

(71) Demandeur(s) :  
**Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30 2340 Beerse (BE)**

(72) Inventeur(s) :  
**KARKERA, Jayaprakash ; PLATERO, Suso Jesus**

(74) Mandataire :  
**ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

**(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP15782109.1**

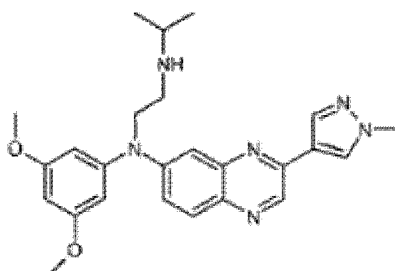
---

(54) Titre : **UTILISATION DE PANELS DE GÈNES MUTANTS DU FGFR DANS L'IDENTIFICATION DE PATIENTS ATTEINTS DE CANCER QUI SERONT SENSIBLES À UN TRAITEMENT AVEC UN INHIBITEUR DU FGFR**

(57) Abrégé : Cette invention concerne des méthodes d'identification d'un patient atteint de cancer qui sera sensible au traitement avec un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) et des méthodes destinées à traiter des patients atteints de cancer. Les méthodes impliquent l'évaluation d'un échantillon biologique provenant du patient pour identifier la présence d'un ou de plusieurs mutants du FGFR à partir d'un panel de gènes mutants du FGFR. Des kits et des amorces pour identifier la présence d'un ou de plusieurs gènes mutants du FGFR dans un échantillon biologique sont également décrits.

## Revendications

1. Procédé d'identification d'un patient atteint d'un  
cancer de la vessie qui est sensible à un  
5 traitement avec un inhibiteur des récepteurs des  
facteurs de croissance des fibroblastes (FGFR),  
l'inhibiteur de FGFR comprenant un composé  
possédant la structure de Formule (I),



(I), (JNJ-42756493)

10 un N-oxyde correspondant, un sel  
pharmaceutiquement acceptable correspondant, ou un  
solvate correspondant, et le procédé comprenant :

(a) l'évaluation d'un échantillon biologique du  
15 patient pour un mutant de FGFR parmi un panel  
de gènes mutants de FGFR, le mutant de FGFR  
étant le polymorphisme mononucléotidique de  
FGFR FGFR3 S249C, et ladite évaluation  
comprenant

20 l'amplification d'ADNc avec une paire  
d'amorces qui se lie à et amplifient un ou  
plusieurs mutants de FGFR parmi le panel de  
gènes mutants de FGFR ; et

la détermination si le ou les mutants de  
FGFR parmi le panel de gènes mutants de FGFR

- sont présents dans l'échantillon, la présence du ou des mutants de FGFR parmi lesquels un mutant serait FGFR3 S249C, indiquant que le patient est sensible au traitement avec l'inhibiteur de FGFR ; ou,
- 5 (b) l'évaluation d'un échantillon biologique provenant du patient pour la présence d'un ou plusieurs mutants de FGFR parmi un panel de gènes mutants de FGFR, le mutant de FGFR étant le polymorphisme mononucléotidique de FGFR FGFR3 S249C, la présence du ou des mutants de FGFR indiquant que le patient est sensible au traitement avec l'inhibiteur de FGFR.
- 10
- 15
2. Procédé selon la revendication 1, le panel de gènes mutants comprenant en outre :
- (a) le gène de fusion de FGFR FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:TACC3 Intron, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR2:CCDC6, ou FGFR2:OFD1, ou une quelconque combinaison correspondante ; et/ou,
- 20
- (b) le polymorphisme mononucléotidique de FGFR FGFR3 R248C, FGFR3 G370C, ou FGFR3 Y373C, ou une quelconque combinaison correspondante.
- 25
3. Procédé selon la revendication 1, le panel de gènes mutants de FGFR comprenant en outre FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 G370C, ou FGFR3 Y373C, ou une quelconque combinaison correspondante.
- 30
- 35 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1(b) à 3, l'évaluation comprenant l'amplification d'ADNc avec une paire d'amorces qui se lient à et amplifient un ou plusieurs mutants de FGFR parmi

le panel de gènes mutants de FGFR ;  
éventuellement, l'ADNc étant un ADNc pré-amplifié.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications  
5 précédentes, le mutant de FGFR et la paire  
d'amorces étant FGFR3 S249C et des amorces  
possédant les séquences parmi SEQ ID NO: 25 et SEQ  
ID NO: 26 ou SEQ ID NO: 33 et SEQ ID NO: 34, et  
éventuellement :
- 10 FGFR3:TACC3 v1 et des amorces possédant les  
séquences d'acides aminés de SEQ ID NO: 5 et SEQ  
ID NO: 6 ;
- FGFR3:TACC3 v3 et des amorces possédant les  
séquences de SEQ ID NO: 7 et SEQ ID NO: 8 ;
- 15 FGFR3:TACC3 Intron et des amorces possédant les  
séquences de SEQ ID NO: 9 et SEQ ID NO: 10 ;
- FGFR3:BAIAP2L1 et des amorces possédant les  
séquences de SEQ ID NO: 11 et SEQ ID NO: 12 ;
- FGFR2:BICC1 et des amorces possédant les  
20 séquences de SEQ ID NO: 13 SEQ ID NO: 14 ;
- FGFR2:AFF3 et des amorces possédant les  
séquences de SEQ ID NO: 15 et SEQ ID NO: 16 ;
- FGFR2:CASP7 et des amorces possédant les  
séquences de SEQ ID NO: 17 et SEQ ID NO: 18 ;
- 25 FGFR2:CCDC6 et des amorces possédant les  
séquences de SEQ ID NO: 19 et SEQ ID NO: 20 ;
- FGFR2:OFD1 et des amorces possédant les  
séquences de SEQ ID NO: 21 et SEQ ID NO: 22 ;
- FGFR3 R248C et des amorces possédant les  
30 séquences de SEQ ID NO: 23 et SEQ ID NO: 24 ou SEQ  
ID NO: 31 et SEQ ID NO: 32 ;
- FGFR3 G370C et des amorces possédant les  
séquences de SEQ ID NO: 27 et SEQ ID NO: 28 ou SEQ  
ID NO: 35 et SEQ ID NO: 36 ;
- 35 FGFR3 Y373C et des amorces possédant les  
séquences de SEQ ID NO: 29 et SEQ ID NO: 30 ou SEQ  
ID NO: 37 et SEQ ID NO: 38 ;
- ou une quelconque combinaison correspondante.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, l'évaluation comprenant : l'isolement d'ARN à partir de l'échantillon biologique et la synthèse d'ADNc à partir de l'ARN isolé ;  
5 éventuellement, le procédé comprenant en outre la pré-amplification de l'ADNc avant l'étape d'amplification.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications  
10 1(a) ou 2 à 6, l'ADNc étant préamplifié.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications  
15 1(a) ou 2 à 7, étape d'amplification comprenant la réalisation d'une PCR en temps réel ;  
éventuellement, la PCR en temps réel étant réalisée avec une ou plusieurs sondes comprenant  
SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ  
ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID  
NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO:  
20 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54 et/ou SEQ ID NO:  
55 ; et/ou, éventuellement, la PCR en temps réel  
étant réalisée avec un ou plusieurs  
oligonucléotides bloquant en 3' comprenant SEQ ID  
NO: 39, SEQ ID NO: 41 et/ou SEQ ID NO: 42.  
25
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications  
1(a) ou 2 à 8, ladite étape de détermination  
comprenant le séquençage de l'ADNc amplifié.