

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045418**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.24

(21) Номер заявки
202190844

(22) Дата подачи заявки
2019.09.24

(51) Int. Cl. *A61K 31/198* (2006.01)
A61K 31/715 (2006.01)
A61K 33/14 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ**

(31) **62/736,369; 62/783,076**

(32) **2018.09.25; 2018.12.20**

(33) **US**

(43) **2021.07.05**

(86) **PCT/US2019/052608**

(87) **WO 2020/068755 2020.04.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ИМПЭКТ БАЙОМЕДИСИНС, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:
**Берри Тимара, Худ Джон, Джеймисон
Катриона, Скрибнер Кергис Л. (US)**

(74) Представитель:
**Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллина Е.М.,
Джермакян Р.В., Парамонова К.В.
(RU)**

(56) Pardanani et al. 'Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis', JAMA Oncology, 18 June 2015 (18.06.2015), Vol.1, pages643-651; p643, p649
US-A1-20130243853

Curto-Garcia et al. 'Thiamine deficiency appears uncommon in patients with Myeloproliferative Neoplasms', British Journal of Haematology, 02 May 2016 (02.05.2016), Vol.178, pages338-340; p338, p339
US-A1-20130102624

US-A1-20070191405

US-A1-20160332993

(57) В настоящем изобретении предложены способы уменьшения дефицита тиамина.

B1

045418

**045418
B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительным заявкам на патент США №№ 62/736369, поданной 25 сентября 2018 г., и 62/783076, поданной 20 декабря 2018 г., которые в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

Область техники

В настоящем изобретении предложены способы лечения, стабилизации или уменьшения степени тяжести или прогрессирования миелопролиферативного расстройства.

Уровень техники

Поиску новых терапевтических средств в последние годы значительно способствовало получение более полного представления о структуре ферментов и других биомолекул, ассоциированных с заболеваниями. Одним из важных классов ферментов, являющимся предметом всестороннего исследования, являются протеинкиназы.

Протеинкиназы составляют большое семейство структурно родственных ферментов, которые отвечают за регуляцию многих процессов сигнальной трансдукции внутри клетки. Полагают, что в связи с консервативностью их структуры и каталитической функции протеинкиназы произошли от общего предкового гена. Почти все киназы содержат сходный каталитический домен из 250-300 аминокислот. Киназы можно категоризировать по семействам по типу фосфорилируемого ими субстрата (например, протеин-тирозина, протеин-серина/треонина, липидов и т.п.)

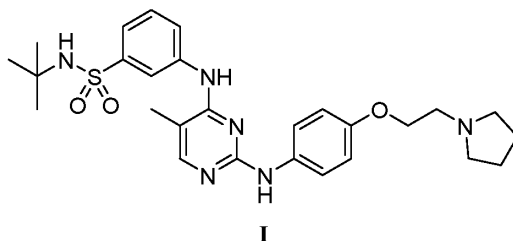
В общем случае протеинкиназы способствуют внутриклеточной передаче сигналов путем осуществления переноса фосфорильного остатка от нуклеозидтрифосфата к белковому акцептору, который участвует в сигнальном пути. Такие события фосфорилирования действуют как молекулярные переключатели состояния включено/выключено, которые могут модулировать или регулировать биологическую функцию целевого белка. В конечном итоге инициация таких событий фосфорилирования происходит в ответ на различные внеклеточные и иные стимулы. К примерам таких стимулов относятся средовые и химические стрессовые сигналы (например, осмотический шок, тепловой шок, ультрафиолетовое излучение, бактериальный эндотоксин и H₂O₂), цитокины (например, интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухолей α (TNF- α)), и факторы роста (например, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и фактор роста фибробластов (FGF)). Внеклеточный стимул может воздействовать на один или более клеточных ответов, связанных с ростом клеток, их миграцией, дифференцировкой, секрецией гормонов, активацией транскрипционных факторов, сокращением мышц, метаболизмом глюкозы, контролем синтеза белков и регуляцией клеточного цикла.

Многие заболевания связаны с аномальными клеточными ответами, инициированными описанными выше опосредованными протеинкиназой событиями. Такие заболевания включают, но не ограничиваются этим, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, костные заболевания, метаболические заболевания, неврологические и нейродегенеративные заболевания, рак, сердечнососудистые заболевания, аллергии и астму, болезнь Альцгеймера и гормональные расстройства. Вследствие этого сохраняется потребность в нахождении ингибиторов протеинкиназ, применимых в качестве терапевтических средств.

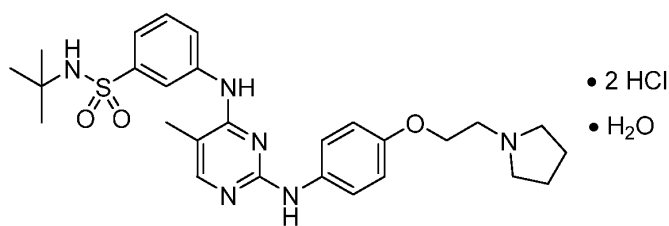
Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении предложены способы лечения, стабилизации или уменьшения степени тяжести или прогрессирования одного или более миелопролиферативных расстройств. В определенных вариантах реализации предложены способы смягчения одного или более нежелательных явлений, связанных с лечением миелопролиферативного расстройства. В некоторых таких вариантах реализации одно или более нежелательных явлений представляют собой дефицит тиамин.

В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложены способы лечения, стабилизации или уменьшения степени тяжести или прогрессирования одного или более миелопролиферативных расстройств, включающие введение пациенту фармацевтически приемлемой композиции, содержащей соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат. Соединение формулы I в данном документе также называется "соединение I". В некоторых вариантах реализации соединение I находится в форме дигидрохлоридной соли. Соединение I или его фармацевтически приемлемая соль могут существовать также в форме гидрата. В некоторых вариантах реализации соединения I находится в форме дигидрохлорида моногидрата. Соответственно, в некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение нуждающемуся в этом пациенту соединения II:



II

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения миелопролиферативного расстройства, включающий

(i) введение пациенту, который нуждается в этом, соединения I или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата (например, соединение II);

(ii) отслеживание уровней тиамин у пациента; причем уровни тиамин у пациента корректируют, если уровень тиамин ниже референсного стандарта.

В некоторых вариантах реализации уровни тиамин у пациента корректируют, если уровни тиамин на около 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или более ниже референсного стандарта. В некоторых вариантах реализации референсный стандарт представляет собой исходный уровень тиамин у пациента до введения соединения I. В некоторых вариантах реализации референсный стандарт представляет собой уровень тиамин, который составляет от около 74 нМ/л до около 222 нМ/л цельной крови.

В некоторых вариантах реализации у пациента существует риск развития энцефалопатии Вернике.

В некоторых вариантах реализации уровни тиамин у пациента оценивают, анализируя один или более биомаркеров дефицита тиамин. В некоторых вариантах реализации биомаркер дефицита тиамин представляет собой сывороточный уровень тиамин.

В некоторых вариантах реализации уровни тиамин у пациента корректируют путем введения пациенту тиамин или эквивалента тиамин.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения пациента, включающий

(i) введение пациенту соединения I или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата (например, соединения II);

(ii) анализ уровня тиамин у пациента; и

(iii) введение пациенту тиамин или эквивалента тиамин, если уровень тиамин у пациента составляет менее чем от около 74 нМ/л до около 222 нМ/л цельной крови, но более чем около 30 нМ/л цельной крови.

В некоторых вариантах реализации пациенту вводят 100 мг тиамин в сутки. В некоторых вариантах реализации пациенту вводят эквивалент тиамин, достаточный, чтобы обеспечить около 100 мг тиамин в сутки. В некоторых таких вариантах реализации тиамин или эквивалент тиамин вводят перорально.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения пациента, включающий

(i) введение пациенту соединения I или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата (например, соединения II);

(ii) анализ уровня тиамин у пациента; и

(iii) введение пациенту тиамин или эквивалента тиамин, если уровень тиамин у пациента составляет менее или равен около 30 нМ/л цельной крови.

В некоторых вариантах реализации тиамин или эквивалент тиамин вводят внутривенно. В некоторых вариантах реализации тиамин вводят пациенту в количестве около 250 мг. В некоторых вариантах реализации тиамин вводят пациенту в количестве около 250 мг раз в сутки (QD). В некоторых вариантах реализации пациенту вводят эквивалент тиамин, достаточный, чтобы обеспечить около 250 мг тиамин в сутки.

В некоторых вариантах реализации тиамин вводят пациенту в количестве около 500 мг. В некоторых вариантах реализации тиамин вводят пациенту в количестве около 500 мг раз в сутки (QD). В некоторых вариантах реализации пациенту вводят эквивалент тиамин, достаточный, чтобы обеспечить около 500 мг тиамин QD. В некоторых вариантах реализации тиамин вводят пациенту в количестве около 500 мг три раза в сутки (TID). В некоторых вариантах реализации пациенту вводят эквивалент тиамин, достаточный, чтобы обеспечить около 500 мг тиамин TID.

В некоторых вариантах реализации тиамин вводят пациенту в количестве около 500 мг TID в течение 2 или 3 суток, с последующим введением тиамин в количестве от около 250 мг до около 500 мг раз в сутки (QD) в течение 3-5 суток, с последующим введением тиамин в количестве около 100 мг QD в течение 90 суток.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают повышение уровня магния у пациента.

В некоторых вариантах реализации пациент имеет миелопролиферативное расстройство. В некоторых таких вариантах реализации миелопролиферативное расстройство представляет собой миелофиброз. В некоторых вариантах реализации миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз.

В некоторых вариантах реализации первичный миелофиброз представляет собой миелофиброз промежуточного или высокого риска по Динамической международной прогностической системе оценки (DIPSS). В некоторых вариантах реализации миелофиброз представляет собой вторичный миелофиброз. В некоторых вариантах реализации миелофиброз представляет собой миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии. В некоторых вариантах реализации миелофиброз представляет собой миелофиброз после истинной полицитемии. В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное расстройство представляет собой истинную полицитемию. В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное расстройство представляет собой эссенциальную тромбоцитемию. В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное расстройство представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения пациента, включающий

(i) введение соединения I или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата (например соединения II), и

(ii) проведение оценки когнитивных способностей.

В некоторых вариантах реализации оценка когнитивных способностей происходит во время 2-го 28-суточного цикла. В некоторых вариантах реализации оценка когнитивных способностей происходит во время 3-го 28-суточного цикла. В некоторых вариантах реализации оценка когнитивных способностей происходит во время по меньшей мере каждого 3-го 28-суточного цикла. В некоторых вариантах реализации оценка когнитивных способностей включает применение краткой шкалы оценки психического статуса. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает анализ уровня тиамина у пациента.

Определения

В контексте данного документа предполагается, что термин "около", используемый в отношении измеряемой величины, такой как количество, временной интервал и т.п., охватывает вариации в пределах $\pm 10\%$ или менее, предпочтительно $\pm 5\%$ или менее, более предпочтительно $\pm 1\%$ или менее и еще более предпочтительно $\pm 0,1\%$ или менее от указанного значения, при условии, что такие вариации являются приемлемыми для осуществления настоящего изобретения. В качестве примера, в случаях использования термина "около" в сочетании с некоторым количеством суток, он включает указанное конкретное количество суток плюс или минус 1 сутки, например, выражение "около 6 суток" включает любое количество суток в пределах между 5 и 7. Следует понимать, что значение, к которому относится модификатор "около", само по себе также является явным образом и предпочтительно раскрываемым.

В контексте данного документа термин "биомаркер" относится к веществу, событию или характеристике, наличие, уровень, степень, тип и/или форма которых коррелируют с конкретным представляющим интерес биологическим событием или состоянием так, что их рассматривают как "маркер" этого события или состояния. Если приводить некоторые примеры, в некоторых вариантах реализации биомаркер может представлять собой или содержать маркер конкретного болезненного состояния или вероятности развития, появления или повторного появления конкретного заболевания, расстройства или патологического состояния. В некоторых вариантах реализации биомаркер может представлять собой или содержать маркер конкретного заболевания или терапевтического результата или их вероятности. Таким образом, в некоторых вариантах реализации биомаркер является предсказательным, в некоторых вариантах реализации биомаркер является прогностическим, в некоторых вариантах реализации биомаркер является диагностическим для представляющего интерес релевантного биологического явления или состояния. Биомаркер может представлять собой или содержать вещество любого химического класса и может представлять собой или содержать комбинацию веществ. Например, в некоторых вариантах реализации биомаркер может представлять собой или содержать нуклеиновую кислоту, полипептид, липид, углевод, небольшую молекулу, неорганический агент (например, металл или ион) или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации биомаркер представляет собой маркер клеточной поверхности. В некоторых вариантах реализации биомаркер является внутриклеточным. В некоторых вариантах реализации биомаркер выявляется за пределами клетки (например, секретируется или иным образом генерируется или присутствует за пределами клеток, например, в физиологической жидкости, такой как кровь, моча, слезы, слюна, цереброспинальная жидкость и т.д. В некоторых вариантах реализации биомаркер может представлять собой или содержать генетическую или эпигенетическую сигнатуру. В некоторых вариантах реализации биомаркер может представлять собой или содержать сигнатуру генов экспрессии.

В контексте данного документа термин "комбинированная терапия" относится к ситуациям, в которых субъекта одновременно подвергают действию двух или более терапевтических схем (например, двух или более терапевтических агентов, включая одно или более соединений, описанных в данном документе). Две или более терапевтические схемы можно применять одновременно или последовательно (например, все дозы первой схемы вводят до введения каких-либо доз второй схемы). В других вариантах

реализации такие соединения вводят согласно перекрывающимся схемам дозирования. "Применение" а комбинированной терапии может включать введение одного или более соединений субъекту, получающему другое(ие) соединение(ия) в комбинации. В целях ясности, комбинированная терапия не требует введения отдельных соединений вместе в одной композиции (или даже обязательно в одно время одним и тем же путем введения), хотя в некоторых вариантах реализации два или более соединений можно вводить вместе в комбинированной композиции или даже в комбинированном соединении (например, в виде части одного химического комплекса или ковалентного соединения).

Термин "эквивалент тиамин" относится к агенту, который обеспечивает или способен обеспечить биоэквивалентное количество тиамин. Такие эквиваленты тиамин включают пролекарственные препараты тиамин, а также производные тиамин, такие как тиаминпирофосфат (также известный как тиаминдифосфат) и тиаминтрифосфат. В некоторых вариантах реализации эквивалент тиамин представляет собой пищевую форму тиамин, такую, которая встречается в овощах или других источниках пищи.

В контексте данного документа термины "лечить" или "лечение" относятся к частичному или полному облегчению, ингибированию, замедлению начала, предотвращению, уменьшению интенсивности и/или ослаблению расстройства или патологического состояния, или одного или более симптомов расстройства или патологического состояния. В контексте данного документа термины "лечение" и "лечить" относятся к частичному или полному облегчению, ингибированию, замедлению начала, предотвращению, уменьшению интенсивности и/или ослаблению расстройства или патологического состояния или одного или более симптомов расстройства или патологического состояния, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации лечение можно применять после развития одного или более симптомов. В некоторых вариантах реализации термин "лечение" включает предотвращение или приостановку прогрессирования патологии или расстройства. В других вариантах реализации лечение можно применять в отсутствие симптомов. Например, лечение можно применять в отношении пациента с предрасположенностью до начала симптомов (например, с учетом анамнеза симптомов и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности). Лечение также можно продолжать после устранения симптомов, например, для предотвращения или замедления их рецидива. Таким образом, в некоторых вариантах реализации термин "лечение" включает предотвращение рецидива или повторного появления заболевания или расстройства.

В контексте данного документа выражение "единичная дозированная форма" относится к физически дискретной единице состава по изобретению, подходящей для субъекта, подлежащего лечению. Однако следует понимать, что общее суточное применение композиций по настоящему изобретению устанавливается лечащим врачом по результатам тщательной медицинской оценки. Конкретный эффективный уровень дозы для любого отдельного субъекта или организма зависит от различных факторов, включая заболевание, лечение которого проводится, а также степень тяжести заболевания; активность конкретного применяемого активного средства; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион субъекта; время введения, скорость выведения конкретно применяемого активного средства; продолжительность лечения; лекарственные средства и/или дополнительные виды терапии, применяемые в комбинации или одновременно с конкретными применяемыми соединениями; а также подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Подробное описание некоторых вариантов реализации

Миелофиброз.

Ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием (MPN) миелофиброз (МФ) представляет собой тяжелое и опасное для жизни заболевание, которое может присутствовать как *de novo* или первичный миелофиброз (ПМФ) или развиваться из предшествующей истинной полицитемии (пост-ИП-МФ) или эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЭТ-МФ) (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press 2008). Это заболевание характеризуется клональной миелопролиферацией, неэффективным эритропоезом, стромальными изменениями костного мозга, гепатоспленическим экстрамедуллярным гемопоэзом и аномальной экспрессией цитокинов (Tefferi A, Pardanani A. JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms: rationale, current data and perspective. *Blood Rev.* 2011 Sep;25(5):229-37). У пациентов, как правило, присутствует спленомегалия, конституциональные симптомы, умеренная или тяжелая анемия, тромбоцитопения и лейкоцитоз.

Первичный миелофиброз входит в группу отрицательных по филадельфийской хромосоме (Ph1) MPN которая также включает истинную полицитемию (ИП) и эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) (Tefferi A. The recent advances in classic BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2007a;5:113-5). Почти все пациенты с ИП и около половины пациентов с ЭТ и ПМФ имеют мутацию JAK2, как правило, JAK2V617F. Другие мутации у пациентов с ПМФ включают CALR и MPL. Около 20% пациентов с ПМФ не имеют обнаруживаемых мутаций в JAK2, CALR или MPL, и называются трижды негативными (Levine RL, Wadleigh M, Coombs J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell.* 2005;7:387-97; Wernig G, Mercher T, Okabe R, Levine L, Lee BH, Gilliland GL.

Expression of JAK2V617F causes a polycythemia vera-like disease with associated myelofibrosis in a murine bone marrow transplant model. *Blood*. 2006;107:4274-81). Мутации в JAK2, CALR и MPL приводят к активации сигнального пути JAK/STAT, вызывая пролиферацию клеток и ингибируя гибель клеток. Последствием является клональная экспансия (Ilhe JN, Gilliland DG. JAK2: normal function and role in hematopoietic disorders. *Curr Opin Genet Dev*. 2007;17:8-14). По этой причине ингибитор JAK2, который может осуществлять понижающую регуляцию сигнального пути JAK/STAT, должен способствовать снижению пролиферации клеток. Истинная полицитемия (ИП) и эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) характеризуются повышенными уровнями красных кровяных клеток (RBC) и тромбоцитов. При этом у около 10% пораженных пациентов развивается фиброз костного мозга, морфологически неотличимый от ПМФ. Такие патологические состояния называются пост-ИП-МФ и пост-ЭТ-МФ (Campbell PJ, Green AR. Management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;201-8) и клинически называются MPN миелофиброзом. Пациенты с MPN-ассоциированным миелофиброзом имеют прогноз выживаемости, подобный прогнозу для ПМФ, и около 10% кумулятивный риск трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

Существует несколько прогностических систем оценки, прогнозирующих выживаемость пациентов с ПМФ. Международная прогностическая система оценки (IPSS, англ. "International Prognostic Scoring System") применяется для прогнозирования выживаемости при постановке диагноза, а Динамическая международная прогностическая система оценки (DIPSS, англ. "Dynamic International Prognostic Scoring System") применяется в любой момент на протяжении заболевания (Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009; Mar 26;113(13):2895-901; Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010 Mar 4; 115(9): 1703-8). К переменным, включенным в IPSS, относится возраст >65 лет, конституциональные симптомы, уровень гемоглобина <10 г/дл и количество лейкоцитов (WBC). К дополнительным современным прогностическим системам оценки относится Динамическая международная прогностическая система оценки плюс (DIPSS+, англ. "Dynamic International Prognostic Scoring System Plus") и системы оценки, включающие данные анализа мутаций. Существует сильная взаимосвязь между общей выживаемостью для пациентов с МФ и категорией риска по DIPSS для пациентов с низким, промежуточным риском 1, промежуточным риском 2 или высоким риском с медианной выживаемостью 15,4, 6,5, 2,9 и 1,3 года, соответственно (Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016 Dec;91(12):1262-1271).

Приблизительно 70% индивидов с МФ относятся к категориям промежуточного риска 2 или высокого риска (Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):392-7), представляющим наибольшую неудовлетворенную медицинскую потребность. Симптоматическое увеличение селезенки и печени, необходимость в переливании эритроцитов (RBC), кахексия и другие МФ-ассоциированные симптомы приводят к существенному снижению качества жизни у таких пациентов (Mesa RA, Camoriano JK, Geyer SM, Wu W, Kaufmann SH, Rivera CE, et al. A phase II trial of tipifarnib in myelofibrosis: primary, post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2007 Sep;21(9):1964-70).

Соединение I.

Синтез соединения I раскрыт в примере 90 патента США 7528143, выданного 5 мая 2009 г., содержание которого в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. Соединение I, также известное как федратиниб, представляет собой мощный и селективный ингибитор активности JAK2-киназы, который в клеточных анализах ингибирует сигнализацию JAK2, клеточную пролиферацию, обусловленную мутантным JAK2 или мутантным MPL, и индуцирует апоптоз в клетках, экспрессирующих конститутивно активный JAK2. Соединение I также ингибирует образование эритроидных колоний гемопозитических предшественников, выделенных от пациентов с миелопролиферативными новообразованиями (MPN).

Миелофиброз (МФ) представляет собой клональное заболевание, возникающее в результате мутаций в гемопозитических стволовых клетках CD34+, которые способствуют аномальной пролиферации и миелоидной дифференцировке (Mead AJ, 2017). Помимо JAK2V617F у пациентов с МФ было обнаружено несколько других мутаций в JAK2 и других генах, которые были связаны с прогнозом, прогрессированием ОМЛ и ответом на ингибитор JAK руксолитиниб (Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017 Feb 9;129(6):667-679, Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, Mannelli F, et al. DIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2018 Mar 23; Spiegel JY, McNamara C, Kennedy JA, Panzarella T, et al. Impact of genomic alterations on outcomes in myelofibrosis patients undergoing JAK1/2 inhibitor therapy. *Blood*. 2017 Sep 8; 1(20): 1729-1738; Newberry KJ, Patel K, Masarova L, Luthra R, et al. Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after raxolitinib discontinuation. *Blood*. 2017 Aug 31;130(9):1125-1131; Patel KP,

Newberry KJ, Luthra R, Jabbour E, et al. Correlation of mutation profile and response in patients with myelofibrosis treated with raxolitinib. *Blood*. 2015 Aug 6;126(6):790-7; Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005;7:387-97; Wernig G, Mercher T, Okabe R, Levine L, Lee BH, Gilliland GL. Expression of JAK2V617F causes a polycythemia vera-like disease with associated myelofibrosis in a murine bone marrow transplant model. *Blood*. 2006;107:4274-81; Mercher T, Wernig G, Moore SA, Levine RL, Gu TL, Frohling S, Cullen D, Polakiewicz RD, Bernard OA, Boggon TJ, Lee BH, Gilliland DG. JAK2T875N is a novel activating mutation that results in myeloproliferative disease with features of megakaryoblastic leukemia in a murine bone marrow transplantation model. *Blood*. 2006 Oct 15;108(8):2770-9; Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med*. 2007 Feb 1;356(5):459-68; Pardanani A, Tefferi A, Jamieson C, Gabrail NY, et al. A phase 2 randomized dose-ranging study of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503) in patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2015 Aug 7;5:e335).

Фосфорилированный STAT3 (pSTAT3) представляет собой нижележащий эффектор активированной JAK2. Отслеживание уровней pSTAT3 в циркулирующих клетках оказалось полезным биомаркером фармакодинамики (ФД) связывания федратиниб - JAK2 у пациентов с МФ (Pardanani A, Tefferi A, Jamieson C, Gabrail NY, et al. A phase 2 randomized dose-ranging study of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503) in patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2015 Aug 7;5:e335). Доклинические данные показывают, что федратиниб также способен ингибировать pSTAT5; и сообщалось, что базовые уровни pSTAT5 в клетках ОМЛ являются прогностическими в отношении ответа на федратиниб в моделях с ксенотрансплантатом ОМЛ (Chen WC, Yuan JS, Xing Y, Mitchell A, Mbong N, et al. An Integrated Analysis of Heterogeneous Drug Responses in Acute Myeloid Leukemia That Enables the Discovery of Predictive Biomarkers. *Cancer Res*. 2016 Mar 1;76(5): 1214-24). Аномальная экспрессия цитокинов и фиброз костного мозга являются характерными признаками МФ (Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017 Feb 9;129(6):667-679; Mondet J, Hussein K, Mossuz P. Circulating Cytokine Levels as Markers of Inflammation in Philadelphia Negative Myeloproliferative Neoplasms: Diagnostic and Prognostic Interest. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:670580). Сообщалось, что высокие уровни провоспалительных и фиброгенных цитокинов способствуют стромальным изменениям костного мозга (КМ), неэффективному эритропоэзу/экстрамедуллярному гемопоэзу и конституциональным симптомам при МФ (Mondet J, Hussein K, Mossuz P. Circulating Cytokine Levels as Markers of Inflammation in Philadelphia Negative Myeloproliferative Neoplasms: Diagnostic and Prognostic Interest. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015:670580; Tefferi A, Pardanani A. JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms: rationale, current data and perspective. *Blood Rev*. 2011 Sep;25(5):229-37). Было обнаружено, что федратиниб модулирует уровни циркулирующих цитокинов у пациентов с МФ, ранее не получавших лечение ингибиторами JAK (Pardanani A, Tefferi A, Jamieson C, Gabrail NY, et al. A phase 2 randomized dose-ranging study of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503) in patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2015 Aug 7;5:e335). Модуляция цитокинов коррелировала с устойчивым вирусным ответом (VBO) и улучшением конституциональных симптомов у таких пациентов (Pardanani A, Tefferi A, Jamieson C, Gabrail NY, et al. A phase 2 randomized dose-ranging study of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503) in patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2015 Aug 7;5:e335). Недавние исследования начинают раскрывать иммунную регуляторную роль для JAK2V617F, а также для ингибиторов JAK, таких как руксолитиниб. Например, было обнаружено, что JAK2V617F способствует уклонению миелоидных клеток MPN от иммунологического надзора за счет повышающей регуляции лиганда 1 белка запрограммированной гибели клеток (PD-L1) (Prestipino A, Emhardt AJ, Aumann K, O'Sullivan D, et al. Oncogenic JAK2V617F causes PD-L1 expression, mediating immune escape in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med*. 2018 Feb 21;10(429)), и сообщалось, что руксолитиниб модулирует экспрессию PD-L1 в этих клетках (Prestipino A, Emhardt AJ, Aumann K, O'Sullivan D, et al. Oncogenic JAK2V617F causes PD-L1 expression, mediating immune escape in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med*. 2018 Feb 21; 10(429)). При этом доклинические и клинические данные показывают, что руксолитиниб также является мощным иммунодепрессивным средством, которое может подавлять болезнь "трансплантат против хозяина" (БТПХ), снижать частоту и нарушать активацию T- и NK-клеток у пациентов с МФ (Betts BC, Bastian D, Iamsawat S, Nguyen H, et al. Targeting JAK2 reduces GVHD and xenograft rejection through regulation of T cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018 Feb 13;115(7): 1582-1587. Epub 2018; Schonberg K, Rudolph J, Vonnahme M, Parampalli et al. Cancer JAK Inhibition Impairs NK Cell Function in Myeloproliferative Neoplasms. *Res*. 2015 Jun 1;75(11):2187-99; Parampalli Yajnanarayana S, Stubig T, Cornez I, Alchalby H, et al. JAK1/2 inhibition impairs T cell function in vitro and in patients with myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol*. 2015 Jun;169(6):824-33). Доклинические позволяют предположить, что федратиниб способен модулировать экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках лимфомы (Hao Y, Chapuy B, Monti S, Sun HH, Rodig SJ, Shipp MA. Selective JAK2 inhibition specifically decreases Hodgkin lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma growth in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res*. 2014 May 15;20(10):2674-83), однако он не является мощным супрессором БТПХ и не способен нарушать развитие человеческих T-клеток в ксенотрансплантатных мышинных моделях (Betts BC, Veerapathran A, Pidala J, Yang H, et al. Targeting Aurora kinase A and

JAK2 prevents GVHD while maintaining Treg and antitumor CTL function. *Sci Transl Med.* 2017 Jan 11;9(372)). Избирательное действие федратиниба на JAK2 повышает возможность того, что федратиниб может иметь иммуномодулирующее действие без нарушения функции T- или NK-клеток у пациентов с МФ. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ предотвращения и/или уменьшения дефицита тиамин у пациента, получающего соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II). В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения пациента, включающий введение соединения I или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата (например соединения II) и отслеживание уровней тиамин у пациента.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения миелопролиферативного расстройства, включающий

- (i) введение нуждающемуся в этом пациенту ингибитора JAK1 и/или JAK2; и
- (ii) отслеживание уровней тиамин у пациента.

В некоторых таких вариантах реализации способ дополнительно включает корректировку уровней тиамин у пациента, если уровень тиамин ниже референсного стандарта (например, исходного уровня). В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK1 и/или JAK2 представляет собой соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II).

Соответственно, в некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения миелопролиферативного расстройства, включающий

- (i) введение пациенту, который нуждается в этом, соединения I или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата (например, соединение II); и
- (ii) отслеживание уровней тиамин у пациента;

причем уровни тиамин у пациента корректируют, если уровень тиамин ниже референсного стандарта. В некоторых вариантах реализации уровни тиамин у пациента оценивают, анализируя один или более биомаркеров дефицита тиамин. В некоторых вариантах реализации биомаркер дефицита тиамин представляет собой сывороточный уровень тиамин.

В некоторых вариантах реализации уровень биомаркера сравнивают с референсным стандартом. В некоторых вариантах реализации референсный стандарт представляет собой исходный уровень биомаркера (например, уровень биомаркера до введения соединения I или соединения II). В некоторых вариантах реализации референсный стандарт представляет собой уровень биомаркера, который считается соответствующим диапазону, обычно наблюдаемому в здоровой популяции (например, популяции, не пораженной целевым заболеванием или расстройством). В некоторых вариантах реализации референсный стандарт представляет собой уровень биомаркера, который считается соответствующим диапазону, обычно наблюдаемому в популяции, у которой было диагностировано целевое заболевание или расстройство. В некоторых вариантах реализации уровень биомаркера после введения соединения I или соединения II ниже, чем референсный стандарт (например, ниже, чем исходный уровень биомаркера). В некоторых вариантах реализации уровни тиамин у пациента корректируют, если уровни тиамин на около 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или более ниже референсного стандарта. В некоторых вариантах реализации референсный стандарт представляет собой исходный уровень тиамин у пациента до введения соединения I или соединения II. В некоторых вариантах реализации референсный стандарт представляет собой уровень тиамин, составляющий от около 74 нМ/л до около 222 нМ/л цельной крови.

В некоторых вариантах реализации у пациента существует риск развития энцефалопатии Вернике.

В некоторых вариантах реализации уровни тиамин у пациента корректируют путем введения пациенту тиамин или эквивалента тиамин.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения пациента, включающий

- (i) введение пациенту соединения I или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата (например, соединение II),
- (ii) анализ уровня тиамин у пациента, и
- (iii) введение пациенту тиамин или эквивалента тиамин, если уровень тиамин у пациента составляет менее или равен около 30 нМ/л цельной крови.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ уменьшения дефицита тиамин, включающий введение соединения I или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата (например, соединения II) пациенту, имеющему риск развития дефицита тиамин, причем пациент одновременно получает тиамин или эквивалент тиамин.

В некоторых таких вариантах реализации пациенту вводят около 100 мг тиамин в сутки. В некоторых вариантах реализации пациенту вводят эквивалент тиамин, достаточный, чтобы обеспечить около 100 мг тиамин в сутки. В некоторых вариантах реализации тиамин или эквивалент тиамин вводят перорально.

В некоторых вариантах реализации пациенту вводят эквивалент тиамин, который обеспечивает около 100 мг тиамин в сутки.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена комбинированная терапия, включающая (i) соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) и (ii) тиамин или эквивалент тиамина.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения миелофиброза, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту комбинированной терапии, включающей соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) и тиамин или эквивалент тиамина. В некоторых таких вариантах реализации тиамин вводят в количестве около 100 мг раз в сутки (QD). В некоторых вариантах реализации пациенту вводят эквивалент тиамина, достаточный, чтобы обеспечить около 100 мг тиамина в сутки. В некоторых вариантах реализации тиамин или эквивалент тиамина вводят перорально.

В некоторых таких вариантах реализации тиамин вводят в количестве около 500 мг тиамина TID.

В некоторых таких вариантах реализации пациенту вводят около 250 или около 500 мг тиамина QD. В некоторых вариантах реализации пациенту вводят эквивалент тиамина, достаточный, чтобы обеспечить около 250 мг или около 500 мг тиамина раз в сутки (QD). В некоторых вариантах реализации около 250 мг или около 500 мг тиамина вводят перорально. В некоторых вариантах реализации эквивалент тиамина вводят перорально.

В некоторых вариантах реализации эквивалент тиамина представляет собой тиаминпирофосфат.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают повышение уровня магния у пациента. В некоторых вариантах реализации уровень магния у пациента повышают путем введения добавки магния.

В некоторых вариантах реализации пациент имеет миелопролиферативное расстройство.

В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное расстройство представляет собой миелофиброз. В некоторых вариантах реализации миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз.

В некоторых вариантах реализации миелофиброз представляет собой вторичный миелофиброз. В некоторых вариантах реализации миелофиброз представляет собой миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии.

В некоторых вариантах реализации миелофиброз представляет собой миелофиброз после истинной полицитемии.

В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное расстройство представляет собой истинную полицитемию. В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное расстройство представляет собой эссенциальную тромбоцитемию. В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное расстройство представляет собой острый миелоидный лейкоз.

В некоторых вариантах реализации соединение I вводят в виде дигидрохлорида моногидрата (например соединения II).

В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) вводят пациенту в виде единичной дозированной формы. В некоторых вариантах реализации единичная дозированная форма соединения I или соединения II основана на массе свободного основания соединения. Например, доза 100 мг формы свободного основания соединения I соответствует около 117,30 мг соединения I в форме моногидрата дигидрохлорида (т.е. соединения II). В некоторых вариантах реализации единичная дозированная форма соединения I или соединения II составляет около 50 мг, около 100 мг, около 150 мг или около 200 мг на основании массы свободного основания соединения. В некоторых вариантах реализации единичная дозированная форма соединения I или соединения II составляет 100 мг на основании массы свободного основания соединения.

В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) вводят пациенту в виде пероральной дозированной формы. В некоторых таких вариантах реализации пероральная дозированная форма представляет собой капсулу. В некоторых вариантах указанная пероральная дозированная форма представляет собой таблетку.

В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) вводят один раз в сутки (p/c). В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) вводят пациенту в общей суточной дозе около 200 мг, около 300 мг или около 400 мг. В некоторых вариантах реализации соединение I или соединение II вводят пациенту в общей суточной дозе около 400 мг. В некоторых вариантах реализации соединение I или соединение II вводят пациенту в общей суточной дозе около 300 мг. В некоторых вариантах реализации соединение I или соединение II вводят пациенту в общей суточной дозе около 200 мг. В некоторых вариантах реализации общую суточную дозу соединения I или соединения II модифицируют вследствие нежелательного явления. В некоторых вариантах реализации общую суточную дозу соединения I или соединения II уменьшают. В некоторых вариантах реализации общую суточную дозу соединения I или соединения II уменьшают от около 400 мг до около 300 мг. В некоторых вариантах реализации общую суточную дозу соединения I или соединения II уменьшают до около 200 мг.

В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или

гидрат (например соединение II) вводят один раз в сутки в течение 28-суточного цикла. В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) вводят один раз в сутки в течение двух 28-суточных циклов. В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) вводят один раз в сутки в течение трех, четырех, пяти или более 28-суточных циклов. В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) вводят один раз в сутки в течение шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати или более 28-суточных циклов. В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) вводят один раз в сутки до того момента, когда симптомы заболевания более не подлежат определению. В некоторых вариантах реализации соединение I или соединение II вводят на протяжении жизни пациента. В некоторых вариантах реализации соединение I или соединение II вводят один раз в сутки в течение одного или более 28-суточных циклов с последующим перерывом в приеме доз. В контексте данного документа "перерыв приеме доз" означает период времени, в течение которого соединение I или соединение II не вводят пациенту. В некоторых вариантах реализации перерыв приеме доз составляет одни сутки, одну неделю или один 28-суточный цикл. В некоторых вариантах реализации соединения I или соединения II вводят один раз в сутки в течение одного или более 28-суточных циклов с последующим перерывом в приеме доз, а затем возобновляют введение соединения I или соединения II один раз в сутки с сохранением уровня дозы, применяемого до перерыва в приеме доз. В некоторых вариантах реализации соединения I или соединения II вводят один раз в сутки в течение одного или более 28-суточных циклов с последующим перерывом в приеме доз, а затем возобновляют введение соединения I или соединения II один раз в сутки с уровнем дозы, на 100 мг меньшим, чем доза соединения I или соединения II, применяемая до перерыва в приеме доз. В некоторых вариантах реализации общую суточную дозу соединения I или соединения II титруют в сторону увеличения на 100 мг после предшествующего уменьшения дозы.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение соединения I или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата (например соединения II) один раз в сутки в течение двух или более 28-суточных циклов. В некоторых таких вариантах реализации уровни тиамин у пациента оценивают в начале 2-го 28-суточного цикла.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение пациенту соединения I или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата (например соединения II) один раз в сутки в течение двух или более 28-суточных циклов, причем уровни тиамин у пациента оценивают в начале каждого 28-суточного цикла. В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение пациенту соединения I или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата (например соединения II) один раз в сутки в течение двух или более 28-суточных циклов, причем уровни тиамин у пациента оценивают в конце каждого 28-суточного цикла. В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение пациенту соединения I или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата (например соединения II) один раз в сутки в течение двух или более 28-суточных циклов, причем уровни тиамин у пациента оценивают в начале 2-го 28-суточного цикла и в начале 3-го 28-суточного цикла. В некоторых таких вариантах реализации уровни тиамин у пациента оценивают после этого каждый 3-ий 28-суточный цикл. Например, если пациент получает лечение в течение двенадцати 28-суточных циклов, уровни тиамин оценивают на 1 сутки (± 3 суток) каждого из 2-го цикла, 3-го цикла, 6-го цикла, 9-го цикла и 12-го цикла. В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение пациенту соединения I или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата (например соединения II) один раз в сутки в течение шести или более 28-суточных циклов, причем уровни тиамин у пациента оценивают в начале каждого из 1-го цикла, 2-го цикла, 3-го цикла, 4-го цикла, 5-го цикла и 6-го цикла.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение пациенту тиамин или эквивалента тиамин, если уровни тиамин у пациента ниже нормы (например, 74-222 нМ/л цельной крови), но больше или равны 30 нМ/л цельной крови. В некоторых таких вариантах реализации тиамин или эквивалент тиамин вводят перорально. В некоторых вариантах реализации тиамин вводят пациенту в дозе около 100 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации пациенту вводят эквивалент тиамин, достаточный, чтобы обеспечить около 100 мг тиамин в сутки.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение тиамин или эквивалента тиамин, если уровни тиамин у пациента составляют ≤ 30 нМ/л цельной крови. В некоторых таких вариантах реализации тиамин вводят пациенту в соответствии со следующим графиком: (i) около 500 мг три раза в сутки (TID) в течение 2 или 3 суток, (ii) от около 250 мг до около 500 мг раз в сутки (QD) в течение 3-5 суток и (iii) около 100 мг раз в сутки (QD) в течение по меньшей мере 90 суток.

В некоторых вариантах реализации пациенту, уровни тиамин у которого составляют ≤ 30 нМ/л цельной крови, вводят эквивалент тиамин, достаточный, чтобы обеспечить количество тиамин в соответствии со следующим графиком:

- (i) около 500 мг три раза в сутки (TID) в течение 2 или 3 суток, (ii) от около 250 мг до около 500 мг

раз в сутки (QD) в течение 3-5 суток и (iii) около 100 мг раз в сутки (QD) в течение по меньшей мере 90 суток.

В некоторых вариантах реализации тиамин или эквивалент тиамин вводят внутривенно. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают отслеживание уровня магния у пациента. В некоторых таких вариантах реализации предложенные способы включают повышение уровня магния у пациента.

В некоторых вариантах реализации пациент имеет миелопролиферативное расстройство или патологическое состояние. В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное расстройство или патологическое состояние выбрано из первичного миелофиброза, вторичного миелофиброза, истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, пост-истинной полицитемии и пост-эссенциальной тромбоцитемии. В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное расстройство представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). В некоторых вариантах реализации первичный миелофиброз представляет собой миелофиброз промежуточного или высокого риска по Динамической международной прогностической системе оценки (DIPSS). В некоторых вариантах реализации указанный способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту композиции в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения пациента, включающий

(i) введение соединения I или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата (например соединение II), и

(ii) проведение оценки когнитивных способностей.

В некоторых вариантах реализации оценка когнитивных способностей происходит во время 2-го 28-суточного цикла. В некоторых вариантах реализации оценка когнитивных способностей происходит во время 3-го 28-суточного цикла. В некоторых вариантах реализации оценка когнитивных способностей происходит во время по меньшей мере каждого 3-го 28-суточного цикла. В некоторых вариантах реализации оценка когнитивных способностей включает применение краткой шкалы оценки психического статуса. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает анализ уровня тиамин у пациента.

Примеры

Краткое содержание протокола. Многоцентровое простое открытое исследование эффективности и безопасности федратиниба у субъектов, которые ранее получали лечение руксолитинибом с первичным миелофиброзом (ПМФ) промежуточного или высокого риска по шкале DIPSS (Динамическая международная система оценки прогноза), миелофиброзом после истинной полицитемии (пост-ИП МФ) или миелофиброзом после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЭТ МФ).

Цели. Первичная цель исследования заключается в оценке процентной доли субъектов с по меньшей мере 35% уменьшением объема селезенки при приеме федратиниба. Вторичными целями исследования являются:

оценка безопасности федратиниба;

оценка уменьшения размера селезенки при пальпации;

оценка (МФ)-ассоциированных симптомов миелофиброза, определяемых по форме оценки симптомов миелофиброза (MFSAF);

оценка продолжительности ответа со стороны селезенки по данным МРТ (магнито-резонансной томографии)/КТ (компьютерной томографии) и при пальпации;

оценка продолжительности ответа в отношении симптомов;

оценка эффективности стратегии снижения рисков возникновения желудочно-кишечных явлений (ЖК);

оценка стратегии снижения риска развития энцефалопатии Вернике (ЭВ).

Поисковыми целями исследования являются:

оценка общей выживаемости (ОВ);

оценка влияния исследуемого лечения на выбранные связанные с лечением симптомы с точки зрения субъекта (диарея, тошнота, рвота, головокружение, головная боль), оцениваемые по версии результатов лечения по оценке пациента по стандартным терминологическим критериям нежелательных явлений (PRO-CTCAE);

изучение прогностических маркеров (например, генных мутаций, цитогенных характеристик) на исходном уровне в связи с параметрами эффективности;

изучение биомаркеров, связанных с механизмами действия федратиниба (например, циркулирующих цитокинов).

Исследуемая популяция. Исследование будет включать приблизительно 110 субъектов с первичным миелофиброзом (ПМФ) промежуточного или высокого риска, миелофиброзом после истинной полицитемии (пост-ИП МФ) или миелофиброзом после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЭТ МФ). Всех субъектов, прекративших предписанную протоколом терапию по любой причине, будут наблюдать для оценки выживаемости, последующей терапии и прогрессирования миелофиброза до острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) каждые 3 месяца до летального исхода или до 12 месяцев после окончания лечения

(ОЛ), недоступности для последующего наблюдения, отзыва согласия для дополнительного сбора данных или закрытия исследования, в зависимости от того, что наступит раньше.

Дизайн исследования. Исследование будет состоять из следующих 3 фаз:

28-суточный скрининговый период;

период лечения федратинибом, включая 30-суточное последующее наблюдение после визита для получения последней дозы;

12-месячный период последующего наблюдения.

Продолжительность исследования. Ожидаемая продолжительность исследования составляет приблизительно 4 лет, которые включают приблизительно 18 месяцев для полного включения и 24 месяцев для лечения и последующего наблюдения.

Окончание исследования определяется как дата последнего визита последнего субъекта с целью завершения последующего наблюдения для оценки выживаемости или дата получения последних данных от последнего субъекта, которые необходимы для первичного, вторичного и/или поискового анализа, как предписано протоколом, в зависимости от того, какая дата является более поздней.

Период скрининга. Все включенные субъекты будут проходить процедуры скрининга в течение периода скрининга, который должен быть завершен в течение 28 суток до начала исследуемого лечения. Это послужит для определения допуска субъекта к участию на основе всех критериев включения и исключения, определенных в протоколе. Для субъектов, которые получают руксолитиниб в течение периода скрининга или у которых во время скрининга были обнаружены потенциально обратимые отклонения лабораторных показателей от нормы (или другие критерии, исключающие участие субъекта), период скрининга может быть продлен до 35 суток (дополнительные 7 суток).

Период лечения. После подтверждения допуска к участию субъекты будут включены и будут получать лечение федратинибом в дозе 400 мг один раз в сутки перорально без перерывов. Федратиниб вводят в форме моногидрата дигидрохлорида (т.е. соединения II). Циклы определяются в административных целях как 4-недельные периоды (28 суток). Если не указано иное, окно визита составляет ± 3 суток за исключением процедур МРТ/КТ-сканирования, которые имеют окно визита ± 7 суток. В течение первых 3 циклов визиты в центр будут осуществлять на 1 сутки и 15 суток, а после этого - на 1 сутки для последующих циклов. На 8 сутки 1 цикла центр свяжется с субъектом по телефону, чтобы оценить возможное появление и обсудить варианты контроля тошноты, рвоты и диареи. Субъекты могут продолжать лечение федратинибом до достижения неприемлемой токсичности, отсутствия терапевтического эффекта или отзыва согласия. Во время исследования всех субъектов будут контролировать на предмет нежелательных явлений. Всех субъектов, прекративших терапию по протоколу по любой причине, будут наблюдать в течение 30 суток после приема последней дозы федратиниба.

Федратиниб вводится самостоятельно один раз в сутки без перерывов на амбулаторной основе, предпочтительно с едой вечером во время ужина, в одинаковое время каждый день. В случае пропуска дозы следующую дозу следует принять на следующие сутки в то же время суток, что и ранее до пропуска дозы.

В течение первых 3 циклов визиты в центр будут осуществлять на 1 сутки и 15 суток, а после этого - на 1 сутки для последующих циклов. На 8 сутки 1 цикла центр свяжется с субъектом по телефону, чтобы оценить возможное появление и обсудить варианты контроля тошноты, рвоты и диареи.

Субъекты могут продолжать лечение федратинибом до достижения неприемлемой токсичности, отсутствия терапевтического эффекта, прогрессирования заболевания или до отзыва согласия.

Во время исследования всех субъектов будут контролировать на предмет нежелательных явлений.

Всех субъектов, прекративших терапию по протоколу по любой причине, будут наблюдать по меньшей мере в течение 30 суток после приема последней дозы федратиниба.

Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с приемом федратиниба, являются гематологические и желудочно-кишечные явления. Гематологические нежелательные явления, связанные с ингибиторами JAK, зависят от дозы и механизма, а их контроль осуществляют посредством снижения дозы, прерывания приема дозы и трансфузий.

Доза федратиниба в этом исследовании составляет 400 мг/сутки. Если субъект испытывает лекарственную токсичность, указанную в таблице "Схема изменения доз" (табл. 1), дозирование следует прервать, а дозу может быть необходимо модифицировать.

Если субъект не переносит терапию федратинибом после 2 снижений уровня дозы по сравнению с начальной дозой, его/ее следует исключить из исследуемого лечения. Если токсичность не будет устранена в течение периода, указанного в таблице схемы изменения дозы (табл. 1), субъектов следует исключить из исследуемого лечения. В некоторых случаях возможно повторное повышение доз, как определено в таблице "Схема изменения доз" (табл. 1). Суточная доза федратиниба не может превышать 400 мг/сутки.

Субъекты могут продолжать лечение федратинибом до достижения неприемлемой токсичности, отсутствия терапевтического эффекта или до момента, когда субъект прекращает соблюдать схему лечения или отзыва согласия.

Схема модификации дозы.

Для сведения токсичности лекарственного средства к минимуму для отдельных субъектов можно применять гибкий режим модификации дозы с возможными суточными дозами 200 мг, 300 мг или 400 мг. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с приемом федратиниба, являются гематологические и желудочно-кишечные явления. Гематологические нежелательные явления, связанные с ингибиторами JAK, зависят от дозы и механизма, а их контроль осуществляют посредством снижения дозы, прерывания приема дозы и трансфузий.

Если субъект испытывает токсичность лекарственного средства, как указано ниже в таблице 1, дозирование необходимо прервать; в некоторых случаях (т.е., когда это не является отклонением функциональной печеночной пробы (ФПП)) дозу можно титровать посредством снижения на 100 мг/сутки во время исследования, в зависимости от решения исследователя, до минимальной дозы 200 мг/сутки. Для субъектов с тяжелым нарушением функции почек и одновременным введением сильных или умеренных ингибиторов СУР3А4 дозу федратиниба корректируют.

Если субъект не переносит терапию федратинибом после 2 снижений уровня дозы по сравнению с начальной дозой, его/ее следует исключить из исследуемого лечения. Если токсичность не будет устранена в течение периода, указанного в табл. 1, субъектов следует исключить из исследуемого лечения. Повторное повышение доз возможно в некоторых случаях. Суточная доза федратиниба не может превышать 400 мг/сутки (с учетом массы свободного основания).

Таблица 1

Схема модификации дозы

Нежелательное явление	Контроль федратиниба	Восстановление	Доза федратиниба после восстановления
Гематологическое			
Тромбоцитопения 4 степени или 3 степени с обширным кровотечением	Приостановить прием федратиниба до 28 суток	Тромбоцитопения \leq 3 степени без кровотечения	Снижение дозы на 1 уровень дозы: снижение на 100 мг/сутки
Нейтропения 4 степени	Приостановить прием федратиниба до 28 суток	Нейтропения \leq 2 степени	Снижение дозы на 1 уровень дозы: снижение на 100 мг/сутки
Гематологическая токсичность 4 степени со снижением дозы в последующем цикле	-	Токсичность устраняется в течение по меньшей мере 1 цикла	Возможно последующее повышение дозы до 1 уровня дозы (100 мг в сутки) за цикл на усмотрение исследователя
Рецидив гематологической токсичности 4 степени	-	-	Последующее титрование дозы в сторону увеличения не допускается Прекращение приема федратиниба на усмотрение исследователя
Негематологическое			

Нежелательное явление	Контроль федратиниба	Восстановление	Доза федратиниба после восстановления
Связанная с лекарственными препаратами негематологическая токсичность 4 степени или неконтролируемая токсичность 3 степени со снижением дозы в последующем цикле	-	-	Последующее титрование дозы в сторону увеличения не допускается Прекращение приема федратиниба на усмотрение исследователя
Печеночное (отклонения ФПП)			
АСТ, или АЛТ, или общий билирубин ≥ 3 степени	Приостановить прием федратиниба Еженедельное отслеживание ФПП, до устранения проблемы После возобновления приема федратиниба отслеживание ФПП каждые 2 недели в течение 3 последующих циклов как минимум	Степень ≤ 1	Приостановить прием федратиниба ≤ 14 суток: Снижение дозы на 1 уровень дозы: снижение на 100 мг сутки Последующее титрование дозы в сторону увеличения не допускается Приостановить прием федратиниба > 14 суток (НЯ не возвращалось до степени ≤ 1): прием федратиниба окончательно прекратить 4 степень при отсутствии очевидной причины: окончательно прекратить прием федратиниба
Рецидив отклонения ФПП (т. е. токсичность ≥ 3 степени) после снижения дозы	Окончательное прекратить прием федратиниба	-	-
Желудочно-кишечное			
Тошнота, рвота, диарея или запор 2 степени, которые не поддаются	Приостановить прием федратиниба до 14 суток	Токсичность снижена до степени ≤ 1	Рассмотреть возможность возобновления приема дозы на том же уровне после

Нежелательное явление	Контроль федратиниба	Восстановление	Доза федратиниба после восстановления
адекватным терапевтическим или поддерживающим мерам в течение 48 часов			устранения нежелательного явления
Тошнота, рвота, диарея или запор ≥ 3 степени или их повторное возникновение 2 степени, которые не поддаются адекватным терапевтическим или поддерживающим мерам в течение 48 часов	Приостановить прием федратиниба до 14 суток	Токсичность снижена до степени ≤ 1	Рассмотреть возможность снижения уровня одной дозы после устранения нежелательного явления
Другие нежелательные явления, не описанные выше			
Степени ≥ 3 или повторное возникновение явления 2 степени, которое не поддается адекватным терапевтическим или поддерживающим мерам в течение 48 часов	Приостановить прием федратиниба до 14 суток	Токсичность снижена до степени ≤ 1	Рассмотреть возможность снижения уровня одной дозы после устранения нежелательного явления
Негематологическая токсичность, не связанная с желудочно-кишечной токсичностью ≥ 3 степени или периферическая нейропатия ≥ 2 степени	Приостановить прием федратиниба до 14 суток	Токсичность снижена до степени ≤ 1	Снижение дозы на 1 уровень дозы: снижение на 100 мг сутки

Корректировка дозы при одновременном применении с сильными и умеренными ингибиторами СYP3A4.

Одновременный прием федратиниба с сильными или умеренными ингибиторами СYP3A4 может увеличить воздействие федратиниба. Повышенное воздействие федратиниба может повысить риск связанных с воздействием НЯ и требует особого внимания.

Для субъектов с одновременным введением сильного ингибитора СYP3A4 рекомендуется снижение начальной дозы федратиниба с 400 мг до 200 мг. В случае, если во время лечения федратинибом требуется введение сильного ингибитора СYP3A4, следует рассмотреть возможность снижения дозы на 2 уровня (например, с 300 мг до 100 мг). Сильные ингибиторы СYP3A4 включают без ограничения боцепревир, кобицистат, кониваптан, данопревир и ритонавир, элвитегравир и ритонавир, грейпфрутовый сок, индинавир и ритонавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир и ритонавир, паритапревир и ритонавир и (омбитасвир и/или дасабувир), позаконазол, ритонавир, саквинавир и ритонавир, телапревир, тилранавир и ритонавир, тролеандомицин и вориконозол.

Для субъектов с одновременным введением умеренного ингибитора СYP3A4 рекомендуется снижение относительно начальной дозы федратиниба с 400 мг до 300 мг. В случае, если во время лечения

федратинибом требуется введение умеренного ингибитора СУР3А4, следует рассмотреть возможность снижения дозы на 1 уровень (например, с 300 мг до 200 мг). Умеренные ингибиторы СУР3А4 включают без ограничения апрепитант, циметидин, ципрофлоксацин, клотримазол, кризотиниб, циклоспорин, дронадарон, эритромицин, флуконазол, флувоксамин, иматиниб, тофизолам и верапамил.

Если необходимо снизить дозу федратиниба ниже 100 мг в сутки на основании любых НЯ, связанных с федратинибом, вследствие потенциально повышенной концентрации федратиниба в плазме, следует рассмотреть возможность снижения средней суточной дозы посредством введения, например, 100 мг федратиниба через сутки, что эквивалентно средней суточной дозе 50 мг.

Если после снижения дозы федратиниба НЯ сохраняются, следует рассмотреть возможность прерывания приема федратиниба или сильных ингибиторов СУР3А4 с учетом общего отношения польза/риск для пациента.

В случаях, если одновременный прием с ингибитором СУР3А4 прекращают, дозу федратиниба следует соответственно повторно увеличить.

Корректировка дозы при почечной недостаточности. Для пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести корректировка дозы не рекомендуется. Для субъектов, у которых во время исследования развивается тяжелая почечная недостаточность, дозу федратиниба следует скорректировать на один уровень (например, с 400 мг до 300 мг один раз в сутки [p/c]). Субъекту, принимающему плановую дозу 200 мг 1 раз в сутки, разрешается снизить дозу до 100 мг.

Контроль потенциальной энцефалопатии Вернике (ЭВ).

Потенциальный случай ЭВ представляет собой неотложное состояние. Скрининг в отношении ЭВ и контроль потенциальных случаев ЭВ во время лечения федратинибом будут осуществлять в соответствии со следующими этапами:

клиническая оценка и оценка когнитивных способностей. Промежуточный анамнез: в том числе анализ анамнеза субъекта на предмет спутанности сознания, проблем с памятью, проблем со зрением (например, двоения в глазах), а также плохого питания, признаков и симптомов мальабсорбции и употребления алкоголя;

физикальный осмотр: в том числе оценка аномальных движений глаз, аномалий мозжечка и массы тела (потеря массы по сравнению с предыдущим обследованием или анамнезом пациента) во время скрининга и на 1 сутки каждого цикла лечения, в конце лечения (КЛ) и во время контрольного визита через 30 суток;

краткая шкала оценки психического состояния (MMSE): для объективной оценки признаков/симптомов энцефалопатии во время скрининга, на 1 сутки циклов 2 и 3 и каждый третий цикл после этого во время ОЛ и, чаще, по клиническим показаниям.

Контроль потенциальной ЭВ. В случае признаков или симптомов, которые могут указывать на ЭВ:

приостановить прием федратиниба до исключения ЭВ;

получить образец для определения уровня тиаминина;

эмпирически начать прием тиаминина;

сообщать о явлениях спонсору как о НЯОИ;

получить консультацию невролога;

провести МРТ головного мозга;

при подтверждении ЭВ следует полностью прекратить прием федратиниба.

Отслеживание и корректировка уровня тиаминина. Уровни тиаминина (для цельной крови) следует отслеживать и назначать всем субъектам с уровнем тиаминина ниже нормального диапазона добавку тиаминина.

Уровни тиаминина оценивают при скрининге и их необходимо корректировать и повторно исследовать перед началом лечения федратинибом.

В ходе лечения федратинибом уровни тиаминина оценивают в начале циклов 2, 3 и каждого третьего цикла после этого по клиническим показаниям:

если субъект принимает добавку тиаминина, уровень тиаминина необходимо оценивать натощак в отношении добавки тиаминина и тиаминина, вводимого после забора крови:

если результат уровня тиаминина ниже нормы, центр как можно скорее свяжется с субъектом для начала приема добавки тиаминина.

В случае уровней тиаминина ниже нормального диапазона, но ≥ 30 нМ/л без признаков или симптомов ЭВ:

необходимо начать прием 100 мг добавки тиаминина перорально;

если результаты были получены местной лабораторией, следует сообщить спонсору о явлении как о нежелательном явлении, представляющем особый интерес (НЯОИ).

В случае уровня тиаминина < 30 нМ/л с признаками или симптомами ЭВ:

немедленно начать лечение тиаминином (предпочтительно внутривенно (в/в)) в терапевтических дозах (например, 500 мг внутривенно вводят в течение 30 минут 3 раза в сутки в течение 2-3 суток или, в альтернативном варианте, внутримышечно (в/м) в эквивалентных дозах в соответствии с местными стандартами лечения);

сообщить спонсору о явлении как о нежелательном явлении, представляющем особый интерес

(НЯОИ);

после этого следует вводить от 250 до 500 мг тиамин в/в посредством инфузии один раз в сутки в течение 3-5 суток или, в альтернативном варианте, в/м в эквивалентных дозах в соответствии с местными стандартами лечения;

и потом продолжить с пероральной суточной дозой 100 мг тиамин в течение по меньшей мере 90 суток;

прием федратиниба необходимо приостановить до тех пор, пока уровень тиамин не вернется в нормальный диапазон.

Добавку тиамин следует вводить в составе, содержащем только тиамин.

Если уровни тиамин низкие, необходимо убедиться, что уровни магния в норме или скорректировать их, если они низкие.

* Нежелательное явление, представляющее особый интерес (НЯОИ), представляет собой научный и медицинский интерес, связанный с пониманием исследуемого продукта, и может потребовать тщательного наблюдения и быстрой связи исследователя со спонсором.

Следующие явления считаются нежелательными явлениями, представляющим особый интерес (НЯОИ):

энцефалопатия Вернике (ЭВ) или предполагаемые случаи ЭВ, связанные с уровнями тиамин ниже нормального диапазона;

уровни тиамин ниже нормального диапазона с признаками или симптомами ЭВ или без них;

новое злокачественное образование после начала исследуемого лечения;

прогрессирование миелофиброза до острого миелоидного лейкоза (ОМЛ);

сердечная недостаточность или кардиомегалия;

гиперлипаземия 3 и 4 степени или гиперамилаземия 3 и 4 степени по критериям СТСАЕ, версия 5.0, или явления панкреатита;

повышение аланинтрансаминазы (АЛТ), аспартаттрансаминазы (АСТ) или общего билирубина, или явления гепатотоксичности 3 или 4 степени.

Контроль тошноты и рвоты. Контроль тошноты и рвоты во время лечения федратинибом будут осуществлять в соответствии со следующими этапами:

перед началом лечения субъектам будут предоставлены инструкции по контролю (в том числе, когда следует связываться с центром исследования).

Чтобы смягчить явления тошноты и рвоты рекомендуется принимать федратиниб с едой во время ужина.

Настоятельно рекомендуется применять профилактическое средство против тошноты/рвоты в соответствии с местной практикой в течение первых 8 недель лечения (например, ондансетрон). Если при тошноте и рвоте применяют дименгидринат или другие антагонисты мускариновых рецепторов, вводить эти средства вечером для сведения сонливости и других потенциальных неврологических побочных эффектов к минимуму.

Приостановить прием/уменьшить дозу федратиниба в соответствии с табл. 1.

При тошноте или рвоте 3 степени или выше или при сохранении явлений может быть показана госпитализация.

В случае лекарств, которые вводят для профилактики тошноты и рвоты, если в течение первых 8 недель лечения федратинибом не возникает клинически значимой тошноты и рвоты, рассмотреть возможность отказа субъекта от этих лекарственных средств.

Контроль диареи. Контроль диареи во время лечения федратинибом будут осуществлять в соответствии со следующими этапами:

субъекты должны иметь дома лоперамид и до начала лечения им должны быть предоставлены инструкции по контролю диареи (в том числе, когда следует связываться с центром исследования).

Лоперамид не следует назначать в качестве профилактики, если у пациента нет диареи.

При появлении диареи лечить лоперамидом в соответствии с местной практикой. Рассмотреть возможность начала приема лоперамида с нагрузочной дозы 4 мг, а потом по 2 мг после каждого диарейного опорожнения кишечника, не превышая дозу 16 мг/24 часа.

Изменения диеты, в том числе адекватное потребление жидкости, отказ от продуктов, содержащих лактозу, и алкоголя, небольшие приемы пищи с рисом, бананами, хлебом и т.д.

Приостановить прием/уменьшить дозу федратиниба в соответствии с табл. 1.

При постоянной диарее 3 степени или выше может быть показана госпитализация.

Контроль тошноты, рвоты и диареи будут оценивать во время визита субъекта на 1 сутки каждого последующего 28-суточного цикла, на 15 сутки первых трех циклов и посредством обязательного телефонного разговора на 8 сутки первого цикла.

Обзор ключевых оценок эффективности.

Если не указано иное, анализ ответа в отношении объема селезенки будут проводить на популяции с возможностью оценки эффективности, анализ ответа в отношении симптомов миелофиброза будут проводить на популяции MFSAF, а анализ ответа в отношении размера селезенки будут проводить на

популяции безопасности.

Частота ответа в отношении объема селезенки (ЧО) по данным МРТ/КТ. Частоту ответа в отношении уменьшения объема селезенки определяют как долю субъектов, которые имеют $\geq 35\%$ уменьшение объема селезенки в конце цикла 6 по сравнению с исходным уровнем. Будут предоставлены данные по частоте ответа и 95% доверительный интервал. Кроме того, будет представлен описательный анализ обобщенных данных по измерениям объема селезенки и процентному изменению по сравнению с исходным уровнем. Субъекты с отсутствующими данными МРТ/КТ по объему селезенки в конце цикла 6, включая тех, которые соответствуют критериям прогрессирования спленомегалии до конца цикла 6, будут считаться не отвечающими на лечение.

Анализ чувствительности будут проводить для частоты ответов субъектов, которые имеют $\geq 25\%$ уменьшение объема селезенки в конце цикла 6 по сравнению с исходным уровнем. Частота ответа со стороны селезенки при пальпации (ЧОП). Частота ответа со стороны селезенки при пальпации - это доля субъектов с ответом со стороны селезенки согласно IWG-MRT 2013 в конце цикла 6 по сравнению с исходным уровнем. Данный показатель будет рассчитываться для субъектов с увеличенной селезенкой (≥ 5 см ниже ЛРК) на исходном уровне. Субъекты с отсутствующими данными по оценке размера селезенки в конце цикла 6, включая тех, которые соответствуют критериям прогрессирования спленомегалии до конца цикла 6, будут считаться не отвечающими на лечение. Будут предоставлены данные по частоте ответа и 95% доверительный интервал.

Частота ответа в отношении симптомов (ЧОС). Частота ответа в отношении симптомов (ЧОС) определяется как доля субъектов со снижением общей оценки симптомов (TSS) на $\geq 50\%$ относительно исходного уровня до конца цикла 6, измеренной по шкале MFSAF, версия 4.0. Будут предоставлены данные по ЧОС и 95% доверительный интервал. Оценку TSS будут определять как сумму оценок каждого из 7 симптомов (Gwaltney C, Paty J, Kwitkowski VE, Mesa RA, Dueck AC, Papadopoulos EJ, et al. Development of a harmonized patient-reported outcome questionnaire to assess myelofibrosis symptoms in clinical trials. *Leuk Res.* 2017 Aug;59:26-31). Чтобы сделать возможным не прямое сравнение с предыдущими исследованиями МФ, также будет получена модифицированная TSS (Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, Deininger MW, Shields AL, et al. Effect of raxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2013 Apr 1;31(10):1285-92) из 6 рассматриваемых симптомов (ночная потливость, зуд, неприятные ощущения в животе, чувство быстрого насыщения, боль в левом подреберье, боль в костях или мышцах), а также будет проведен анализ ЧОС. В каждый момент времени будет рассчитана TSS (на основании 7 симптомов) и модифицированная TSS. Описательная сводная статистика (размер, среднее значение, стандартное отклонение, медиана, диапазон) будет предоставлена для оценок на исходном уровне, оценок после исходного уровня и изменения по сравнению с исходным уровнем для TSS, модифицированной TSS и оценок симптомов.

Субъекты без TSS >0 на исходном уровне будут считаться не поддающимися оценке (по причине отсутствия возможности для уменьшения симптомов) для анализа ЧОС. Субъекты с отсутствующим показателем TSS в конце цикла 6 или у которых заболевание прогрессировало до конца цикла 6, будут считаться не отвечающими на лечение.

Продолжительность ответа в отношении объема селезенки по данным МРТ/КТ (ПО). Продолжительность ответа в отношении объема селезенки (ПО) по данным МРТ/КТ определяется как время от первого задокументированного ответа со стороны селезенки (т.е. уменьшения объема селезенки на $>35\%$) до первого задокументированного уменьшения объема селезенки на $<35\%$. В случае отсутствия явления (т.е. последующего уменьшения объема селезенки на $<35\%$ до проведения анализа) показатель ПО будет подвергнут цензурированию на дату последней действительной оценки, выполненной до даты проведения анализа.

Продолжительность ответа в отношении объема селезенки по данным МРТ/КТ-сканирования будет проанализирована с использованием метода Каплана - Мейера. Будут представлены оценки К-М 25-го, 50-го и 75-го перцентилей и 95% доверительный интервал медианы. Будут построены К-М-кривые. Продолжительность ответа со стороны селезенки при пальпации (ПОП). Продолжительность ответа со стороны селезенки при пальпации (ПОП) определяется как время от первого задокументированного пальпируемого ответа согласно IWG-MRT 2013 до времени первого задокументированного снижения ответа согласно IWG-MRT 2013. Продолжительность ответа со стороны селезенки при пальпации согласно критериям IWG-MRT 2013 будет рассчитана для субъектов, которые имели увеличенную селезенку на исходном уровне (≥ 5 см ниже ЛРК) и, у которых наблюдается ответ со стороны селезенки при пальпации. В случае отсутствия явления (т.е. отсутствия снижения ответа со стороны селезенки при пальпации) до проведения анализа показатель ПОП будет подвергнут цензурированию на дату последней действительной оценки, выполненной до даты проведения анализа.

Продолжительность ответа в отношении симптомов (ПОС). Продолжительность ответа в отношении симптомов определяется как время от первого задокументированного ответа по TSS (т.е. снижения TSS $\geq 50\%$) по определению по шкале MFSAF, версия 4.0, до первого задокументированного снижения

TSS <50%. В случае отсутствия снижения TSS <50% до проведения анализа показатель ПОС будет подвергнут цензурированию на дату последней действительной оценки, выполненной до даты проведения анализа. Показатель ПОС будет проанализирован с использованием метода К-М. Будут представлены оценки К-М 25-го, 50-го и 75-го перцентилей и 95% доверительные интервалы медианы и построены кривые К-М.

Таблица 2

Конечные точки исследования

Конечная точка	Название	Описание	Временные рамки
Первичная	Частота ответа в отношении объема селезенки	Доля субъектов, у которых наблюдается уменьшение объема селезенки на $\geq 35\%$ в конце цикла 6	От скрининга до конца цикла 6
Вторичная	Профиль безопасности федратиниба	Частота возникновения и тяжесть нежелательных явления (НЯ) всех степеней согласно NCI CTC Частота и тяжесть НЯ 3–4 степени согласно NCI CTC, включая лабораторные параметры	От момента подписания ФИС до 30 суток после последней дозы В случае НЯ, связанных с федратинибом — в любое время до последнего визита во время исследования
	Частота ответа со стороны селезенки при пальпации	Доля субъектов, которые имеют $\geq 50\%$ уменьшение размера селезенки при пальпации	От C1D1 до конца цикла 6
	Частота ответа в отношении симптомов	Доля субъектов с $\geq 50\%$ снижением общей оценки симптомов, определяемой по шкале MFSAF	От C1D1 до конца цикла 6
	Продолжительность ответа со стороны селезенки	Продолжительность уменьшения объема селезенки на $\geq 35\%$	От скрининга до визита окончания лечения

Конечная точка	Название	Описание	Временные рамки
	Продолжительность ответа со стороны селезенки при пальпации.	Продолжительность уменьшения размера селезенки на $\geq 50\%$ при пальпации для субъектов, у которых селезенка пальпируется не менее чем на 5 см ниже края левого реберного края (ЛРК) на CID1	С CID1 до 30-суточного периода последующего наблюдения после визита для введения последней дозы
	Продолжительность ответа в отношении симптомов	Продолжительность снижения общей оценки симптомов на $\geq 50\%$, определяемая по шкале MFSAF	С CID1 до 30-суточного периода последующего наблюдения после визита для введения последней дозы
	Оценка стратегии снижения рисков возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и возможного развития энцефалопатии Вернике (ЭВ)	Число пациентов с тошнотой, диареей или рвотой ≥ 3 степени согласно СТСАЕ или возникновением ЭВ (подтвержденной МРТ головного мозга или результатами вскрытия). Оценка уровней тиамина на момент скрининга на 1 сутки первых 3 циклов и каждого третьего цикла после этого, а также во время визита окончания лечения	От момента подписания ФИС до 30-суточного периода последующего наблюдения после визита для введения последней дозы
	HRQoL по определению по доменам EORTC QOL-C30	Средние изменения в оценках функциональных и симптоматических доменов HRQoL в ходе исследования по сравнению с CID1	С CID1 до 1 суток каждого цикла, во время визита окончания лечения до 30-суточного периода последующего наблюдения после визита для введения последней дозы

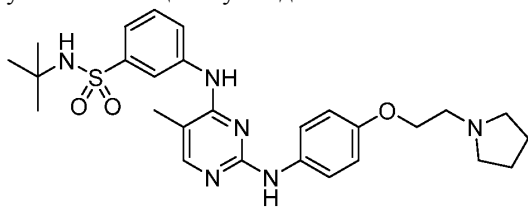
Конечная точка	Название	Описание	Временные рамки
	PRO по определению по EQ-5D-5L	Средние изменения в оценках пользы для здоровья в ходе исследования по сравнению с оценкой на момент включения по определению по EQ-5D-5L	С C1D1 до 1 суток каждого цикла до 30-суточного периода последующего наблюдения после визита для введения последней дозы
Поисковая	Общая выживаемость	Время от C1D1 до летального исхода по любой причине	От включения до 12 месяцев после визита окончания лечения
	Симптомы, связанные с лечением, с точки зрения субъекта	Оценка пяти выбранных симптомов, связанных с лечением, с точки зрения субъекта (диарея, тошнота, рвота, головокружение, головная боль) с использованием PRO-CTCAE	С C1D1 до 1 суток каждого цикла, во время визита окончания лечения до 30-суточного периода последующего наблюдения после визита для введения последней дозы
	Прогностические маркеры	Генетические изменения, включая цитогенетику и генные мутации в периферической крови	От C1D1 до визита окончания лечения
	Механизм действия	Циркулирующие белки, включая цитокины, иммунные и гемопоэтические маркеры	От C1D1 до визита окончания лечения

НЯ = нежелательные явления; C1D1 = цикл 1 сутки 1; CTC = общие терминологические критерии нежелательных явлений; ФИС = форма информированного согласия; MFSAF = форма оценки симптомов миелофиброза; МРТ = магнито-резонансная томография; NCI = Национальный институт рака; PRO-CTCAE = сообщаемая пациентом версия общих терминологических критериев нежелательных явлений; УОС = уменьшение объема селезенки.

Период последующего наблюдения для оценки выживаемости. Всех субъектов, прекративших предписанную протоколом терапию по любой причине, будут наблюдать для оценки выживаемости, последующей терапии, новых злокачественных образований и прогрессирования миелофиброза до острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) каждые 3 месяца до летального исхода или до 12 месяцев после окончания лечения (ОЛ), недоступности для последующего наблюдения, отзыва согласия для дополнительного сбора данных или закрытия исследования.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения миелопролиферативного расстройства, включающий
(i) введение нуждающемуся в этом пациенту соединения I



I

или его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата;

- (ii) отслеживание уровней тиамин у пациента; и
 - (iii) введение пациенту тиамин или эквивалента тиамин, если уровень тиамин у пациента ниже референсного стандарта, причем референсный стандарт составляет от около 74 нМ/л до около 222 нМ/л цельной крови, причем пациент имеет миелопролиферативное расстройство.
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что уровни тиамин у пациента отслеживают, анализируя один или более биомаркеров дефицита тиамин.
 3. Способ по пп.1 или 2, отличающийся тем, что тиамин вводят пациенту в количестве около 100 мг в сутки.
 4. Способ по пп.1 или 2, отличающийся тем, что тиамин вводят пациенту в количестве от около 250 мг до около 500 мг.
 5. Способ по п.4, отличающийся тем, что тиамин вводят пациенту в количестве около 250 мг.
 6. Способ по п.4, отличающийся тем, что тиамин вводят пациенту в количестве около 500 мг.
 7. Способ по любому пп.4-6, отличающийся тем, что тиамин вводят внутривенно.
 8. Способ по п.1, отличающийся тем, что тиамин вводят в соответствии со следующим графиком: около 500 мг TID (три раза в сутки) в течение 2 или 3 суток; от около 250 мг до около 500 мг раз в сутки (QD) в течение 3-5 суток; и около 100 мг QD в течение 90 суток.
 9. Способ по п.1, отличающийся тем, что пациенту вводят эквивалент тиамин, достаточный, чтобы обеспечить около 100 мг тиамин в сутки.
 10. Способ по п.9, отличающийся тем, что эквивалент тиамин вводят перорально.
 11. Способ по п.1, отличающийся тем, что пациенту вводят эквивалент тиамин, достаточный, чтобы обеспечить от около 250 мг до около 500 мг тиамин.
 12. Способ по п.11, отличающийся тем, что эквивалент тиамин является достаточным, чтобы обеспечить около 250 мг тиамин.
 13. Способ по п.11, отличающийся тем, что эквивалент тиамин является достаточным, чтобы обеспечить около 500 мг тиамин.
 14. Способ по п.1, отличающийся тем, что эквивалент тиамин является достаточным, чтобы обеспечить количество тиамин в соответствии со следующим графиком: около 500 мг TID (три раза в сутки) в течение 2 или 3 суток; от около 250 мг до около 500 мг раз в сутки (QD) в течение 3-5 суток; и около 100 мг QD в течение 90 суток.
 15. Способ по любому из пп.1-16, дополнительно включающий повышение уровня магния у пациента.
 16. Способ по любому из пп.1-15, отличающийся тем, что миелопролиферативное расстройство представляет собой миелофиброз.
 17. Способ по п.16, отличающийся тем, что миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз.
 18. Способ по п.17, отличающийся тем, что первичный миелофиброз выбран из первичного миелофиброза промежуточного риска и первичного миелофиброза высокого риска.
 19. Способ по п.16, отличающийся тем, что миелофиброз представляет собой вторичный миелофиброз.
 20. Способ по п.16, отличающийся тем, что миелофиброз представляет собой миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии.
 21. Способ по п.16, отличающийся тем, что миелофиброз представляет собой миелофиброз после истинной полицитемии.
 22. Способ по любому из пп.1-15, отличающийся тем, что миелопролиферативное расстройство представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).
 23. Способ по любому из пп.1-15, отличающийся тем, что миелопролиферативное расстройство представляет собой истинную полицитемию.
 24. Способ по любому из пп.1-15, отличающийся тем, что миелопролиферативное расстройство представляет собой эссенциальную тромбоцитемию.
 25. Способ по любому из пп.1-24, отличающийся тем, что соединение I находится в форме дигидрохлорида моногидрата.

