

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390712** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.31

(51) Int. Cl. **A61K 31/7125 (2006.01)**
A61P 7/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.07.27

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

(31) **62/538,315; 62/595,329; 62/685,542**

(74) Представитель:

(32) **2017.07.28; 2017.12.06; 2018.06.15**

Билык А.В., Поликарпов А.В.,

(33) **US**

Соколова М.В., Дмитриев А.В.,

(62) **202090039; 2018.07.27**

Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев

(71) Заявитель:

А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.

ДЖЕРОН КОРПОРЕЙШН (US)

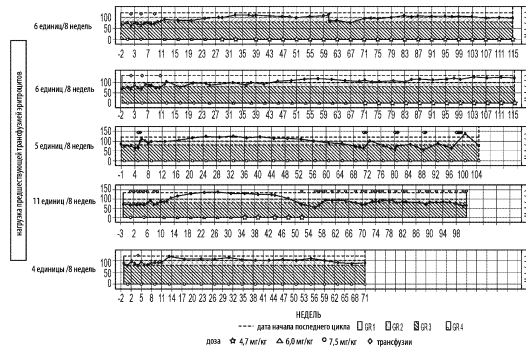
(RU)

(72) Изобретатель:

Ризо Александра, Буссолари Жаклин

Чирилло (US)

(57) Данное изобретение предусматривает способы лечения миелодиспластического синдрома (МДС) у субъекта, не получавшего лечения агентом, выбранным из гипометилирующего агента (НМА) и леналидомида, или обоими. Способ включает введение субъекту эффективного количества ингибитора теломеразы, такого как, например, иметелстат или иметелстат натрия. В некоторых случаях получающего лечение субъекта классифицируют как имеющего МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS и/или имеющего МДС, рецидивирующий/невосприимчивый к эритропоэз-стимулирующему агенту (ЭСА).



A1

202390712

202390712

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США № 62/538315 (подана 28 июля 2017 г.), предварительной заявке США № 62/595329 (подана 6 декабря 2017 г.), и предварительной заявке США № 62/685542 (подана 15 июня 2018 г.), которые в полном объеме включены в данный документ посредством ссылок.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Данная заявка содержит Перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и настоящим в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки. Указанный текст в формате ASCII, созданный 19 июня 2018 г., назван JBI5134WOPCT1_SL.txt и имеет размер 573 байта.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0003] Данная заявка относится к лечению миелодиспластического синдрома (такого как МДС non-del(5q) (без делеции длинного плеча хромосомы 5) низкого и промежуточного-1 риска по шкале IPSS) у пациента, не получавшего ранее лечения гипометилирующим агентом, леналидомидом, или обоими, с использованием ингибитора теломеразы.

ИЗВЕСТНЫЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

А. Миелодиспластические синдромы

[0004] Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой группу симптомов, которая включает рак крови и костного мозга. Они также включают такие заболевания, как рефрактерная анемия, рефрактерная анемия с избытком бластов, рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией, рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией, и хронический миеломоноцитарный лейкоз. МДС представляют собой совокупность гематологических медицинских показаний, приводящих к неэффективному продуцированию миелоидного класса кровяных клеток. При МДС, незрелые стволовые клетки крови (бласты) не становятся здоровыми красными кровяными клетками, белыми кровяными клетками, или тромбоцитами. Бласты погибают в костном мозге или вскоре после перемещения в кровь, уменьшая возможности формирования здоровых белых клеток, красных клеток, и/или тромбоцитов в костном мозге.

[0005] МДС преимущественно поражает пожилых людей и характеризуется анемией и другими цитопениями и высоким риском лейкемической трансформации (Cheson et al., Blood 2006;108:419-425). В клинической практике, МДС подозревают, когда иначе

необъяснимая анемия ассоциирована с другими цитопениями, увеличенным средним объемом эритроцитов, или увеличенной относительной шириной распределения эритроцитов по объему. Диагностика включает обследование костного мозга и цитогенетические исследования. Костный мозг обычно является гиперпролиферативным. Диагноз основан на демонстрации эритроидной, гранулоцитарной, или мегакариоцитарной дисплазии в 10% или больше информативных клеток (Vardiman, et al, Blood 2009;114(5):937-951). МДС может прогрессировать со временем. Например, у пациентов с МДС часто развивается тяжелая анемия, требующая частых переливаний крови. Также наблюдаются кровотечения и риск инфекций вследствие низкого уровня или дисфункциональных тромбоцитов и нейтрофилов, соответственно. В некоторых случаях, заболевание ухудшается и у пациента развиваются цитопении (низкое число форменных элементов крови), вызываемые прогрессирующей недостаточностью костного мозга. В других случаях, заболевание трансформируется в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). Если общее процентное содержание миелобластов костного мозга превышает определенное пороговое значение (20% по методике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и 30% для франко-американо-британских (FAB) субтипов), то говорят о произошедшей трансформации в ОМЛ. Для пациентов с МДС низкого риска с рецидивированием или невосприимчивых к эритропоэз-стимулирующим агентам (ЭСА), выбор вариантов лечения ограничен.

[0006] Стандартным прогностическим инструментом оценки МДС является Международная шкала оценки прогноза (International Prognostic Scoring System (IPSS)), которая классифицирует пациентов на категории низкого, промежуточного-1, промежуточного-2, и высокого риска на основании нескольких прогностических переменных, включающих бласты костного мозга, цитогенетические параметры, и наличие цитопений. Медианная выживаемость для этих четырех групп была определена равной 5,7, 3,5, 1,2, и 0,4 года, соответственно. Медианное время развития ОМЛ у 25% пациентов в этих группах составляло 9,4, 3,3, 1,1 и 0,2 года, соответственно (Greenberg et al, Blood 1997; 89(6):2079-2088). Пациенты с МДС низкого и промежуточного-1 риска могут быть названы имеющими заболевание "пониженного риска", а пациенты с МДС промежуточного-2 и высокого риска могут быть названы имеющими заболевание "повышенного риска".

[0007] В странах Запада для пациентов в возрасте более 70 лет частота МДС составляет, по консервативной оценке, приблизительно 30-40 случаев на 100000 населения в год.

Ожидается, что из-за стареющего населения число случаев МДС будет возрастать. Несмотря на пониженные показатели лейкемической трансформации у пациентов с пониженным риском, большинство пациентов страдают анемией и связанными с анемией симптомами, серьезно влияющими на результаты лечения по оценке пациентов (Almeida et al., *Leukemia Res.* 2017; 52:50-57). У многих анемических пациентов с МДС со временем развивается зависимость от трансфузии эритроцитов ("RBC"); имеющиеся данные свидетельствуют о том, что перегрузка железом, вызванная хронической трансфузией эритроцитов, может быть фактором, влияющим на общие показатели заболеваемости (Malcovati et al., *J Clin Oncol* 2005;23:7594-7603; Malcovati et al., *Haematologica* 2006;91:1588-1590; Steensma DP., *Mayo Clinic Proc.* 2015;90(7):969-983). Анализ ретроспективных данных для пациентов с диагнозом МДС в соответствии с критериями ВОЗ в Италии за период 1992-2004 гг. показал, что потребность в трансфузии 2 единиц эритроцитной массы (units) в месяц снижает ожидаемую продолжительность жизни пациента с МДС приблизительно на 50% (Malcovati et al., *Haematologica* 2006).

В. Современные методы лечения МДС non-del(5q) низкого и промежуточного-1 риска по шкале IPSS

[0008] Стратегия лечения МДС в значительной степени основана на балльной оценке IPSS. У пациентов, классифицированных как группа промежуточного-2 или высокого риска по шкале IPSS (МДС повышенного риска), с медианной выживаемостью при отсутствии лечения всего лишь примерно 12 месяцев, целью лечения является модификация течения заболевания, избегание прогрессирования до ОМЛ, и увеличение продолжительности выживания. У пациентов, классифицированных как группа низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS (МДС пониженного риска), продолжительность выживания больше, но многие пациенты умирают от причин, отличных от МДС. Лечение этих пациентов нацелено преимущественно на облегчение последствий цитопении и трансфузий и улучшение качества жизни (Ades et al., *Lancet* 2014; 383(9936): 2239-2252).

Эритропоэз-стимулирующие агенты

[0009] Для пациентов с МДС non-del(5q) пониженного риска, лечение первой линии анемии часто включает использование эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА) или других гемопоэтических факторов роста. ЭСА в высоких дозах (например, эпоэтин альфа), с гранулоцитарными колониестимулирующими факторами или без них, давали величину эритроидного ответа в диапазоне от 30% до 50% и медианную

продолжительность 2 года (там же). Ключевыми благоприятными прогностическими факторами ответа на ЭСА являются низкая или отсутствующая потребность в трансфузии эритроцитов (<2 упакованных единиц эритроцитной массы/месяц) и низкий уровень эритропоэтина сыворотки (<500 единиц/л) (Hellstrom-Lindberg et al., Br J Haematol. 2003;120(6): 1037-1046). Исследования показали, что ЭСА не влияют на риск прогрессирования до МДС повышенного риска и ОМЛ, и позволяют со значительной степенью уверенности предположить, что они даже могут улучшать выживаемость при МДС пониженного риска по сравнению с одной лишь трансфузией эритроцитов (Garcia-Manero et al., J Clin Oncol. 2011;29(5):516-523). В отсутствие сопутствующего прогрессирования до МДС повышенного риска или ОМЛ, у пациентов, имевших первичную невосприимчивость к ЭСА или рецидивы в течение 6 месяцев после достижения ответа, наблюдался относительно высокий риск трансформации в ОМЛ (23,1%) и короткой продолжительности выживания (медианное значение 3 года), в то время как пациенты, отвечающие на лечение и с рецидивами более чем через 6 месяцев, имели более благоприятный исход после неудачи лечения (failure), с 9% риска ОМЛ через 7 лет и медианой общей выживаемости 4,5 года (Kelaidi et al., Leukemia 2013; 27(6): 1283-1290).

[0010] В США нет одобренной терапии для пациентов с МДС non-del(5q) пониженного риска, не отвечающих на ЭСА; и варианты лечения после неудачи применения ЭСА ограничены. Большинство пациентов с МДС пониженного риска со временем будут нуждаться в долгосрочной трансфузии эритроцитов, которая часто сопровождается перегрузкой железом (Ades et al., Lancet 2014; Fenaux et al., Blood 2013; 121:4280-4286; Steensma et al., Mayo Clinic Proc. 2015). Было показано, что ожидаемая продолжительность жизни для пациентов с МДС связана обратной зависимостью с нагрузкой от трансфузии эритроцитов (Malcovati et al., Haematologica 2006). Пациенты с хронической анемией, несмотря на частую трансфузию эритроцитов, могут подвергаться риску сопутствующих заболеваний (например, сердечная недостаточность, случайные падения (falls), усталость) и сниженного качества жизни (Crawford et al., Cancer 2002; 95:888-895).

Гипометилирующие агенты

[0011] Гипометилирующие агенты (НМА) (например, азацитидин и децитабин) были одобрены в качестве лечения для всех франко-американо-британских (FAB) субтипов, которые включают некоторых пациентов с МДС пониженного риска. Хотя эти лекарственные препараты снижают потребность в трансфузии у пациентов с МДС

повышенного риска, данные, подтверждающие улучшение долгосрочных исходов для пациентов группы пониженного риска, получающих НМА после неудачи лечения ЭСА, отсутствуют. В ретроспективных исследованиях 1698 пациентов с МДС non-del(5q) пониженного риска, получавших лечение ЭСА, пациенты, получавшие последующее лечение НМА (n=194) после неудачи применения ЭСА, не продемонстрировали существенного улучшения 5-летней общей выживаемости (Park et al., J Clin Oncol. 2017; 35(14): 1591-1597). В соответствии с другими отчетами, в когортах пациентов с МДС пониженного риска, зависимых от трансфузии после неудачи ЭСА, азациитидин индуцирует независимость от трансфузии эритроцитов (RBC-TI) у приблизительно 14-33% пациентов (Fili et al., Clin Cancer Res. 2013;19:3297-3308; Thepot et al., Haematologica. 2016;101:918-925; Tobiasson et al., Blood Cancer J. 2014: 4, e189). Принимая во внимание ограниченный полезный эффект и наблюдающиеся токсичности (нейтропения, инфекция), азациитидин не может быть рекомендован для использования в качестве лечения для таких пациентов (Tobiasson et al., Blood Cancer J. 2014).

Леналидомид

[0012] Хромосомная аномалия del(5q) (делеция длинного плеча хромосомы 5) наблюдается у 10-15% пациентов с МДС и ассоциируется с благоприятным прогнозом (Oliva et al., Ann Hematol. 2013; 92(1):25-32). Лечение леналидомидом приводит к независимости от трансфузии для приблизительно двух третей таких пациентов (Ades et al., Lancet 2014; Fenaux et al., Blood 2013; 121(21):4280-4286). В исследованиях фазы 3, медианная продолжительность независимости от трансфузии (TI) не была достигнута (медиана периода наблюдения - 1,55 года) (Fenaux et al., Blood 2011; 118(14):3765-3776). Миелосупрессия была наиболее часто упоминаемой токсичностью 3 или 4 степени, и в первые недели терапии леналидомидом требуется тщательный мониторинг числа форменных элементов крови (там же).

[0013] Леналидомид был также исследован в качестве лечения трансфузионно-зависимого МДС non-del(5q), на который приходится от 85% до 90% популяции МДС. Большинство этих субъектов не отвечают на леналидомид. Гематологическая токсичность (т.е., нейтропения и тромбоцитопения) была более слабой, чем у пациентов с МДС del(5q) (Loiseau et al., Exp Hematol 2015;43(8):661-72). Как и НМА, лечение леналидомидом после неудачи ЭСА не продемонстрировало существенного улучшения общей выживаемости при использовании для лечения пациентов с МДС non-del(5q) пониженного риска (Park et al., J Clin Oncol. 2017).

Другие варианты лечения

[0014] Хотя иммуносупрессорная терапия является вариантом лечения для некоторых пациентов non-del(5q) пониженного риска, не наблюдалось существенного эффекта на выживаемость без трансформации; и сообщалось о побочных явлениях, включая гематологическую токсичность и связанные тяжелые побочные явления, такие как кровотечение и инфекции (Almeida et al., Leukemia Res. 2017). Трансплантация аллогенных стволовых клеток обычно является запасным вариантом для не имеющих медицинских противопоказаний пациентов с МДС повышенного риска, но может рассматриваться как вариант для выбранных пациентов группы пониженного риска, таких как в возрасте менее 60-70 лет с МДС промежуточного-1 риска по шкале IPSS, с повышенными цитогенетическими рисками, или стойким увеличением количества бластных клеток, если альтернативные варианты терапии являются неэффективными (там же).

[0015] Ограниченное число вариантов лечения доступно в настоящее время для пациентов с МДС non-del(5q) пониженного риска после неудачи лечения первой линии с использованием ЭСА и возникновения у пациентов зависимости от трансфузии эритроцитов. Лечение с использованием НМА или леналидомида имеет ограниченную эффективность в такой популяции пациентов, и не продемонстрировало существенного эффекта на общую выживаемость. Иммунотерапия и трансплантация аллогенных стволовых клеток являются запасными вариантами для небольших выбранных подгрупп пациентов со специфическими характеристиками заболевания и пациента. Для имеющих рецидивы или невосприимчивых к терапии ЭСА пациентов с МДС non-del(5q) пониженного риска существует потребность в вариантах лечения, позволяющих отсрочить или избежать зависимости от трансфузии и связанных с этим рисков.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0016] Изобретение предусматривает использование ингибиторов теломеразы, таких как, например, иметелстат, при лечении миелодиспластического синдрома (МДС) у субъекта, не получавшего лечения гипометилирующим агентом (НМА) или леналидомидом. Соответственно, предусматриваются способы лечения МДС у субъекта, не получавшего лечения с использованием НМА, леналидомида, или обоих. Способ по изобретению включает введение субъекту эффективного количества ингибитора теломеразы. В некоторых случаях, субъект классифицируется как имеющий МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS и/или МДС, рецидивирующий/невосприимчивый

к эритропозз-стимулирующему агенту (ЭСА). В некоторых случаях, ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат натрия.

[0017] Одним из вариантов реализации изобретения является способ лечения миелодиспластического синдрома (МДС), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора теломеразы, причем субъект не получал ранее лечения агентом, выбранным из гипометилирующего агента (НМА), леналидомида, и их комбинации. Другой вариант реализации изобретения представляет собой способ лечения МДС, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора теломеразы, причем субъект не получал ранее лечения агентом, выбранным из НМА и леналидомида. В некоторых вариантах реализации, МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС. В одном варианте реализации, МДС представляет собой МДС, рецидивирующий/невосприимчивый к эритропозз-стимулирующему агенту (ЭСА).

[0018] Субъект может быть трансфузионно зависимым. В одном варианте реализации, трансфузионно зависимый субъект имеет потребность в трансфузии примерно четырех единиц эритроцитарной массы или больше на протяжении 8 недель перед введением ингибитора теломеразы.

[0019] Субъект также может быть пациентом non-del5q (без делеции длинного плеча хромосомы 5). Субъект может также, или альтернативно, быть классифицирован как субъект с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS. В некоторых вариантах реализации, субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS, и являющегося non-del5q. В некоторых вариантах реализации изобретения, МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС и субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

[0020] В определенных вариантах реализации, субъект не получал ранее лечения леналидомидом. В других вариантах реализации, субъект не получал ранее лечения НМА. НМА может быть децитабином, азациитидином, или обоими. Соответственно, в одном варианте реализации, субъект не получал ранее лечения децитабином. В другом варианте реализации, субъект не получал ранее лечения азациитидином (azacitidine) (также известен как 5-азациитидин или азациитидин (azacytidine)).

[0021] Другой вариант реализации изобретения представляет собой ингибитор теломеразы, такой как, например, иметелстат, для использования в лечении

миелодиспластического синдрома (МДС) у субъекта, не получавшего ранее лечения агентом, выбранным из гипометилирующего агента (НМА), леналидомида, и их комбинации. Альтернативно, субъект не получал ранее лечения агентом, выбранным из гипометилирующего агента (НМА) и леналидомида. В одном варианте реализации, субъект не получал ранее лечения леналидомидом. В другом варианте реализации, НМА выбирают из децитабина и азациитидина, и субъект не получал ранее лечения децитабином или азациитидином. Возможно, субъект также не получал лечения обоими из децитабина и азациитидина. МДС может быть рецидивирующим или рефрактерным МДС, включая МДС, рецидивирующий/невосприимчивый к эритропоз-стимулирующему агенту (ЭСА). В некоторых вариантах реализации, субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS. Субъект также может быть трансфузионно зависимым, пациентом non-del5q, или соответствовать обоим этим условиям. В альтернативных вариантах реализации, субъект является трансфузионно зависимым субъектом и имеет потребность в трансфузии примерно 4 единиц эритроцитной массы или больше на протяжении 8 недель перед введением ингибитора теломеразы. В других вариантах реализации, субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS, и являющегося non-del5q. Альтернативно, МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС и субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

[0022] Еще один вариант реализации изобретения представляет собой использование ингибитора теломеразы, такого как, например, иметелстат, для лечения миелодиспластического синдрома (МДС) у субъекта, не получавшего ранее лечения агентом, выбранным из гипометилирующего агента (НМА), леналидомида, и их комбинации. Такое применение также включает использование ингибитора теломеразы в производстве лекарственного средства для лечения миелодиспластического синдрома (МДС) у субъекта, не получавшего ранее лечения агентом, выбранным из гипометилирующего агента (НМА), леналидомида, и их комбинации. Еще один альтернативный вариант реализации изобретения представляет собой использование ингибитора теломеразы, такого как, например, иметелстат, для лечения миелодиспластического синдрома (МДС) у пациента non-del5q. Такое применение также включает использование ингибитора теломеразы в производстве лекарственного средства для лечения миелодиспластического синдрома (МДС) у пациента non-del5q. В некоторых

вариантах реализации применения, субъект не получал ранее лечения агентом, выбранным из гипометилирующего агента (НМА) и леналидомида. НМА может быть выбран из децитабина и азацитидина. Субъект может не получать ранее лечения с использованием: (a) леналидомида; (b) децитабина или азацитидина; (c) децитабина и азацитидина; (d) леналидомида и децитабина или азацитидина, или обоих. МДС может быть рецидивирующим или рефрактерным МДС, включая МДС, рецидивирующий/невосприимчивый к эритропозз-стимулирующему агенту (ЭСА). В некоторых вариантах реализации, субъекта могут классифицировать как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS, и он также может быть трансфузионно зависимым, пациентом non-del5q, или отвечать обоим этим условиям. В других вариантах реализации, субъект является трансфузионно зависимым субъектом и имеет потребность в трансфузии примерно 4 единиц эритроцитной массы или больше на протяжении 8 недель перед введением ингибитора теломеразы. В дополнительных вариантах реализации, субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS и являющегося non-del5q. Альтернативно, МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС и субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

[0023] Ингибитор теломеразы может представлять собой иметелстат или иметелстат натрия. В других вариантах реализации, ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат, а также таутомеры, и их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах реализации, иметелстат вводят на протяжении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более чем 8 циклов дозировки, причем каждый цикл включает: внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели; внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в неделю в течение четырех недель; внутривенное введение примерно 2,5-10 мг/кг иметелстата раз в три недели, или внутривенное введение примерно 0,5-9,4 мг/кг иметелстата раз в четыре недели. В одном варианте реализации, каждый цикл дозировки включает внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата, альтернативно, примерно 7,5 мг/кг, раз в четыре недели.

[0024] В одном варианте реализации ингибитора теломеразы для использования при лечении МДС, ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат. Аналогично, в одном варианте реализации использования ингибитора теломеразы, ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат. В любых вариантах реализации,

использование может включать введение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более чем 8 циклов дозировки. В этом варианте реализации, цикл дозировки может включать: внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели; внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в неделю в течение четырех недель; внутривенное введение примерно 2,5-10 мг/кг иметелстата раз в три недели; или внутривенное введение примерно 0,5-9,4 мг/кг иметелстата раз в четыре недели. Соответственно, в одном варианте реализации, каждый цикл дозировки включает внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели. В другом варианте реализации, каждый цикл дозировки включает внутривенное введение примерно 7,5 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0025] Предшествующее описание сущности изобретения, а также следующее далее подробное описание изобретения, будут лучше понятны после прочтения в сочетании с приложенными фигурами. В целях иллюстрации изобретения, фигуры демонстрируют варианты реализации данного изобретения. Следует понимать, однако, что изобретение не ограничено точными приведенными описаниями, примерами и инструментарием.

[0026] Фиг. 1А и 1В изображают каскадные диаграммы самого продолжительного периода без трансфузии (Фиг. 1А) и абсолютного изменения количества трансфузий за наилучший 8-недельный период времени (Фиг. 1В) в исследованиях иметелстата натрия у зависимых от трансфузии (ТД) эритроцитов (RBC) пациентов, как описано в данном документе в экспериментальном разделе. НИ-Е = гематологическое улучшение - эритроидный ответ, на основании повышения гемоглобина (Hb) на по меньшей мере 1,5 г/дл выше уровня до начала лечения на протяжении по меньшей мере 8 недель, или уменьшение трансфузии на по меньшей мере 4 единицы эритроцитной массы/8 недель по сравнению с предшествующей нагрузкой от трансфузии эритроцитов (критерий взят из IWG 2006); НИ-Е Hb = НИ-Е с устойчивым повышением гемоглобина на по меньшей мере 1,5 г/дл на протяжении 8 недель; ТИ = независимость от трансфузии; ТР = уменьшение трансфузии на по меньшей мере 4 единицы эритроцитной массы на протяжении 8 недель.

[0027] На Фиг. 2 продемонстрированы гематология и график введения иметелстата натрия для типичного пациента с ответом на лечение, независимого от трансфузии (ТИ) на протяжении 24-недель.

[0028] На Фиг. 3А и 3В представлены каскадные диаграммы наибольшего периода без трансфузии (Фиг. 3А) и абсолютное изменение количества трансфузий за наилучший 8-

недельный период времени (Фиг. 3B) в исследованиях иметелстата натрия у зависимых от трансфузии (TD) эритроцитов (RBC) пациентов, как описано в данном документе в экспериментальном разделе. HI-E = гематологическое улучшение - эритроидный ответ на основании повышения гемоглобина (Hb) на по меньшей мере 1,5 г/дл выше уровня до начала лечения на протяжении по меньшей мере 8 недель, или уменьшение трансфузии эритроцитов на по меньшей мере 4 единицы эритроцитной массы/8 недель по сравнению с предшествующей нагрузкой от трансфузии эритроцитов (критерий взят из IWG 2006); TI = независимость от трансфузии; TR = уменьшение трансфузии на по меньшей мере 4 единицы эритроцитной массы на протяжении 8 недель.

[0029] Фиг. 4 демонстрирует результаты эффективности в подгруппах EPO и RS.

[0030] На Фиг. 5 продемонстрированы гематология и график введения иметелстата натрия на протяжении до 115 недель для типичного пациента с ответом на лечение, независимого от трансфузии (TI) на протяжении 24-недель.

[0031] На Фиг. 6 представлены гемоглобин и дозирование иметелстата натрия у пациентов с устойчивой независимостью от трансфузии (TI).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0032] Данная заявка предусматривает способы лечения миелодиспластического синдрома (МДС) у субъекта, не получавшего лечения гипометилирующим агентом (HMA), леналидомидом, или обоими, путем введения эффективного количества ингибитора теломеразы, такого как иметелстат. В некоторых случаях, получающий лечение субъект классифицируется как имеющий: МДС низкого риска по шкале IPSS, МДС промежуточного-1 риска по шкале IPSS, МДС, рецидивирующий до эритропоэз-стимулирующего агента (ЭСА), МДС, рефрактерный к MS, или их комбинацию. Субъект также может быть non-del5q. Для ясности описания, и не в качестве ограничения, подробное описание изобретения разбито на подразделы, которые описывают или иллюстрируют определенные признаки, варианты реализации, или применения данного изобретения.

А. Определения

[0033] В используемом в данном документе значении, термин "примерно", по отношению к измеримой величине, такой как количество, временная продолжительность, и т.п., следует понимать как охватывающий вариации от $\pm 20\%$ до $\pm 0,1\%$, предпочтительно $\pm 20\%$ или $\pm 10\%$, более предпочтительно $\pm 5\%$, еще более предпочтительно $\pm 1\%$, и еще более

предпочтительно $\pm 0,1\%$ от указанного значения, в той степени, в которой такие вариации пригодны для выполнения раскрытых способов.

[0034] Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, которая является приемлемой для введения пациенту, такому как млекопитающее (соли с противоионами, имеющими приемлемую безопасность для млекопитающих при данном дозовом режиме). Такие соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот. "Фармацевтически приемлемая соль" относится к фармацевтически приемлемым солям соединения, причем соли получают с использованием различных органических и неорганических противоионов, хорошо известных специалистам, и включающих, только в качестве примера, натрий и т.п.; а в случаях, когда молекула содержит основную функциональную группу - соли органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид и т.п. Фармацевтически приемлемые соли, представляющие интерес, включают, без ограничений, соли алюминия, аммония, аргинина, бария, бензатина, кальция, холината, этилендиамина, лизина, лития, магния, меглумина, прокаина, калия, натрия, трометамина, N-метилглюкамина, N,N'-дибензилэтилендиамина, хлорпрокаина, диэтаноламина, этаноламина, пиперазина, цинка, диизопропиламина, диизопропилэтиламина, триэтиламина и триэтаноламина.

[0035] Термин "его соль (их соли)" означает соединение, образующееся при замене протона кислоты на катион, такой как катион металла или органический катион и т.п. Предпочтительно, соль является фармацевтически приемлемой солью. В качестве примера, соли соединений по данному изобретению включают те, в которых соединение протонировано неорганической или органической кислотой с образованием катиона, с сопряженным основанием неорганической или органической кислоты в качестве анионного компонента соли. Соли, представляющие интерес, включают, без ограничений, соли алюминия, аммония, аргинина, бария, бензатина, кальция, цезия, холината, этилендиамина, лития, магния, меглумина, прокаина, N-метилглюкамина, пиперазина, калия, натрия, трометамина, цинка, N,N'-дибензилэтилендиамина, хлорпрокаина, диэтаноламина, этаноламина, пиперазина, диизопропиламина, диизопропилэтиламина, триэтиламина и триэтаноламина. Следует понимать, что для любых олигонуклеотидных структур, описанных в данном документе, которые включают основную цепь с межнуклеозидными связями, такие олигонуклеотиды могут также включать любые пригодные солевые формы. В некоторых вариантах реализации, кислотные формы

межнуклеозидных связей изображены для простоты. В некоторых случаях, соль соединения по изобретению представляет собой соль одновалентного катиона. В некоторых случаях, соль соединения по изобретению представляет собой соль двухвалентного катиона. В некоторых случаях, соль соединения по изобретению представляет собой соль трехвалентного катиона. "Сольват" относится к комплексу, образованному комбинацией молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества. Растворитель может быть органическим соединением, неорганическим соединением, или смесью обоих. Некоторые примеры растворителей включают, без ограничений, метанол, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и воду. Если растворитель является водой, то образующийся сольват представляет собой гидрат.

[0036] "Стереизомер" и "стереоизомеры" относятся к соединениям, которые имеют одинаковые наборы межатомных связей (atomic connectivity), но разное расположение атомов в пространстве. Стереоизомеры включают, например, цис-транс-изомеры, E- и Z-изомеры, энантиомеры и диастереомеры. Что касается любых групп, раскрытых в данном документе, которые содержат один или больше заместителей, следует понимать, конечно, что такие группы не содержат каких-либо замещений или схем замещения, которые являются стерически нецелесообразными и/или синтетически невыполнимыми. Все стереоизомеры должны рассматриваться как входящие в объем данного изобретения.

[0037] Рядовому специалисту в данной области техники будет понятно, что возможны другие таутомерные схемы расположения групп, описанных в данном документе. Следует понимать, что все таутомерные формы соединения по данному изобретению охватываются структурой, описывающей одно возможное таутомерное расположение групп соединения, даже если это не будет специально указано.

[0038] Предусматривается включение сольвата фармацевтически приемлемой соли таутомера или стереоизомера соединения по данному изобретению. Предусматривается, что они входят в объем данного изобретения.

[0039] Перед более подробным описанием некоторых вариантов реализации укажем, что следует понимать, что данное изобретение не ограничено описанными определенными вариантами реализации, поскольку они, конечно, могут меняться. Следует также понимать, что терминология, используемая в данном документе, предназначена только для описания определенных вариантов реализации, и не должна рассматриваться как

ограничительная, поскольку объем данного изобретения будет ограничен только приложенной формулой изобретения.

[0040] В тех случаях, когда указана область значений, следует понимать, что каждое промежуточное значение, с точностью до одной десятой единицы измерения нижнего предела, если из контекста явно не следует иное, между верхним и нижним пределами этой области и любого другого указанного или промежуточного значения в такой указанной области, входит в объем изобретения. Верхние и нижние пределы таких меньших областей могут независимо быть включены в меньшие области и также охвачены изобретением, за исключением любого специально исключенного предела в указанной области. В тех случаях, когда указанная область включает один или оба предела, области, исключающие любой один или оба таких включенных предела, также включены в изобретение.

[0041] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения, являющиеся общепризнанным для специалистов в области техники, к которой принадлежит данное изобретение. Хотя любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в данном документе, также могут быть использованы в практике или при тестировании данного изобретения, далее будут описаны типичные иллюстративные способы и материалы.

[0042] Все публикации и патенты, упоминаемые в данном описании, настоящим включены посредством ссылок, как если бы для каждой отдельной публикации или патента специально и отдельно указывалось, что они включены посредством ссылок, и включены в данный документ посредством ссылок с целью раскрытия и описания способов и/или материалов, в связи с которыми упоминаются эти публикации. Упоминание любой публикации относится к ее раскрытию до даты подачи заявки и не должно истолковываться как допущение того, что данное изобретение не может предшествовать такой публикации в силу предшествующего изобретения. Кроме того, указанные даты публикации могут отличаться от фактических дат публикации, которые могут нуждаться в независимом подтверждении.

[0043] Следует отметить, что, в используемом в данном документе значении и в приложенной формуле изобретения, формы единственного числа (в английском тексте - с артиклями "a", "an" и "the") включают ссылки на множественное число, если из контекста четко не следует иное. Дополнительно следует отметить, что пункты формулы изобретения могут быть составлены таким образом, чтобы они исключали любой

необязательный элемент. По существу, данное утверждение должно служить antecedентным основанием для использования такой исключающей терминологии, как "исключительно", "только" и т.п., в связи с перечислением элементов притязаний, или использования "отрицательного" ограничения.

[0044] Каждый из индивидуальных вариантов реализации, описанных и проиллюстрированных в данном документе, имеет отдельные компоненты и признаки, которые могут быть легко отделены от или объединены с признаками любого из нескольких других вариантов реализации без выхода за пределы объема или сущности данного изобретения. Любой упоминаемый способ может быть осуществлен с указанной последовательностью событий или в любом другом порядке, являющемся логически возможным.

[0045] В данном документе, "МДС" относится к миелодиспластическому синдрому или миелодиспластическим синдромам.

В. Лечение

[0046] Аспекты данного изобретения включают способы лечения миелодиспластического синдрома (МДС) с использованием ингибитора теломеразы у субъекта, не получавшего лечения конкретными агентами, например, агентом, выбранным из гипометилирующего агента (НМА) и леналидомида. Субъект считается не получавшим лечения ("naive"), если данный субъект никогда не получал данного конкретного лечения болезни. Лечение пациентов с МДС, рецидивирующим/невосприимчивым к терапии ЭСА, с использованием иметелстата может улучшать исход, включая снижение частоты случаев анемии.

[0047] Субъект представляет собой млекопитающее, нуждающееся в лечении рака. Обычно, субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации изобретения, субъект может быть не являющимся человеком млекопитающим, таким как не являющийся человеком примат, модельное животное (например, такие животные, как мыши и крысы, используемые для скрининга, определения характеристик, и оценки медикаментов) и другие млекопитающие. В используемом в данном документе значении, термины пациент, субъект и индивидуум используются взаимозаменяемо.

[0048] В используемом в данном документе значении, и как хорошо понятно специалистам, "лечение" представляет собой метод достижения благоприятных или желательных результатов, включая клинические результаты. В целях данного изобретения, благоприятные или желательные клинические результаты включают, без ограничений, облегчение или улучшение одного или нескольких симптомов, уменьшение

степени заболевания, стабилизированное (т.е., не ухудшающееся) состояние заболевания, предотвращение распространения заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или ослабление болезненного состояния, и ремиссию (частичную или полную), будь то обнаружимые или необнаружимые. "Лечение" может также означать увеличение продолжительности выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью без получения лечения.

[0049] В некоторых случаях, способ по изобретению предусматривает повышенный терапевтический ответ у субъектов, которые ранее не получали лечения гипометилирующим агентом (НМА) или леналидомидом, по сравнению с субъектами, ранее получавшими такое лечение. "Повышенный терапевтический ответ" означает статистически значимое улучшение первичной и/или вторичной конечной точки терапии МДС и/или улучшение одного или нескольких симптомов МДС (например, как описано в данном документе), например, величины (rate) и/или продолжительности независимости от трансфузии (ТИ) эритроцитов (RBC), или показателя гематологического улучшения (НП) по сравнению с соответствующим контролем. В некоторых случаях, способы по изобретению обеспечивают терапевтический эффект независимости от трансфузии (ТИ) эритроцитов (RBC), например, продолжительностью 4 недели или дольше, например, 5 недель или дольше, 6 недель или дольше, 7 недель или дольше, 8 недель или дольше, 9 недель или дольше, 10 недель или дольше, 12 недель или дольше, 16 недель или дольше, 20 недель или дольше, 24 недели или еще дольше. В некоторых случаях, время до ТИ и/или продолжительность ТИ значительно улучшается. В некоторых случаях, способ по изобретению обеспечивает продолжительность ТИ, составляющую 24 недели или дольше, такую как 30 недель или дольше, 36 недель или дольше, 42 недели или дольше, 48 недель или дольше, 60 недель или дольше, или еще дольше.

[0050] Гипометилирующий агент (НМА) представляет собой агент, ингибирующий метилирование ДНК, например, путем блокирования активности ДНК-метилтрансферазы (ингибиторы ДНК-метилтрансферазы/ингибиторы DNMT). Гипометилирующие агенты, представляющие интерес, включают, без ограничений, децитабин (регистрационный номер CAS: 2353-33-5; 5-аза-2'-дезоксцитидин) и азациитидин (регистрационный номер CAS: 320-67-2, 5-азациитидин). В некоторых случаях, субъект не получал ранее лечение децитабином. В некоторых случаях, субъект не получал ранее лечение азациитидином. В других случаях, субъект не получал ранее лечение как децитабином, так и азациитидином.

[0051] Леналидомид представляет собой лекарственное средство, которое используется для лечения различных воспалительных расстройств и рака, включая множественную миелому и МДС. Леналидомид (регистрационный номер CAS: 191732-72-6; 2,6-пиперидиндион, 3-(4-амино-1,3-дигидро-1-оксо-2H-изоиндол-2-ил)-); 3-(4-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион) является производным талидомида. Леналидомид обладает различными механизмами действия, обеспечивающими широкий спектр биологических активностей, которые могут быть использованы для лечения различных гематологических и солидных видов рака.

[0052] Делеция 5q (del5q) относится к хромосомной аномалии, присутствующей у субъектов с определенными формами МДС (Adema et al., Haematologica. 2013 Dec; 98(12): 1819-1821; Sole et al., Haematologica. 2005; 90(9): 1168-78). В некоторых способах по изобретению, субъект представляет собой пациента, имеющего del5q. В некоторых случаях, субъект представляет собой пациента non-del5q (не имеющего del5q). Субъект non-del5q представляет собой субъекта, не имеющего хромосомной аномалии del5q. В некоторых случаях, субъект non-del5q является человеком.

[0053] В некоторых случаях, субъект не получал ранее лечения гипометилирующим агентом (HMA) или леналидомидом и не имеет хромосомной аномалии del(5q) (например, является non-del5q). В некоторых случаях, субъект non-del5q является человеком.

С. Миелодиспластический синдром (МДС)

[0054] Миелодиспластический синдром ("МДС") представляет собой группу заболеваний, включающую раки крови и костного мозга, которые в некоторых случаях могут быть охарактеризованы цитопениями, вызываемыми неэффективным гемопоэзом. Различные виды МДС можно лечить с использованием способов по изобретению, включая, без ограничений, такие заболевания, как рефрактерная анемия, рефрактерная анемия с избытком бластов, рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией, рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией, хронический миеломоноцитарный лейкоз, МДС с изолированной del(5q) и МДС неклассифицируемый.

[0055] МДС характеризуется клональной миелопролиферацией, вызываемой злокачественными клонами клеток-предшественников, имеющих более короткие теломеры и многочисленные клональные генетические аномалии. Активность теломеразы (ТА) и экспрессия обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT) значительно увеличены при МДС и могут играть роль в разрегулированном клеточном росте, приводящем к непрерывной и неконтролируемой пролиферации клонов злокачественных

клеток-предшественников. Повышенные TA и hTERT, а также меньшая длина теломер являются плохими прогностическими признаками для пациентов с МДС пониженного риска, приводящими к меньшей продолжительности общей выживаемости. Варианты лечения анемии при МДС пониженного риска с рецидивом после, или невосприимчивом к терапии ЭСА, ограничены. Целенаправленное применение иметелстата против клонов, связанных с МДС, может улучшать исходы, включая анемию, у пациентов с МДС, рецидивирующим/невосприимчивым к ЭСА-терапии.

[0056] В некоторых вариантах реализации, способы по изобретению находят применение в облегчении по меньшей мере одного симптома, связанного с миелодиспластическим синдромом, таким как, например, рефрактерная анемия, рефрактерная анемия с избытком бластов, рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией, рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией, и хронический миеломоноцитарный лейкоз. В некоторых вариантах реализации, симптомы включают одышку, усталость, слабость, обмороки, носовые кровотечения, кровоподтеки, кровотечение изо рта или десен, кровавый стул, петехиальные кровоизлияния, или инсульт.

[0057] В некоторых случаях, субъект имеет рецидивирующий или рефрактерный МДС. "Рефрактерный МДС" относится к пациентам, у которых остались клетки МДС в костном мозге после лечения любой пригодной терапией, связанной с МДС. "Рецидивирующий МДС" относится к пациентам, у которых наблюдается возврат клеток МДС в костном мозге и снижение нормальных кровяных клеток после ремиссии. В некоторых случаях, субъект имеет МДС, рецидивирующий/невосприимчивый к эритропоэз-стимулирующему агенту (ЭСА). ЭСА может повышать уровни гемоглобина и устранять трансфузионную зависимость на некоторое время в некоторых случаях МДС. ЭСА, представляющие интерес, включают, без ограничений, эритропоэтин-альфа, эритропоэтин-бета и дарбэпоэтин.

[0058] В некоторых вариантах реализации способа по изобретению, субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS. Пациенты с миелодиспластическими синдромами (МДС) могут быть разделены на группы пониженного риска (низкого и промежуточного-1 [INT-1] по шкале IPSS), в которых преобладающими являются апоптотические события в костном мозге и наблюдается нарушенный ответ на цитокины (включая эритропоэтин), и группы повышенного риска (промежуточного-2 [INT-2] и высокого по шкале IPSS), в которых основным изменением является блокирование созревания клеток-предшественников

костного мозга. В некоторых случаях, трансфузионная зависимость является отрицательной прогностической переменной. Фактически, в некоторых вариантах реализации способа, субъект является зависимым от трансфузии эритроцитов (RBC). В некоторых случаях, трансфузионно-зависимый субъект имеет потребность в трансфузии эритроцитов, составляющую примерно 4 единицы эритроцитной массы или больше на протяжении 8 недель; или 4-14 единиц эритроцитной массы на протяжении 8-недельного периода, или примерно 6 единиц эритроцитной массы или больше на 8 недель перед введением в соответствии с способом по данному изобретению. Единица упакованных эритроцитов (PRBC) может иметь объем примерно 300 мл/единицу. Единица цельной крови может иметь объем примерно 450-500 мл/единицу.

[0059] Международная прогностическая балльная система (IPSS) представляет собой систему, разработанную для определения стадий МДС. IPSS оценивает 3 фактора: процентную долю лейкемических бластных клеток в клетках костного мозга (оцениваемую по шкале от нуля до 2); хромосомные аномалии, если они есть, в клетках костного мозга (оцениваемые от нуля до 1); и наличие одного или нескольких низких показателей количества кровяных клеток (оцениваемые как ноль или 0,5). Каждому фактору присваивается балльная оценка, причем наименьшие оценки имеют лучший прогноз. Затем балльные оценки факторов суммируют, получая балльную оценку по шкале IPSS. IPSS делит пациентов с МДС на 4 группы: низкого риска; промежуточного-1 риска; промежуточного-2 риска; и высокого риска.

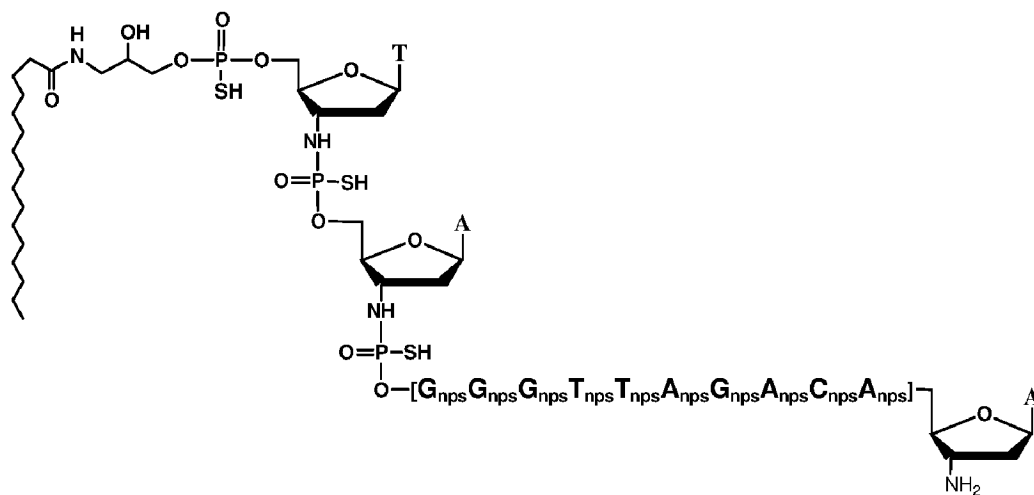
D. Ингибиторы теломеразы

[0060] Любые пригодные ингибиторы теломеразы могут найти применение в способах по изобретению. В некоторых вариантах реализации, ингибитор теломеразы представляет собой олигонуклеотид с активностью ингибирования теломеразы, в частности, олигонуклеотид, определенный в WO 2005/023994 и/или WO 2014/088785, описания которых включены в данный документ посредством ссылок в полном объеме. В некоторых случаях, один или несколько ингибиторов теломеразы (например, два или три ингибитора теломеразы) могут вводиться млекопитающему для лечения злокачественного гематологического заболевания.

Иметелстат

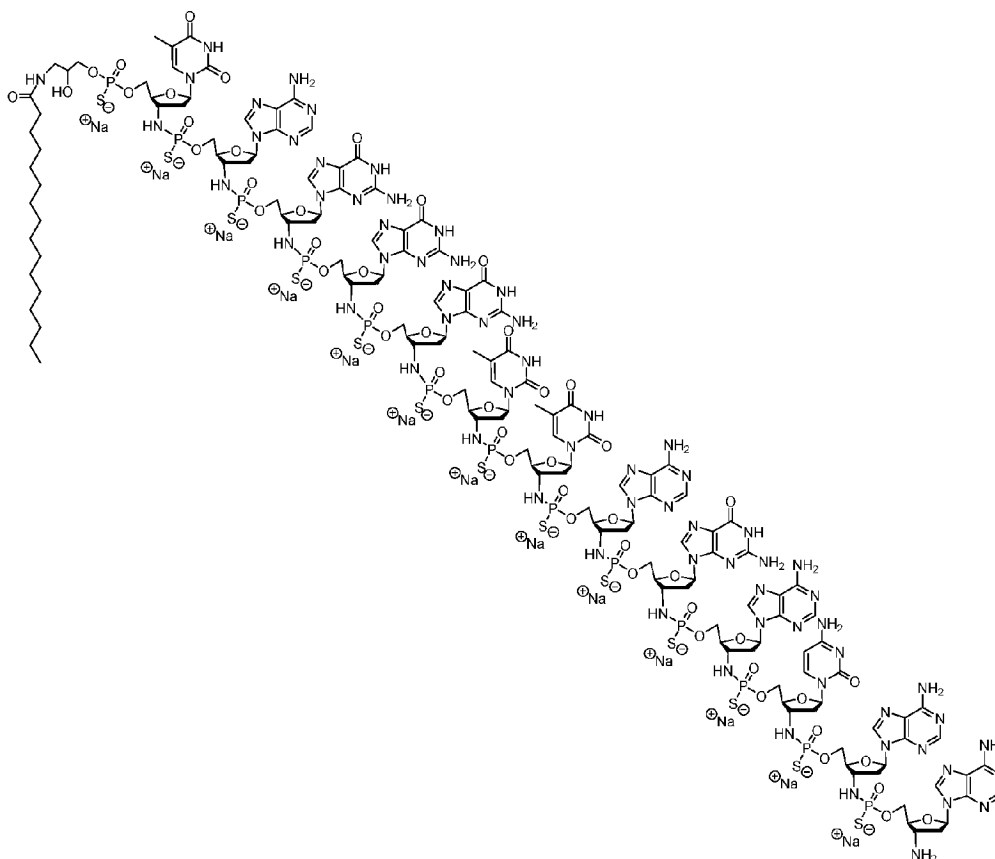
[0061] В некоторых вариантах реализации, ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат, включая его таутомеры и его соли, например, фармацевтически приемлемые соли. Иметелстат является новым, первым в своем классе ингибитором теломеразы с

клинической активностью при гематологических злокачественных заболеваниях (Baerlocher et al., NEJM 2015; 373:920-928; Tefferi et al., NEJM 2015; 373:908-919) (изображен ниже):



где "nps" обозначает тиофосфорамидатную связь —NH—P(=O)(SH)—O— , соединяющую 3'-углерод одного нуклеозида с 5'-углеродом соседнего нуклеозида.

[0062] В некоторых случаях, ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат натрия, включая его таутомеры. Иметелстат натрия представляет собой натриевую соль иметелстата, которая является конъюгированным с синтетическим липидом 13-мерным олигонуклеотидом N3'→P5' -тиофосфорамидатом. Иметелстат натрия является ингибитором теломеразы, представляющим собой ковалентно липидированный 13-мерный олигонуклеотид (изображен ниже), комплементарный (complimentary) к матричной области РНК теломеразы человека (hTR). Химическое название иметелстата натрия: ДНК, d(3'-амино-3'-дезоксип-тио) (Т-А-Г-Г-Г-Т-Т-А-Г-А-С-А-А), 5'-[O-[2-гидрокси-3-(гексадеканоиламино)пропил]фосфоротиоат], натриевая соль (1:13) (SEQ ID NO: 1). Иметелстат натрия не функционирует по антисмысловому механизму и потому не имеет побочных эффектов, обычно наблюдающихся для таких терапий.



Иметелстат натрия

[0063] Если иное не указано или не следует из контекста, ссылки на иметелстат в данном документе также включают его таутомеры и его соли, например, фармацевтически приемлемые соли. Как было отмечено выше, иметелстат натрия, в частности, представляет собой натриевую соль иметелстата. Если иное не указано или не следует из контекста, ссылки на иметелстат натрия в данном документе также включают все его таутомеры.

[0064] Иметелстат и иметелстат натрия могут быть произведены, приготовлены или получены, как описано в других источниках (см., например, Asai et al., *Cancer Res.*, 63:3931- 3939 (2003), Herbert et al., *Oncogene*, 24:5262-5268 (2005), и Gryaznov, *Chem. Biodivers.*, 7:477-493 (2010)). Если иное не указано или не следует из контекста, ссылки на иметелстат в данном документе также включают его соли. Как было отмечено выше, иметелстат натрия, в частности, представляет собой натриевую соль иметелстата.

[0065] Иметелстат нацелен на РНК-матрицу теломеразы и ингибирует активность теломеразы и клеточную пролиферацию в различных раковых клеточных линиях и ксенотрансплантаты опухолей у мышей. Исследования фазы 1 с участием пациентов с

раком молочной железы, немелкоклеточным раком легкого и другими солидными опухолями, множественной миеломой, или хроническим лимфоцитарным лейкозом позволили получить информацию о фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств. Последующие исследования фазы 2 с участием пациентов с эссенциальной тромбоцитемией продемонстрировали эффект снижения тромбоцитов, сопровождающийся значимым снижением нагрузки мутантными аллелями JAK2 V617F и CALR. Иметелстат натрия обычно вводят внутривенно; предусматривается, что в практике способов по данному изобретению могут также быть использованы другие пути введения, такие как интратекальное введение, внутриопухолевая инъекция, пероральное введение и другие. Иметелстат натрия может быть введен в дозах, сопоставимых с обычно используемыми в клинических условиях. В некоторых вариантах реализации, иметелстат натрия вводят, как описано в других разделах данного описания.

[0066] Конкретный вариант реализации осуществляется в соответствии с любым другим вариантом реализации, в котором иметелстат ограничен использованием иметелстата натрия.

Е. Фармацевтические композиции

[0067] Для простоты введения, композиция ингибитора теломеразы (например, как описано в данном документе) может быть составлена для введения в различных фармацевтических формах. В некоторых случаях, ингибитор теломеразы вводят в виде фармацевтической композиции. Носитель или разбавитель фармацевтической композиции должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и не вредным для ее реципиентов. Фармацевтическая композиция может находиться в единичных лекарственных формах, пригодных, в частности, для введения перорально, ректально, подкожно, парентеральной инъекцией или ингаляцией. В некоторых случаях, введение может осуществляться путем внутривенной инъекции. Например, при приготовлении композиции в лекарственной форме для перорального введения могут быть использованы любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п. в случае жидких препаратов для перорального введения, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазывающие вещества, связующие, вещества для улучшения распадаемости таблеток и т.п. в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря своей простоте введения, таблетки и капсулы являются наиболее предпочтительными дозированными лекарственными форм для

перорального введения, для которых очевидно используются твердые фармацевтические носители. Для парентеральных композиций, носитель будет обычно содержать стерильную воду, по меньшей мере в значительной степени, хотя могут быть включены другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости. Могут быть приготовлены, например, растворы для инъекций, в которых носитель содержит солевой раствор, раствор глюкозы или смесь солевого раствора и раствора глюкозы. Могут быть приготовлены, например, растворы для инъекций, в которых носитель содержит солевой раствор, раствор глюкозы или смесь солевого раствора и раствора глюкозы. Растворы для инъекций, содержащие ингибитор теломеразы, описанный в данном документе, могут быть составлены в масле для пролонгированного действия. Пригодными маслами для этой цели являются, например, арахисовое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, кукурузное масло, соевое масло, синтетические сложные эфиры глицерина и длинноцепочечных жирных кислот и смеси этих и других масел. Также могут быть приготовлены суспензии для инъекций, в случае которых могут быть использованы пригодные жидкие носители, суспендирующие агенты и т.п. Также включены препараты в твердой форме, предназначенные для превращения, незадолго до применения, в препараты в жидкой форме. В композициях, пригодных для подкожного введения, носитель необязательно содержит агент, усиливающий проницаемость и/или пригодный смачивающий агент, необязательно в комбинации с пригодными добавками любой природы в небольших количествах, не вызывающих значительного вредного воздействия на кожу. Указанные добавки могут способствовать введению в кожу и/или могут быть полезными при приготовлении требуемой композиции. Композиция может быть введена различными способами, например, в виде трансдермального пластыря, средства для точечной обработки (spot-on), в виде жидкой мази.

[0068] Особенно предпочтительным является составление вышеупомянутых фармацевтических композиций в единичных лекарственных формах для простоты введения и однородности дозировки. Единичная лекарственная форма в используемом в данном документе значении относится к физически отдельным единицам, пригодным для использования в качестве единичных доз, причем каждая единица содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, рассчитанное на создание желательного терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (включая таблетки с надрезом или с покрытием), капсулы, пилюли,

пакетики с порошком, капсулы (wafers), суппозитории, растворы или суспензии для инъекций и т.п., и их отделяемые кратные доли.

[0069] Для увеличения растворимости и/или стабильности лекарственного средства, описанного в данном документе, в фармацевтических композициях, может быть полезным использование α -, β - или γ -циклодекстринов или их производных, в частности, гидроксилалкил-замещенных циклодекстринов, например, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина или сульфобутил- β -циклодекстрина. Также, соразтворители, такие как спирты, могут повышать растворимость и/или стабильность ингибитора теломеразы в фармацевтических композициях.

[0070] В зависимости от способа введения, фармацевтическая композиция будет предпочтительно содержать от 0,05 до 99 % мас., более предпочтительно, от 0,1 до 70 % мас., еще более предпочтительно, от 0,1 до 50 % мас. ингибитора теломеразы, описанного в данном документе, и от 1 до 99,95 % мас., более предпочтительно, от 30 до 99,9 % мас., еще более предпочтительно, от 50 до 99,9 % мас. фармацевтически приемлемого носителя, где все процентные величины относятся к общему весу композиции.

F. Введение и схемы введения

[0071] Частота введения может быть любой частотой, которая снижает тяжесть симптома МДС (например, как описано в данном документе), не создавая значимой токсичности для субъекта. Например, частота введения может составлять от примерно одного раза в два месяца до примерно раза в неделю, альтернативно, от примерно раза в месяц до примерно двух раз в месяц, альтернативно, примерно раз в шесть недель, примерно раз в 5 недель, альтернативно, примерно раз в 4 недели, альтернативно, примерно раз в 3 недели, альтернативно, примерно раз в 2 недели или, альтернативно, примерно раз в неделю. Частота введения может оставаться постоянной или может быть переменной на протяжении лечения. Курс лечения композицией, содержащей один или несколько ингибиторов теломеразы, может включать периоды отдыха. Например, композиция, содержащая ингибитор теломеразы, может вводиться еженедельно на протяжении периода трех недель с последующим двухнедельным периодом отдыха, и такая схема может повторяться много раз. Как и для эффективного количества, различные факторы могут влиять на фактическую частоту введения, используемую для конкретного применения. Например, эффективное количество, продолжительность лечения, использование множества лекарственных агентов, путь введения, и тяжесть МДС и

связанные с ним симптомы могут потребовать увеличения или снижения частоты введения.

[0072] Эффективная продолжительность введения композиции, содержащей ингибитор теломеразы (например, иметелстат или иметелстат натрия) может быть любой продолжительностью, которая уменьшает тяжесть симптома МДС (например, как описано в данном документе) без создания значимой токсичности для субъекта. Таким образом, эффективная продолжительность может изменяться от одного месяца до нескольких месяцев или года (например, от одного месяца до двух лет, от одного месяца до одного года, от трех месяцев до двух лет, от трех месяцев до десяти месяцев, или от трех месяцев до 18 месяцев). В общем, эффективная продолжительность лечения МДС может меняться по длительности от двух месяцев до двадцати месяцев. В некоторых случаях, эффективная продолжительность может продолжаться на протяжении жизни отдельного субъекта. Множество факторов может влиять на фактическую эффективную продолжительность, используемую для конкретного применения. Например, эффективная продолжительность может меняться в зависимости от частоты введения, эффективного количества, использования множества лекарственных агентов, пути введения, и тяжести МДС и связанных с ним симптомов.

[0073] В некоторых случаях, курс лечения и тяжесть одного или нескольких симптомов, связанных с МДС, могут контролироваться. Любой способ может быть использован для определения того, снижается или нет тяжесть симптома МДС. Например, тяжесть симптома МДС (например, как описано в данном документе) может оцениваться с использованием метода биопсии.

[0074] Ингибиторы теломеразы, используемые в способах по изобретению, могут быть введены в любой дозе, являющейся терапевтически эффективной, такой как дозы, сопоставимые с обычно используемыми в клинических условиях. Конкретные режимы дозирования для известных и одобренных противораковых агентов (например, рекомендованная эффективная доза) известны врачам и приведены, например, в описаниях продуктов, входящих в PHYSICIANS' DESK REFERENCE, 2003, 57th Ed., Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J.; Goodman & Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS" 2001, 10th Edition, McGraw-Hill, New York; и/или доступных от Управления по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США и/или описаны в медицинской литературе

[0075] В некоторых аспектах, доза ингибитора теломеразы, иметелстата натрия, вводимого субъекту, составляет от примерно 1,0 мг/кг до примерно 13,0 мг/кг. В других аспектах, доза ингибитора теломеразы составляет от примерно 4,5 мг/кг до примерно 11,7 мг/кг или от примерно 6,0 мг/кг до примерно 11,7 мг/кг, или от примерно 6,5 мг/кг до примерно 11,7 мг/кг. В некоторых вариантах реализации, доза ингибитора теломеразы включает по меньшей мере примерно любое значение из 4,7 мг/кг, 4,8 мг/кг, 4,9 мг/кг, 5,0 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6,0 мг/кг, 6,1 мг/кг, 6,2 мг/кг, 6,3 мг/кг, 6,4 мг/кг, 6,5 мг/кг, 6,6 мг/кг, 6,7 мг/кг, 6,8 мг/кг, 6,9 мг/кг, 7 мг/кг, 7,1 мг/кг, 7,2 мг/кг, 7,3 мг/кг, 7,4 мг/кг, 7,5 мг/кг, 7,6 мг/кг, 7,7 мг/кг, 7,8 мг/кг, 7,9 мг/кг, 8 мг/кг, 8,1 мг/кг, 8,2 мг/кг, 8,3 мг/кг, 8,4 мг/кг, 8,5 мг/кг, 8,6 мг/кг, 8,7 мг/кг, 8,8 мг/кг, 8,9 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 9,2 мг/кг, 9,3 мг/кг, 9,4 мг/кг, 9,5 мг/кг, 9,6 мг/кг, 9,7 мг/кг, 9,8 мг/кг, 9,9 мг/кг, 10 мг/кг, 10,1 мг/кг, 10,2 мг/кг, 10,3 мг/кг, 10,4 мг/кг, 10,5 мг/кг, 10,6 мг/кг, 10,7 мг/кг, 10,8 мг/кг, 10,9 мг/кг, 11 мг/кг, 11,1 мг/кг, 11,2 мг/кг, 11,3 мг/кг, 11,4 мг/кг, 11,5 мг/кг, 11,6 мг/кг, 11,7 мг/кг, 11,8 мг/кг, 11,9 мг/кг, 12 мг/кг, 12,1 мг/кг, 12,2 мг/кг, 12,3 мг/кг, 12,4 мг/кг, 12,5 мг/кг, 12,6 мг/кг, 12,7 мг/кг, 12,8 мг/кг, 12,9 мг/кг, или 13 мг/кг.

[0076] В некоторых вариантах реализации, эффективное количество ингибитора теломеразы, вводимое индивидууму, включает по меньшей мере примерно любое значение из 1 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4,7 мг/кг, 5 мг/кг, 6,0 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7,5 мг/кг, 9,4 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, или 20 мг/кг. В некоторых вариантах реализации, эффективное количество ингибитора теломеразы, вводимое индивидууму, составляет примерно любое значение из 1 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3,5 мг/кг, 5 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7,5 мг/кг, 9,4 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, или 20 мг/кг. В различных вариантах реализации, эффективное количество ингибитора теломеразы, вводимое индивидууму, включает менее чем примерно любое значение из 350 мг/кг, 300 мг/кг, 250 мг/кг, 200 мг/кг, 150 мг/кг, 100 мг/кг, 50 мг/кг, 30 мг/кг, 25 мг/кг, 20 мг/кг, 10 мг/кг, 7,5 мг/кг, 6,5 мг/кг, 5 мг/кг, 3,5 мг/кг, 2,5 мг/кг, 1 мг/кг, или 0,5 мг/кг ингибитора теломеразы.

[0077] Типичные примеры частот введения доз фармацевтической композиции, содержащей ингибитор теломеразы, включают, без ограничений, ежедневно; через день; два раза в неделю; три раза в неделю; еженедельно без перерывов; еженедельно, три из четырех недель; раз в три недели; раз в две недели; еженедельно, две из трех недель. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическую композицию вводят примерно раз в неделю, раз в 2 недели, раз в 3 недели, раз в 4 недели, раз в 5 недель, раз в 6 недель, раз в 7 недель или раз в 8 недель. В некоторых вариантах реализации, композицию вводят по

меньшей мере примерно любое количество раз из 1-го, 2-х, 3-х, 4-х, 5-и, 6-и, или 7-и (т.е., ежедневно) в неделю, или три раза ежедневно, два раза ежедневно. В некоторых вариантах реализации, интервалы между введениями составляют менее чем примерно любое значение из 6 месяцев, 3 месяцев, 1 месяца, 20 дней, 15 дней, 12 дней, 10 дней, 9 дней, 8 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дней, 3 дней, 2 дней или 1 дня. В некоторых вариантах реализации, интервалы между введениями составляют более чем примерно любое значение из 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, или 12 месяцев. В некоторых вариантах реализации, график введения доз не имеет перерывов. В некоторых вариантах реализации, интервал между введениями составляет не более примерно недели.

[0078] Ингибиторы теломеразы, такие как иметелстат (например, иметелстат натрия), могут быть введены с использованием любого пригодного способа. Например, ингибиторы теломеразы, такие как иметелстат (например, иметелстат натрия), могут вводиться внутривенно раз в 4 недели на протяжении определенного периода времени (например, одного, двух, трех, четырех или пяти часов). В некоторых вариантах реализации, иметелстат вводят внутривенно раз в неделю на протяжении периода времени, равного примерно 2 часам, в дозе 7-10 мг/кг. В некоторых вариантах реализации, иметелстат вводят внутривенно раз в 3 недели на протяжении периода времени примерно 2 часа в дозе 2,5-7 мг/кг. В варианте реализации, иметелстат вводят внутривенно на протяжении периода примерно 2 часа раз в 4 недели в дозе 0,5-5 мг/кг. В варианте реализации, иметелстат вводят внутривенно раз в 3 недели на протяжении периода времени примерно 2 часов в дозе примерно 2,5-10 мг/кг. Альтернативно, иметелстат вводят внутривенно на протяжении периода примерно 2 часов раз в 4 недели в дозе примерно 0,5-9,4 мг/кг.

[0079] В некоторых вариантах реализации способа, иметелстат вводят на протяжении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более чем 8 циклов дозировки, причем каждый цикл включает: внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели, внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в неделю в течение четырех недель, внутривенное введение примерно 2,5-10 мг/кг иметелстата раз в три недели, или внутривенное введение примерно 0,5-9,4 мг/кг иметелстата раз в четыре недели. В определенных случаях, каждый цикл дозировки включает внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели. В некоторых случаях, каждый цикл

дозировки включает внутривенное введение примерно 7,5 мг/кг иметелстата примерно раз в четыре недели.

[0080] В одном варианте реализации изобретения, иметелстат вводят внутривенно в дозе примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели после премедикации антигистаминным препаратом, кортикостероидом, или обоими. В других вариантах реализации, иметелстат вводят внутривенно в дозе примерно 7,5 мг/кг, альтернативно, от примерно 7,0 мг/кг до примерно 7,7 мг/кг, иметелстата раз в четыре недели после премедикации антигистаминным препаратом, кортикостероидом, или обоими.

[0081] В некоторых вариантах реализации, иметелстат вводят в дозе примерно 7,5 мг/кг, альтернативно, от примерно 7,0 мг/кг до примерно 7,7 мг/кг, раз в четыре недели на протяжении по меньшей мере трех циклов, и затем дозу увеличивают. В некоторых вариантах реализации, дозировка иметелстата может быть увеличена до примерно 9,4 мг/кг, альтернативно, от примерно 8,8 мг/кг до примерно 9,6 мг/кг (kg/mg), при условии, что низший уровень АЧН (абсолютное число нейтрофилов) и тромбоцитов не опускается до значений в диапазоне между (have not dropped between) примерно $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и примерно $75 \times 10^9/\text{л}$, соответственно, и не наблюдается негематологическая токсичность степени ≥ 3 .

[0082] Следует понимать, что лечение рака иногда предусматривает множество "раундов" или "циклов" введения лекарственного препарата, причем каждый цикл включает введение лекарственного препарата один или несколько раз в соответствии с определенным графиком (например, каждые три недели в течение трех последовательных дней; раз в неделю; и т.д.). Например, противораковые препараты могут вводиться на протяжении от 1 до 8 циклов, или более длительного периода. При введении субъекту более чем одного лекарственного препарата (например, двух лекарственных препаратов), каждый из них может вводиться в соответствии со своим собственным графиком (например, еженедельно; раз в три недели; и т.д.). Следует понимать, что введение лекарственных препаратов, даже вводимых с разной периодичностью, может координироваться таким образом, чтобы оба препарата вводились в один и тот же день на протяжении по меньшей мере некоторого времени или, альтернативно, таким образом, чтобы лекарственные препараты вводились в последовательные дни на протяжении по меньшей мере некоторого времени.

[0083] Как понятно специалистам в данной области техники, лечение противораковыми препаратами может быть временно приостановлено, если наблюдается токсичность, или для удобства пациента, без выхода за пределы объема изобретения, и затем возобновлено.

[0084] В некоторых вариантах реализации, изобретение относится к ингибитору теломеразы для использования в способе лечения миелодиспластического синдрома (МДС), включающем введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора теломеразы; при этом субъект не получал ранее лечения агентом, выбранным из гипометилирующего агента (НМА) и леналидомида. В других вариантах реализации, изобретение относится к ингибитору теломеразы для использования в способе лечения миелодиспластического синдрома (МДС), включающем введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора теломеразы; при этом субъект не получал ранее лечения агентом, выбранным из НМА, леналидомида, и их комбинации.

[0085] В некоторых вариантах реализации, изобретение относится к ингибитору теломеразы для использования в способе, определенном в любом из других вариантов реализации.

G. Типичные варианты реализации

[0086] Типичные варианты реализации способов лечения МДС по изобретению, которые включают введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора теломеразы, причем субъект не получал ранее лечения агентом, выбранным из гипометилирующего агента (НМА) и леналидомида, приведены в Таблице А ниже.

[0087] Типичные варианты реализации включают использование любых ингибиторов теломеразы в Таблице А для лечения любого из типов МДС, указанных в Таблице А, у любого из субъектов, указанных в Таблице А, причем субъект не получал ранее любого из видов лечения, указанных в Таблице А. В некоторых вариантах реализации используется одна из схем введения, описанных в Таблице А. В других вариантах реализации, способы могут быть использованы для лечения любого из типов МДС, указанных в Таблице А, у любого из субъектов, указанных в Таблице А, с использованием иметелстата (иметелстата натрия), причем субъект не получал ранее любого из видов лечения, указанных в Таблице А. В случае использования иметелстата (иметелстата натрия), могут применяться любые схемы введения, указанные в Таблице А.

Таблица А. Типичные варианты реализации изобретения

Тип МДС	МДС
	Рецидивирующий или рефрактерный МДС
	Рецидивирующий МДС
	Рефрактерный МДС
	МДС, рецидивирующий/невосприимчивый к эритропоэз-стимулирующему агенту (ЭСА) (например, эритропоэтин-альфа, эритропоэтин-бета, дарбэпоэтин, или их комбинация).
Субъект	субъект с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS
	субъект с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS и трансфузионной зависимостью
	субъект с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS и трансфузионной зависимостью, с потребностью в трансфузии примерно 4 единицы эритроцитной массы или больше на протяжении 8 недель перед введением ингибитора теломеразы
	трансфузионно зависимый, например, трансфузионно зависимый с потребностью в трансфузии примерно 4 единицы эритроцитной массы или больше на протяжении 8 недель перед введением ингибитора теломеразы
	субъект с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS и non-del5q (без делеции 5q)
	субъект с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS, non-del5q, и с трансфузионной зависимостью
	субъект с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS, non-del5q, и трансфузионно зависимый, с потребностью в трансфузии примерно 4 единицы эритроцитной массы или больше на протяжении 8 недель перед введением ингибитора теломеразы
	non-del5q
	non-del5q и трансфузионно зависимый

	non-del5q и трансфузионно зависимый, с потребностью в трансфузии примерно 4 единицы эритроцитной массы или больше на протяжении 8 недель перед введением ингибитора теломеразы
Субъект не получал ранее лечения	гипометилирующим агентом (например, децитабином или азациитидином)
	гипометилирующим агентом (например, децитабином или азациитидином) и леналидомидом
	децитабином
	азациитидином
	азациитидином и децитабином
	леналидомидом
	леналидомидом и децитабином
	леналидомидом и азациитидином
	леналидомидом, азациитидином и децитабином
Ингибитор теломеразы	Любой пригодный ингибитор или
	иметелстат (иметелстат натрия)
Введение	Введение ингибитора теломеразы на протяжении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более чем 8 циклов дозировки
	Введение иметелстата (иметелстата натрия) на протяжении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более чем 8 циклов дозировки, причем каждый цикл включает: (a) внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели; (b) внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в неделю в течение четырех недель; (c) внутривенное введение примерно 2,5-10 мг/кг иметелстата раз в три недели; или (d) внутривенное введение примерно 0,5-9,4 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.
	Введение иметелстата (иметелстата натрия) на протяжении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более чем 8 циклов дозировки, причем каждый цикл включает внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата (иметелстата натрия) раз в четыре

	недели
	Введение иметелстата (иметелстата натрия) на протяжении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более чем 8 циклов дозирования, причем каждый цикл включает внутривенное введение примерно 7,5 мг/кг иметелстата (иметелстата натрия) раз в четыре недели

[0088] Приведенные далее примеры предназначены для иллюстрации и не являются ограничительными.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Эффективность и безопасность иметелстата у трансфузионно-зависимых (TD) пациентов с миелодиспластическими синдромами низкого/промежуточного-1 риска по шкале Международной прогностической балльной системы (IPSS), рецидивирующими/невосприимчивыми к лечению эритропоэз-стимулирующим агентом (ЭСА) (IMerge™)

Вступление

[0089] IMerge™: продолжающиеся глобальные исследования в 2 частях иметелстата натрия у зависимых от трансфузии (TD) эритроцитов (RBC) пациентов с рецидивирующими/невосприимчивыми к ЭСА МДС низкого риска. Часть 1 состояла в открытых исследованиях монотерапии иметелстатом натрия без контрольной группы. Этот пример содержит результаты исследований безопасности и эффективности для 32 пациентов, зачисленных для участия в Части 1. Также представлен анализ подгруппы пациентов, не получавших ранее лечения леналидомидом и гипометилирующим агентом (НМА) и не имеющих del(5q). Результаты позволяют предположить повышенную эффективность для этих пациентов.

Способы

[0090] ***Условия участия:*** Для участия в исследованиях выдвигались следующие требования:

- Взрослые пациенты с диагнозом МДС; группы риска низкая или Int-1 (промежуточная-1) по шкале Международной прогностической балльной системы (IPSS)
- Трансфузионная зависимость (TD), определяемая как потребность в трансфузии эритроцитов (RBC) ≥ 4

единиц эритроцитарной массы на протяжении 8 недель перед зачислением в исследование.

- Рецидивирующий или рефрактерный к ЭСА после по меньшей мере 8 недель еженедельно 40000 Ед эпоэтина альфа или 150 мкг (mcg) дарбэпоэтина альфа (или эквивалента) или >500 мЕд/мл эритропоэтина сыворотки (ЭПОС)
- Дозволяется любая предшествующая терапия (включая леналидомид или НМА). Участие пациентов с кариотипом del(5q) позволялось независимо от предшествующего лечения.
- Балльная оценка по шкале Восточной объединённой онкологической группы США (ECOG) - 0-2.
- Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоциты $\geq 7,5 \times 10^9/\text{л}$ независимо от поддерживающей терапии фактором роста или трансфузией.
- Функциональные тесты печени: AST (аспартатаминотрансфераза), ALT (аланинаминотрансфераза) и ALP (щелочная фосфатаза) $\leq 2,5$ верхней границы нормы (x ВГН), общий билирубин ≤ 3 x ВГН и прямой билирубин ≤ 2 x ВГН (за исключением случаев, вызванных синдромом Жильбера).

[0091] *Лечение*: Иметелстат натрия вводили путем 2-часовой внутривенной (IV) инфузии каждые 4 недели с начальной дозой 7,5 мг/кг, после премедикации антигистаминным препаратом и кортикостероидом. Эскалация дозы до 9,4 мг/кг позволялась при недостаточном ответе после по меньшей мере 3 циклов с начальной дозой, при условии, что нижние значения АЧН и тромбоцитов не опускаются ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и $75 \times 10^9/\text{л}$, соответственно, и не наблюдается негематологическая токсичность степени ≥ 3 . Поддерживающая терапия, включая трансфузию и миелоидные факторы роста, при наличии клинических показаний, была дозволена.

[0092] *Конечные точки и анализ*:

- Первичная конечная точка: величина независимости от трансфузии эритроцитов (ТІ) продолжительностью ≥ 8 недель.
- Ключевые вторичные конечные точки:
 - Безопасность;
 - Величина ТІ ≥ 24 недель;
 - Время до и продолжительность ТІ;
 - Величина гематологического улучшения (НІ); и
 - Величина полного ответа (СR) и частичного ответа (PР) по Международной рабочей группе (ІWG).

Результаты

[0093] Пациенты

- Исходная медианная нагрузка трансфузии эритроцитов, 6 единиц эритроцитной массы/8 недель (диапазон: 4-14)

[0094] Базовые характеристики указаны в Таблице 1 ниже. В Таблице 1 используются следующие аббревиатуры: показатель общего состояния Восточной объединённой онкологической группы США 0-1 ("ECOG PS 0-1"); рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами ("РАКС"); или рефрактерная цитопения с множественной дисплазией и кольцевыми сидеробластами ("РЦМД-КС").

Таблица 1: Базовые характеристики (N=32)	
Медианный возраст (диапазон), лет	68,5 (46-83)
Мужчины, n (%)	16 (50)
ECOG PS 0-1 (%)	29 (91)
Риск по IPSS, n (%)	
Низкий	19 (59)
Промежуточный-1	13 (41)
Кариотип	
Нормальный	17 (53)
Любая аномалия	11 (34)
V. del(5q)	7 (22)
Неизвестный (потеря или отсутствие роста)	4 (13)
Категория по ВОЗ, n (%)	
РАКС/РЦМД-КС	16 (50)
Все остальные	16 (50)
ЭПОС >500 мЕд/мл, n (%)	13* (43)
Предшествующий ЭСА	28 (88)
Предшествующий леналидомид, n (%)	12 (38)
Предшествующий децитабин или азацитидин	8 (25)
Не получавшие ранее леналидомид и НМА и non-del (5q), n (%)	13 (41)
<ul style="list-style-type: none"> из 30 пациентов с указанными уровнями ЭПОС 	

[0095] Ключевые гематологические критерии: АЧН=1500 и PLT=75000. На основании исходной трансфузионной нагрузки эритроцитами можно предположить, что эта группа пациентов получала интенсивные трансфузии.

Результаты (первый мгновенный снимок данных (data snapshot))

[0096] *Экспозиция*

- Медианный период наблюдения для этого анализа: 66,1 недель

- Медианное число циклов лечения: 6,5 (диапазон значений: 1-20 циклов)
- Для шестнадцати пациентов (50%) проводилось снижение доз и для 19 пациентов (59%) - задержки циклов вследствие побочных явлений
- Для семи пациентов проводилась эскалация дозы иметелстата натрия до 9,4 мг/кг

Эффективность

[0097] В Таблице 2 ниже приведены ключевые эффективности исходов.

Таблица 2: Ключевые эффективности исходов		
Исходы	Все получавшие лечение (N=32)	Не получавшие ранее леналидомид и НМА и non-del(5q) (n=13)
Количество пациентов с ≥ 8 -недельной ТИ, n (%)	12* (38)	7 (54)
Среднее относительное снижение по сравнению с исходной трансфузионной нагрузкой (%)	-64	-71
Количество пациентов с ≥ 24 -недельной ТИ, n (%)	5 (16)	4 (31)
Медианное время до начала ТИ, недель	8,1	8,3
Медианная продолжительность ТИ, недель	23,1	42,9
Количество пациентов с гематологическим улучшением - эритроидным ответом (Erythroid HI), n (%)	20† (63)	9† (69)

CR + mCR + PR (полный ответ + костномозговой полный ответ + частичный ответ) (по IWG), n (%)	4 (13)	3 (23)
<p>*Результаты основаны на мгновенном снимке данных за 16 октября 2017 г. ("первый мгновенный снимок данных"), в котором одна ≥ 8-недельная Т1 не была полностью подтверждена на основании сообщения исследователя</p> <p>†Включает пациентов со снижением трансфузии на ≥ 4 единицы эритроцитной массы за наилучший 8-недельный период во время проведения исследований, а также пациентов с повышением гемоглобина по сравнению с уровнем до лечения.</p>		

[0098] Порго первичного измеряемого параметра RBC Т1 (независимость от трансфузии эритроцитов) продолжительностью ≥ 8 был достигнут для 12/32 (38%) пациентов.

[0099] Для 5/32 (16%) был достигнута 24-недельная Т1 (см. Фиг. 1А, 1В и Фиг. 2). У этих пациентов также было достигнуто стабильное повышение гемоглобина на по меньшей мере 1,5 г/дл на протяжении 8 недель (HI-E Hb) (HI-E Hb = гематологическое улучшение - эритроидный ответ с устойчивым повышением гемоглобина на по меньшей мере 1,5 г/дл на протяжении 8 недель). Продолжительность Т1 у пациентов (65,1 недель) превысила один год.

[00100] У 20/32 пациентов (63%) наблюдалось эритроидное гематологическое улучшение (HI) (см. Фиг. 1А и Фиг. 1В).

[00101] В подгруппе пациентов, которые не получали ранее леналидомид и НМА и не имели del(5q), показатели 8-недельной и 24-недельной Т1 составляли 54% и 31%, соответственно (выше, чем в популяции в целом) и показатель HI составлял 69% (величина, близкая к значению для популяции в целом). Полный ответ (CR) и полный костномозговой ответ (mCR) наблюдались каждый у 2 пациентов, частичный ответ не наблюдался (PR), показатель CR+PR+mCR составлял 13%.

[00102] Один CR и оба случая mCR наблюдались в подгруппе пациентов, не получавших ранее леналидомид и НМА, и не имевших del(5q). Показатели 8-недельной Т1 не различались по признаку присутствия кольцевых сидеробластов (RS): 38% (6/16) для RS+ и 38% (6/16) для RS-.

[00103] Ответ, по-видимому, был независимым от уровня ЭПОС; из 30 пациентов с указанным исходным уровнем ЭПОС: 41% (7/17) с уровнем ЭПОС ≤ 500 мЕд/л достигали ≥ 8 -недельной ТГ; и 38% (5/13) с уровнем ЭПОС ≥ 500 мЕд/л достигали ≥ 8 -недельной ТГ.

Безопасность

[00103] Цитопении, в частности, нейтропения и тромбоцитопения, были наиболее часто наблюдаемыми побочными явлениями вообще и в подгруппе не получавших ранее леналидомид и НМА и не имеющих del(5q) (см. Таблицу 3 ниже). Эта подгруппа пациентов имела более низкую частоту случаев нейтропении степени ≥ 3 по сравнению с популяцией в целом, но схожие показатели тромбоцитопении степени ≥ 3 (см. Таблицу 4 ниже). В большинстве случаев, цитопении степени ≥ 3 были обратимыми в течение 4 недель без клинических последствий, и пациенты могли продолжать лечение иметелстатом натрия после модификации дозы.

[00104] У 1 пациента (из 22 с нейтропенией) наблюдалась нейтропеническая лихорадка и 2 пациента (из 18 с тромбоцитопенией) имели тромбоцитопению 3 степени в сочетании с эпизодами кровотечения 1 степени, которые оба считались связанными с иметелстатом натрия; эти эпизоды прошли без последствий. 28 пациентов (88%) имели повышение функциональных тестов печени (LFT) на по меньшей мере одну степень. Эти явления обычно имеют 1 или 2 степень и являются обратимыми. Четыре пациента (включая 3 в подгруппе пациентов, не получавших ранее леналидомид и НМА и не имеющих del[5q]) продемонстрировали ухудшение аспартатаминотрансферазы (AST) и/или аланинаминотрансферазы (ALT) 3 степени, и 1 из этих пациентов имел ухудшение билирубина 3 степени; все они были обратимыми.

[00105] В Таблице 3 приведены наиболее распространенные побочные явления, возникающие при лечении. В Таблице 4 указаны максимальные изменения степени цитопении по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 3: Наиболее распространенные побочные явления, возникающие при лечении ($\geq 10\%$ от всех пациентов, получавшие лечение)		
	Все получавшие лечение (N = 32)	Не получавшие ранее леналидомид и НМА и non-del(5q) (n=13)
Пациенты с ≥ 1 побочными явлениями, возникающими при лечении ("AE"), n (%)	31 (97)	12 (92)
Нейтропения	22 (69)	7 (54)
Тромбоцитопения	18 (56)	8 (62)
Головная боль	8 (25)	2 (15)
Повышение аланинаминотрансферазы ("ALT")	6 (19)	3 (23)
Повышение аспаргатаминотрансферазы ("AST")	5 (16)	3 (23)
Лейкопения	5 (16)	2 (15)
Мышечные спазмы	5 (16)	2 (15)
Анемия	4 (13)	2 (15)
Астения	4 (13)	4 (31)
Запор	4 (13)	2 (15)
Кашель	4 (13)	1 (8)
Диарея	4 (13)	1 (8)
Одышка	4 (13)	2 (15)
Гриппоподобное заболевание	4 (13)	1 (8)
Тошнота	4 (13)	2 (15)
Периферический отёк	4 (13)	2 (15)
Вирусное ОРЗ	4 (13)	4 (31)

Таблица 4: Максимальные изменения степени цитопении по сравнению с исходным уровнем		
	Все получавшие лечение (N=32)	Не получавшие ранее леналидомид и НМА и non-del(5q) (n=13)
Нейтрофилы, n (%)		
Без ухудшения	4 (13)	3 (23)
1	3 (9)	1 (8)
2	4 (13)	2 (15)
3	8 (25)	2 (15)
4	13 (41)	5 (38)
Тромбоциты, n (%)		
Без ухудшения	7 (22)	3 (23)
1	2 (6)	1 (8)
2	7 (22)	2 (5)
3	10 (31)	5 (38)
4	6 (19)	2 (15)

Результаты в Таблице 4 основаны на первом мгновенном снимке данных.

Результаты (второй мгновенный снимок данных)

[0106] Экспозиция

- Медианный период наблюдения для этого анализа: 95 недель
- Медианное число циклов лечения: 6,5 (диапазон значений: 1-28 циклов)
- Для шестнадцати пациентов (50%) проводилось снижение доз и 19 пациентов (59%) имели задержки циклов
- Для семи пациентов проводилась эскалация дозы иметелстата натрия до 9,4 мг/кг

Эффективность

[0107] В Таблице 5 ниже приведены ключевые эффективности исходов для второго образца данных.

Таблица 5: Ключевые эффективности исходов		
Параметры	Все получавшие лечение (N=32)	Не получавшие ранее леналидомид и НМА и non-del(5q) (n=13)
Количество пациентов с 8-недельной ТП, n (%)	11 (34)	7 (54)
Количество пациентов с 24-недельной ТП, n (%)	5 (16)	4 (31)
Медианное время до начала ТП (диапазон значений), недель	8,0 (0,1-33,1)	8,3 (0,1-33,1)
Медианная продолжительность ТП (диапазон значений), недель	23,1 (8-105)	42,9 (8-105)
Количество пациентов с уменьшением трансфузий (НП-Е), n (%)	19 (59)	9 (69)
Среднее относительное снижение нагрузки от трансфузии эритроцитов по сравнению с исходной (%)	-60	-71
CR + костномозговой CR + PR (по IWG), n (%)	6 (19)	4 (31)
<p>*Результаты основаны на мгновенном снимке данных за 10 мая 2018 г. (“второй мгновенный снимок данных”)</p> <p>† Включает пациентов со снижением трансфузии на ≥ 4 единицы эритроцитной массы за наилучший 8-недельный период во время проведения исследований, а также пациентов с повышением гемоглобина по сравнению с уровнем до лечения.</p>		

[0108] Максимальная продолжительность наблюдения за отвечающим пациентом составила 115 недель или 26 месяцев.

[0109] Из семи субъектов, получивших эскалацию дозы, один субъект достиг 8-недельной ТП и три субъекта достигли НI-E. Медианное число циклов лечения для подгруппы составило 8 циклов. Медианная продолжительность терапии в целом и для подгруппы составляла 24 недели и 29 недель, соответственно.

[0110] На Фиг. 3А продемонстрирован наибольший период без трансфузий для второго мгновенного снимка данных. Три из пяти пациентов с 24-недельной ТП продолжают получать лечение. Данные, представленные на Фиг. 3А, обобщены в в Таблице 6 ниже:

Таблица 6: Наибольший период без трансфузии	
Параметры	Все получавшие лечение (N=32)
Количество пациентов с 8-недельной ТП, n (%)	11 (34)
Количество пациентов с 24-недельной ТП, n (%)	5 (16)
Медианное время до начала ТП (диапазон значений), недель	8,0 (0,1-33,1)
Медианная продолжительность ТП (диапазон значений), недель	23,1(8-105)

[0111] На Фиг. 3В продемонстрированы абсолютные изменения числа трансфузий за наилучший 8-недельный период времени. Один пациент с трансфузионной нагрузкой, равной 10, спустился до 0. Пациенты, не достигшие ТП (НI-E (TR) (гематологическое улучшение - эритроидный ответ с уменьшением трансфузий)), продемонстрировали некоторое довольно значимое уменьшение трансфузионной нагрузки. Данные, представленные на Фиг. 3В, обобщены в Таблице 7 ниже:

Таблица 7: Абсолютное изменение числа трансфузий за наилучший 8-недельный период времени	
Параметры	Все получавшие лечение (N=32)
Количество пациентов с уменьшением трансфузий (HI-E), n (%)	19 (59)
Среднее относительное снижение нагрузки от трансфузии эритроцитов по сравнению с исходной, %	-60

[0112] На Фиг. 4 приведены результаты эффективности в подгруппах EPO и RS для второго мгновенного снимка данных. Для этих подгрупп наблюдались схожие значения эффективности. Фиг. 5 демонстрирует гематологию и введение иметелстата натрия пациентам во времени для второго мгновенного снимка данных. Фиг. 6 демонстрирует гемоглобин и дозирование иметелстата натрия для пациентов с устойчивой трансфузионной независимостью (TI). Верхние три пациента на Фиг. 6 продолжают получать лечение. Верхние два субъекта на Фиг. 6 имеют наибольшую продолжительность наблюдения.

Безопасность

[0113] Результаты по безопасности для пациентов, не получавших ранее леналидомид/НМА и являющихся non-del(5q), были схожими с данными для популяции исследований в целом.

[0114] В Таблице 8 приведены наиболее распространенные побочные явления, возникающие при лечении, для второго мгновенного снимка данных. В Таблице 9 приведены частота случаев и обратимость цитопений 3/4 степени. В Таблице 10 указаны максимальные степени после исходных значений по шкале СТСАЕ (Общая терминология критериев нежелательных явлений), ухудшившиеся по сравнению с исходными значениями для цитопении по популяциям, и набор данных для анализа безопасности по второму мгновенному снимку данных.

Таблица 8: Наиболее распространенные побочные явления, возникающие при лечении (>10% от всех пациентов, получавших лечение)		
	Все получавшие лечение (N = 32)	Не получавшие ранее леналидомид и НМА и non-del(5q) (n=13)
Пациенты с ≥ 1 побочными явлениями, возникающими при лечении ("AE"), n (%)	31 (97)	12 (92)
Нейтропения	23 (72)	7 (54)
Тромбоцитопения	18 (56)	8 (62)
Головная боль	8 (25)	2 (15)
Повышенная аланинаминотрансфераза ("ALT")	6 (19)	3 (23)
Повышенная аспаратаминотрансфераза ("AST")	5 (16)	3 (23)
Лейкопения	5 (16)	2 (15)
Мышечные спазмы	5 (16)	2 (15)
Диарея	5 (16)	2 (15)
Анемия	4 (13)	2 (15)
Астения	4 (13)	4 (31)
Боль в спине	4 (13)	2 (15)
Запор	4 (13)	2 (15)
Кашель	4 (13)	1 (8)
Одышка	4 (13)	2 (15)
Гриппоподобное заболевание	4 (13)	1 (8)
Тошнота	4 (13)	2 (15)

Периферический отёк	4 (13)	2 (15)
Вирусное ОРЗ	4 (13)	4 (31)

Таблица 9: Частота и обратимость цитопений 3/4 степени		
	Все получавшие лечение (N=32)	Не получавшие ранее леналидомид и НМА и Non-del(5q) (n=13)
Нейтрофилы, n (%)		
3 степени	8 (25)	2 (15)
восстановление < 4 недель	4 (50)	1 (50)
4 степени	13 (41)	5 (38)
восстановление < 4 недель	12 (92)	5 (100)
Тромбоциты, n (%)		
3 степени	10 (31)	5 (38)
восстановление < 4 недель	9 (90)	5 (100)
4 степени	8 (25)	3 (23)
восстановление < 4 недель	6 (75)	3 (100)

[0115] Одиннадцать пациентов получали G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) в ходе исследований для лечения побочных явлений или текущей истории болезни (n=10) или в качестве профилактики (n=1).

Таблица 10: Максимальные степени после исходных значений по шкале STCAE, ухудшившиеся по сравнению с исходными значениями для цитопении по популяциям; анализ безопасности			
	Все субъекты	Исследуемая популяция	Другие субъекты
Набор данных для анализа: безопасность	32	13	19
Нейтрофилы (x10E9/л)			
Без ухудшения	4 (12,5%)	3 (23,1%)	1 (5,3%)
1	3 (9,4%)	1 (7,7%)	2 (10,5%)
2	4 (12,5%)	2 (15,4%)	2 (10,5%)
3	8 (25,0%)	2 (15,4%)	6 (31,6%)
4	13 (40,6%)	5 (38,5%)	8 (42,1%)
Тромбоциты (x10E9/л)			
Без ухудшения	5 (15,6%)	2 (15,4%)	3 (15,8%)
1	2 (6,3%)	1 (7,7%)	1 (5,3%)
2	7 (21,9%)	2 (15,4%)	5 (26,3%)
3	10 (31,3%)	5 (38,5%)	5 (26,3%)
4	8 (25,0%)	3 (23,1%)	5 (26,3%)
Примечание: Ухудшение определяется как повышение степени STCAE по сравнению с исходным значением. Итоговые степени 1-4 категоризируют субъектов в соответствии с лабораторными результатами максимальной степени (maximum grade lab) из лабораторных результатов, ухудшившихся по сравнению с исходными значениями. Следует учитывать, что исследуемая популяция включает субъектов без предшествующего применения НМА или леналидомида (Len) и без			

del(5q) в начальный момент времени.

Данные соответствуют мгновенному снимку данных на 10 мая 2018 г. ("второй мгновенный снимок данных")

Наблюдения (на основании обоих мгновенных снимков данных)

[0116] Данные по безопасности и эффективности для 32 пациентов в Части 1 исследований поддерживают продолжение изучения иметелстата натрия с использованием текущей схемы введения 7,5 мг/кг каждые 4 недели.

[0117] По первому мгновенному снимку данных, 8-недельная RBC TI (независимость от трансфузии эритроцитов) была продемонстрирована у 38% и гематологическое улучшение - эритроидный ответ (erythroid HI) у 63% зависимых от трансфузии эритроцитов пациентов с МДС групп низкого/промежуточного-1 риска по IPSS, рецидивирующих/невосприимчивых к ЭСА. Долговременная 24-недельная TI, с постоянным повышением Hb, наблюдалась у 16% пациентов.

[0118] По первому мгновенному снимку данных, 54% RBC TI наблюдалась у 13 пациентов без del(5q) и без предшествующей экспозиции леналидомидом или НМА (по сравнению с 38% в популяции в целом), и ответы были более продолжительными (показатель 24-недельной TI - 31%).

[0119] В общем, 8-недельная TI наблюдалась у 34% всех пациентов, с показателем 24-недельной TI, равным 16%. Медианное время до TI составляло 8,0 недель. Медианная продолжительность TI составляла 23,1 недель.

[0120] Для пациентов, не получавших ранее леналидомид/НМА, и non-del(5q), показатели 8-недельной и 24-недельной TI составляли 54% и 31%, соответственно. Для этих пациентов, медианная продолжительность TI составляла 42,9 недель.

[0121] В общем, снижение трансфузии (TR) (HI-E) наблюдалось у 59% всех пациентов. Среднее относительное снижение нагрузки от трансфузии эритроцитов от исходного значения составляло 60%.

[0122] Эти результаты поддерживают дальнейшие исследования иметелстата натрия (7,5 мг/кг /4 недели) при МДС групп низкого/промежуточного-1 риска по IPSS, трансфузионно-зависимых (TD), ЭСА-рецидивирующих/невосприимчивых. У зависимых от трансфузии эритроцитов пациентов с МДС низкого риска (LR-MDS) (медиана: 6

единиц/8 недель), лечение иметелстатом натрия приводило к улучшению эритроидных показателей у большинства пациентов.

[0123] Эти исследования повторяли для изучаемой популяции 13 субъектов с МДС non-del(5q) и без предшествующей экспозиции НМА или леналидомидом. В этой изучаемой популяции, 53,8% достигало первичной конечной точки 8-недельной RBC TI, по сравнению с 21,1% у других субъектов, не входящих в изучаемую популяцию. Ответы в изучаемой популяции были более продолжительными, чем у других субъектов (медианная продолжительность - 42,9 против 13,9 недель) и большее число субъектов в изучаемой популяции достигало 24-недельной RBC TI (30,8% против 5,3%). Изучаемая популяция продемонстрировала сравнимый или лучший профиль безопасности по показателям цитопении и других побочных явлений, и цитопении в изучаемой популяции, по-видимому, проходила быстрее.

[0124] Хотя конкретные варианты реализации были описаны более подробно в качестве иллюстрации и примера для ясности понимания, из описания данного изобретения можно легко понять, что определенные изменения и модификации могут быть проведены без выхода за пределы сущности или объема прилагаемой формулы изобретения.

[0125] Соответственно, предшествующее описание просто иллюстрирует основные положения изобретения. Могут быть предусмотрены различные схемы, которые, хотя и не были явным образом описаны или проиллюстрированы в данном документе, воплощают принципы изобретения и не выходят за пределы его сущности и объема. Кроме того, все примеры и условные выражения, используемые в данном документе, предназначены в основном для того, чтобы помочь читателю в понимании принципов изобретения и идей, внесенных авторами изобретения в развитие данной области техники, и должны рассматриваться как не ограниченные такими конкретно описанными примерами и условиями. Кроме этого, все формулировки данного документа, излагающие принципы, аспекты и варианты реализации изобретения, а также их конкретные примеры, должны охватывать их как структурные, так и функциональные эквиваленты. Дополнительно, предусматривается, что такие эквиваленты включают как известные в настоящее время эквиваленты, так и эквиваленты, которые будут разработаны в будущем, т.е., любые элементы, разработанные для выполнения этой же функции, независимо от структуры. Объем данного изобретения, таким образом, не должен ограничиваться типичными вариантами реализации, изображенными и описанными в данном документе. Скорее,

объем и сущность данного изобретения определяются приложенной формулой изобретения.

Пронумерованные варианты реализации изобретения

[0126] Ниже приведены типичные примеры пронумерованных вариантов реализации изобретения:

1. Способ лечения миелодиспластического синдрома (МДС), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора теломеразы, при этом субъект не получал ранее лечения агентом, выбранным из гипометилирующего агента (НМА), леналидомида, и их комбинации.

2. Способ в соответствии с вариантом реализации 1, в котором МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС.

3. Способ в соответствии с вариантом реализации 1 или вариантом реализации 2, в котором МДС представляет собой МДС, рецидивирующий/невосприимчивый к эритропоэз-стимулирующему агенту (ЭСА).

4. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации 1-3, в котором субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

5. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации 1-4, в котором субъект является трансфузионно зависимым.

6. Способ в соответствии с вариантом реализации 5, в котором трансфузионно зависимый субъект имеет потребность в трансфузии примерно 4 единиц эритроцитарной массы или больше на протяжении 8 недель перед введением ингибитора теломеразы.

7. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации 1-6, в котором субъект является пациентом non-del5q (без делеции длинного плеча хромосомы 5).

8. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации 1-7, в котором субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS и non-del5q.

9. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации 1-8, в котором субъект не получал ранее лечения леналидомидом.

10. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации 1-9, в котором НМА выбирают из децитабина и азацитидина.

11. Способ в соответствии с вариантом реализации 10, в котором субъект не получал ранее лечения децитабином.

12. Способ в соответствии с вариантом реализации 10, в котором субъект не получал ранее лечения азациитидином.

13. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации 1-12, в котором ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат.

14. Способ в соответствии с вариантом реализации 13, в котором иметелстат представляет собой иметелстат натрия.

15. Способ в соответствии с вариантом реализации 13, в котором ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат, и вводится на протяжении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более чем 8 циклов дозировки, причем каждый цикл включает:

(a) внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели;

(b) внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в неделю в течение четырех недель;

(c) внутривенное введение примерно 2,5-10 мг/кг иметелстата раз в три недели; или

(d) внутривенное введение примерно 0,5-9,4 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

16. Способ в соответствии с вариантом реализации 15, в котором каждый цикл дозировки включает внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

17. Способ в соответствии с вариантом реализации 16, в котором каждый цикл дозировки включает внутривенное введение примерно 7,5 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

18. Способ в соответствии с вариантом реализации 1, в котором МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС, и в котором субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

19. Способ в соответствии с вариантом реализации 18, в котором субъект является трансфузионно зависимым.

20. Способ в соответствии с вариантом реализации 18, в котором субъект является пациентом *non-del5q*.

21. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации 1-20, в котором субъект не получал ранее лечения агентом, выбранным из гипометилирующего агента (НМА) и леналидомида.

22. Ингибитор теломеразы для использования в лечении миелодиспластического синдрома (МДС) у субъекта, не получавшего ранее лечения агентом, выбранным из гипометилирующего агента (НМА), леналидомида, и их комбинации.

23. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с вариантом реализации 22, причем МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС.

24. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с вариантами реализации 22 или 23, причем МДС представляет собой МДС, рецидивирующий/невосприимчивый к эритропоз-стимулирующему агенту (ЭСА).

25. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с любым из вариантов реализации 22-24, причем субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

26. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с любым из вариантов реализации 22-25, причем субъект является трансфузионно зависимым.

27. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с вариантом реализации 26, причем трансфузионно зависимый субъект имеет потребность в трансфузии примерно 4 единиц эритроцитной массы или больше на протяжении 8 недель перед введением ингибитора теломеразы.

28. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с любым из вариантов реализации 22-27, причем субъект является пациентом non-del5q.

29. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с вариантом реализации 22, причем субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS и non-del5q.

30. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с любым из вариантов реализации 22-28, причем субъект не получал ранее лечения леналидомидом.

31. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с любым из вариантов реализации 22-29, или 30, причем НМА выбирают из децитабина и азациитидина.

32. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с вариантом реализации 31, причем субъект не получал ранее лечения децитабином.

33. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с вариантом реализации 31, причем субъект не получал ранее лечения азациитидином.

34. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с любым из вариантов реализации 22-33, причем ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат.

35. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с вариантом реализации 34, причем иметелстат представляет собой иметелстат натрия.

36. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с любым из вариантов реализации 22-35, причем МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС, и субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

37. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с вариантом реализации 36, причем субъект является трансфузионно зависимым.

38. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с вариантом реализации 36, причем субъект является пациентом non-del5q.

39. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с любым из вариантов реализации 22-36, при этом ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат, и использование включает введение в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более чем 8 циклов дозировки, причем каждый цикл включает:

(a) внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели;

(b) внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в неделю в течение четырех недель;

(c) внутривенное введение примерно 2,5-10 мг/кг иметелстата раз в три недели; или

(d) внутривенное введение примерно 0,5-9,4 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

40. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с вариантом реализации 39, причем каждый цикл дозировки включает внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

41. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с вариантом реализации 40, причем каждый цикл дозировки включает внутривенное введение примерно 7,5 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

42. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с любым из вариантов реализации 22-41, при этом субъект не получал ранее лечения агентом, выбранным из гипометилирующего агента (НМА) и леналидомида.

43. Использование ингибитора теломеразы для лечения миелодиспластического синдрома (МДС) у субъекта, не получавшего ранее лечения агентом, выбранным из гипометилирующего агента (НМА), леналидомида, и их комбинации.

44. Использование в соответствии с вариантом реализации 43, причем МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС.

45. Использование в соответствии с вариантами реализации 43 или 44, причем МДС представляет собой МДС, рецидивирующий/невосприимчивый к эритропоэз-стимулирующему агенту (ЭСА).

46. Использование в соответствии с любым из вариантов реализации 43-45, причем субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

47. Использование в соответствии с любым из вариантов реализации 43-46, причем субъект является трансфузионно зависимым.

48. Использование в соответствии с вариантом реализации 47, причем трансфузионно зависимый субъект имеет потребность в трансфузии примерно 4 единицы эритроцитной массы или больше на протяжении 8 недель перед введением ингибитора теломеразы.

49. Использование в соответствии с любым из вариантов реализации 43-48, причем субъект является пациентом non-del5q.

50. Использование в соответствии с вариантом реализации 43, причем субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS и non-del5q.

51. Использование в соответствии с любым из вариантов реализации 43-49, причем субъект не получал ранее лечения леналидомидом.

52. Использование в соответствии с любым из вариантов реализации 43-50, или 51, причем НМА выбирают из децитабина и азациитидина.

53. Использование в соответствии с вариантом реализации 52, причем субъект не получал ранее лечения децитабином.

4. Использование в соответствии с вариантом реализации 52, причем субъект не получал ранее лечения азациитидином.

55. Использование в соответствии с любым из вариантов реализации 43-54, причем ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат.

56. Использование в соответствии с вариантом реализации 55, причем иметелстат представляет собой иметелстат натрия.

57. Использование в соответствии с любым из вариантов реализации 43-56, причем МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС, и субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

58. Использование в соответствии с вариантом реализации 57, причем субъект является трансфузионно зависимым.

59. Использование в соответствии с вариантом реализации 57, причем субъект является пациентом non-del5q.

60. Использование в соответствии с любым из вариантов реализации 43-59, при этом ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат, и использование включает проведение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более чем 8 циклов дозировки, причем каждый цикл включает:

(a) внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели;

(b) внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в неделю в течение четырех недель;

(c) внутривенное введение примерно 2,5-10 мг/кг иметелстата раз в три недели; или

(d) внутривенное введение примерно 0,5-9,4 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

61. Использование в соответствии с вариантом реализации 60, причем каждый цикл дозировки включает внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

62. Использование в соответствии с вариантом реализации 61, причем каждый цикл дозировки включает внутривенное введение примерно 7,5 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

63. Использование в соответствии с любым из вариантов реализации 43-62, причем субъект не получал ранее лечения агентом, выбранным из гипометилирующего агента (НМА) и леналидомида.

64. Способ лечения миелодиспластического синдрома (МДС), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора теломеразы, причем субъект является пациентом non-del5q.

65. Способ в соответствии с вариантом реализации 64, причем МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС.

66. Способ в соответствии с вариантом реализации 64 или вариант реализации 65, причем МДС представляет собой МДС, рецидивирующий/невосприимчивый к эритропозз-стимулирующему агенту (ЭСА).

67. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации 64-66, причем субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

68. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации 64-67, причем субъект является трансфузионно зависимым.

69. Способ в соответствии с вариантом реализации 68, причем трансфузионно зависимый субъект имеет потребность в трансфузии примерно 4 единиц эритроцитной массы или больше на протяжении 8 недель перед введением ингибитора теломеразы.

70. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации 64-69, причем ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат.

71. Способ в соответствии с вариантом реализации 70, причем иметелстат представляет собой иметелстат натрия.

72. Способ в соответствии с вариантом реализации 70, при этом ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат и вводится на протяжении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более чем 8 циклов дозировки, причем каждый цикл включает:

(a) внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели;

(b) внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в неделю в течение четырех недель;

(c) внутривенное введение примерно 2,5-10 мг/кг иметелстата раз в три недели; или

(d) внутривенное введение примерно 0,5-9,4 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

73. Способ в соответствии с вариантом реализации 72, причем каждый цикл дозировки включает внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

74. Способ в соответствии с вариантом реализации 73, причем каждый цикл дозировки включает внутривенное введение примерно 7,5 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

75. Способ в соответствии с вариантом реализации 64, причем МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС, и субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

76. Способ в соответствии с вариантом реализации 75, причем субъект является трансфузионно зависимым.

77. Ингибитор теломеразы для использования в лечении миелодиспластического синдрома (МДС) у субъекта, являющегося пациентом non-del5q.

78. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с вариантом реализации 77, причем МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС.

79. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с вариантами реализации 77 или 78, причем МДС представляет собой МДС, рецидивирующий/невосприимчивый к эритропозз-стимулирующему агенту (ЭСА).

80. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с любым из вариантов реализации 77-79, причем субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

81. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с любым из вариантов реализации 77-80, причем субъект является трансфузионно зависимым.

82. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с вариантом реализации 81, причем трансфузионно зависимый субъект имеет потребность в трансфузии примерно 4 единиц эритроцитной массы или больше на протяжении 8 недель перед введением ингибитора теломеразы.

83. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с любым из вариантов реализации 77-82, причем ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат.

84. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с вариантом реализации 83, причем иметелстат представляет собой иметелстат натрия.

85. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с любым из вариантов реализации 77-84, причем МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС, и субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

86. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с вариантом реализации 85, причем субъект является трансфузионно зависимым.

87. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с любым из вариантов реализации 77-86, причем ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат, и использование включает введение на протяжении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более чем 8 циклов дозировки, причем каждый цикл включает:

- (a) внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели;
- (b) внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в неделю в течение четырех недель;
- (c) внутривенное введение примерно 2,5-10 мг/кг иметелстата раз в три недели; или
- (d) внутривенное введение примерно 0,5-9,4 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

88. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с вариантом реализации 87, причем каждый цикл дозировки включает внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

89. Ингибитор теломеразы для использования в соответствии с вариантом реализации 88, причем каждый цикл дозировки включает внутривенное введение примерно 7,5 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

90. Использование ингибитора теломеразы для лечения миелодиспластического синдрома (МДС) у субъекта, являющегося пациентом non-del5q.

91. Использование в соответствии с вариантом реализации 90, причем МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС.

92. Использование в соответствии с вариантами реализации 90 или 91, причем МДС представляет собой МДС, рецидивирующий/невосприимчивый к эритропоэз-стимулирующему агенту (ЭСА).

93. Использование в соответствии с любым из вариантов реализации 90-92, причем субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

94. Использование в соответствии с любым из вариантов реализации 90-93, причем субъект является трансфузионно зависимым.

95. Использование в соответствии с вариантом реализации 94, причем трансфузионно зависимый субъект имеет потребность в трансфузии примерно 4 единиц эритроцитной массы или больше на протяжении 8 недель перед введением ингибитора теломеразы.

96. Использование в соответствии с любым из вариантов реализации 90-95, причем ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат.

97. Использование в соответствии с вариантом реализации 96, причем иметелстат представляет собой иметелстат натрия.

98. Использование в соответствии с любым из вариантов реализации 90-97, причем МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС, и субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

99. Использование в соответствии с вариантом реализации 98, причем субъект является трансфузионно зависимым.

100. Использование в соответствии с любым из вариантов реализации 90-99, при этом ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат, и использование включает введение на протяжении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более чем 8 циклов дозировки, причем каждый цикл включает:

- (a) внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели;
- (b) внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в неделю в течение четырех недель;
- (c) внутривенное введение примерно 2,5-10 мг/кг иметелстата раз в три недели; или
- (d) внутривенное введение примерно 0,5-9,4 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

101. Использование в соответствии с вариантом реализации 100, причем каждый цикл дозировки включает внутривенное введение примерно 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

102. Использование в соответствии с вариантом реализации 101, причем каждый цикл дозировки включает внутривенное введение примерно 7,5 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения миелодиспластического синдрома (МДС) у субъекта, включающий: классифицирование субъекта как не получавшего ранее лечения агентом, выбранным из гипометилирующего агента (НМА), леналидомида и их комбинации;

выбор упомянутого субъекта для лечения ингибитором теломеразы, поскольку упомянутый субъект был классифицирован как не получавший ранее лечения упомянутым агентом; и

введение эффективного количества упомянутого ингибитора теломеразы упомянутому субъекту для лечения миелодиспластического синдрома, причем упомянутый ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что МДС представляет собой рецидивирующий или невосприимчивый МДС.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что МДС представляет собой МДС, рецидивирующий или невосприимчивый к эритропоз-стимулирующему агенту (ЭСА).

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что субъект является трансфузионно зависимым.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что трансфузионно зависимый субъект имеет потребность в трансфузии примерно 4 единиц эритроцитарной массы или больше на протяжении 8 недель перед введением ингибитора теломеразы.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что субъект не получал ранее лечения леналидомидом.

8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что субъект не получал ранее лечения гипометилирующим агентом (НМА).

9. Способ по п. 1, отличающийся тем, что субъект не получал ранее лечения леналидомидом и гипометилирующим агентом (НМА).

10. Способ по п. 8, отличающийся тем, что НМА представляет собой децитабин.

11. Способ по п. 8, отличающийся тем, что НМА представляет собой азациитидин.

12. Способ по п. 1, отличающийся тем, что иметелстат представляет собой иметелстат натрия.

13. Способ по п. 1, отличающийся тем, что иметелстат вводится на протяжении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более 8 циклов дозировки, причем каждый цикл включает:

(а) внутривенное введение 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели;

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

(b) внутривенное введение 7-10 мг/кг иметелстата раз в неделю в течение четырех недель;

(c) внутривенное введение 2,5-10 мг/кг иметелстата раз в три недели; или

(d) внутривенное введение 0,5-9,4 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что каждый цикл дозирования включает внутривенное введение 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

15. Способ по п. 12, отличающийся тем, что ингибитор теломеразы вводится на протяжении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более 8 циклов дозирования, и при этом каждый цикл дозирования включает внутривенное введение 7,5 мг/кг иметелстата натрия раз в четыре недели.

16. Способ по п. 12, отличающийся тем, что ингибитор теломеразы вводится на протяжении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более 8 циклов дозирования, и каждый цикл дозирования включает внутривенное введение 4,5-11,7 мг/кг иметелстата натрия раз в четыре недели.

17. Способ по п. 1, отличающийся тем, что МДС представляет собой рецидивирующий или невосприимчивый МДС, и субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

18. Способ по п. 1, отличающийся тем, что субъект является трансфузионно зависимым.

19. Способ лечения миелодиспластического синдрома (МДС) у субъекта, включающий:

классифицирование субъекта как субъекта, который является человеком-пациентом non-del5q;

выбор упомянутого субъекта для лечения ингибитором теломеразы, поскольку упомянутый субъект был классифицирован как субъект, который является человеком-пациентом non-del5q; и

введение эффективного количества упомянутого ингибитора теломеразы упомянутому субъекту для лечения миелодиспластического синдрома, причем упомянутый ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что МДС представляет собой рецидивирующий или невосприимчивый МДС.

21. Способ по п. 19, отличающийся тем, что МДС представляет собой МДС, рецидивирующий/невосприимчивый к эритропозз-стимулирующему агенту (ЭСА).

22. Способ по п. 19, отличающийся тем, что субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

23. Способ по п. 19, отличающийся тем, что субъект является трансфузионно зависимым.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что трансфузионно зависимый субъект имеет потребность в трансфузии примерно 4 единиц эритроцитарной массы или больше на протяжении 8 недель перед введением ингибитора теломеразы.

25. Способ по п. 19, отличающийся тем, что иметелстат представляет собой иметелстат натрия.

26. Способ по п. 19, отличающийся тем, что субъект является трансфузионно зависимым, и субъекта классифицируют как субъекта с МДС низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS.

27. Способ по п. 19, отличающийся тем, что ингибитор теломеразы вводится на протяжении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более 8 циклов дозировки, причем каждый цикл включает:

(а) внутривенное введение 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели;

(b) внутривенное введение 7-10 мг/кг иметелстата раз в неделю в течение четырех недель;

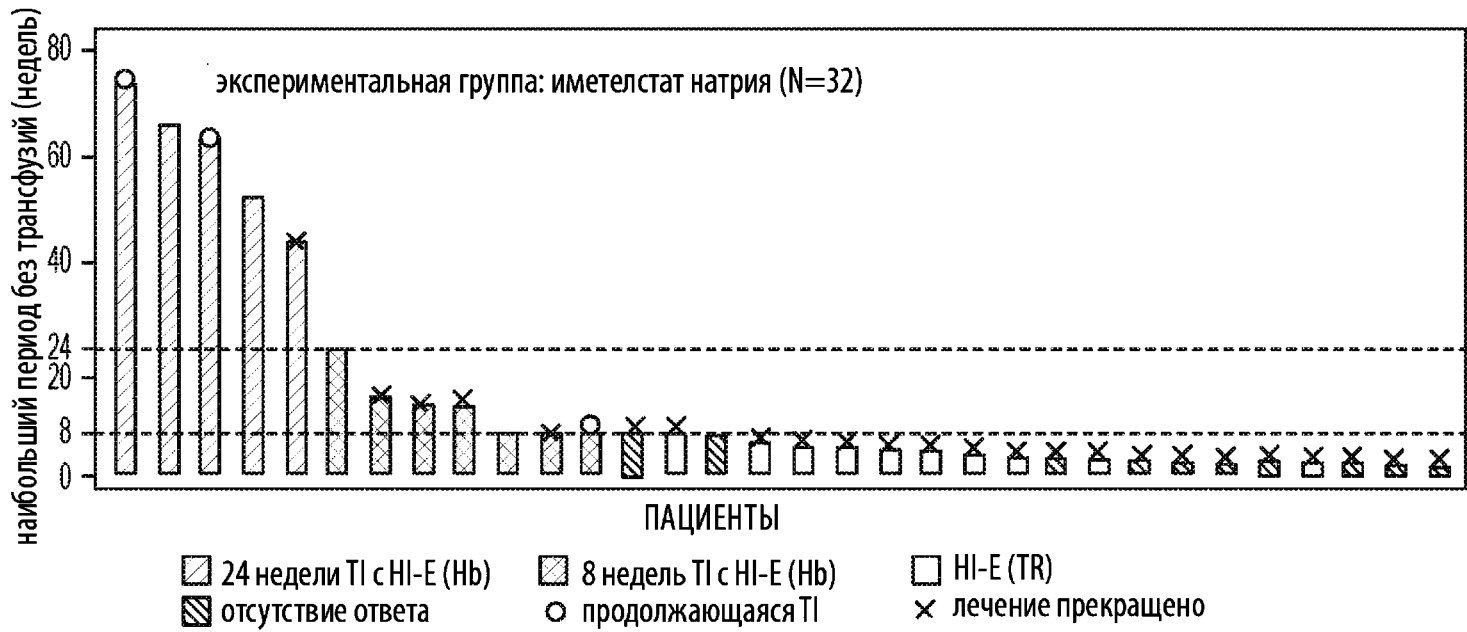
(c) внутривенное введение 2,5-10 мг/кг иметелстата раз в три недели; или

(d) внутривенное введение 0,5-9,4 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что каждый цикл дозировки включает внутривенное введение 7-10 мг/кг иметелстата раз в четыре недели.

29. Способ по п. 27, отличающийся тем, что ингибитор теломеразы вводится на протяжении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более 8 циклов дозировки, и каждый цикл дозировки включает внутривенное введение 7,5 мг/кг иметелстата натрия раз в четыре недели.

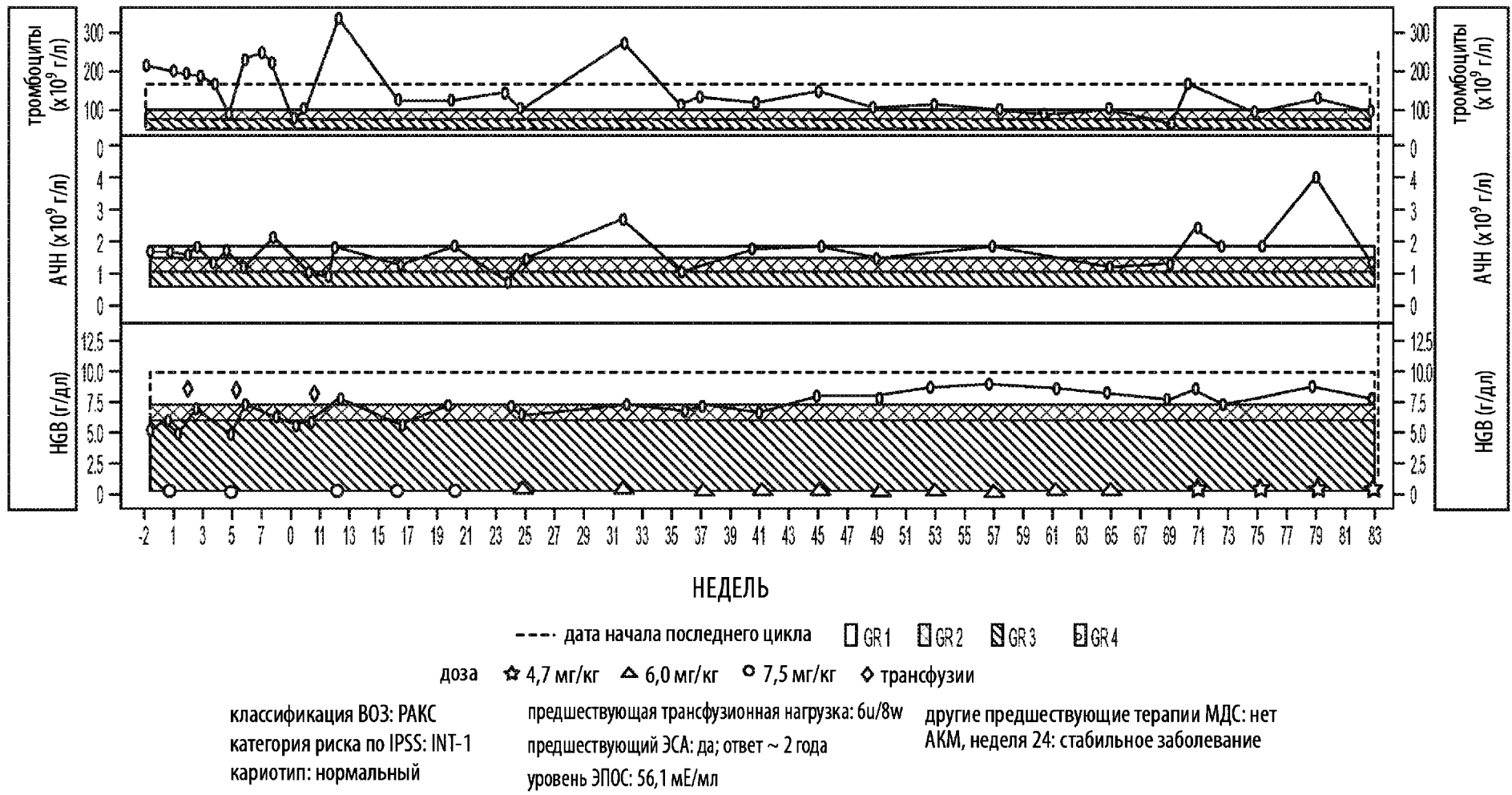
30. Способ по п. 27, отличающийся тем, что ингибитор теломеразы вводят на протяжении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более 8 циклов дозировки, и каждый цикл дозировки включает внутривенное введение 4,5-11,7 мг/кг иметелстата натрия раз в четыре недели.



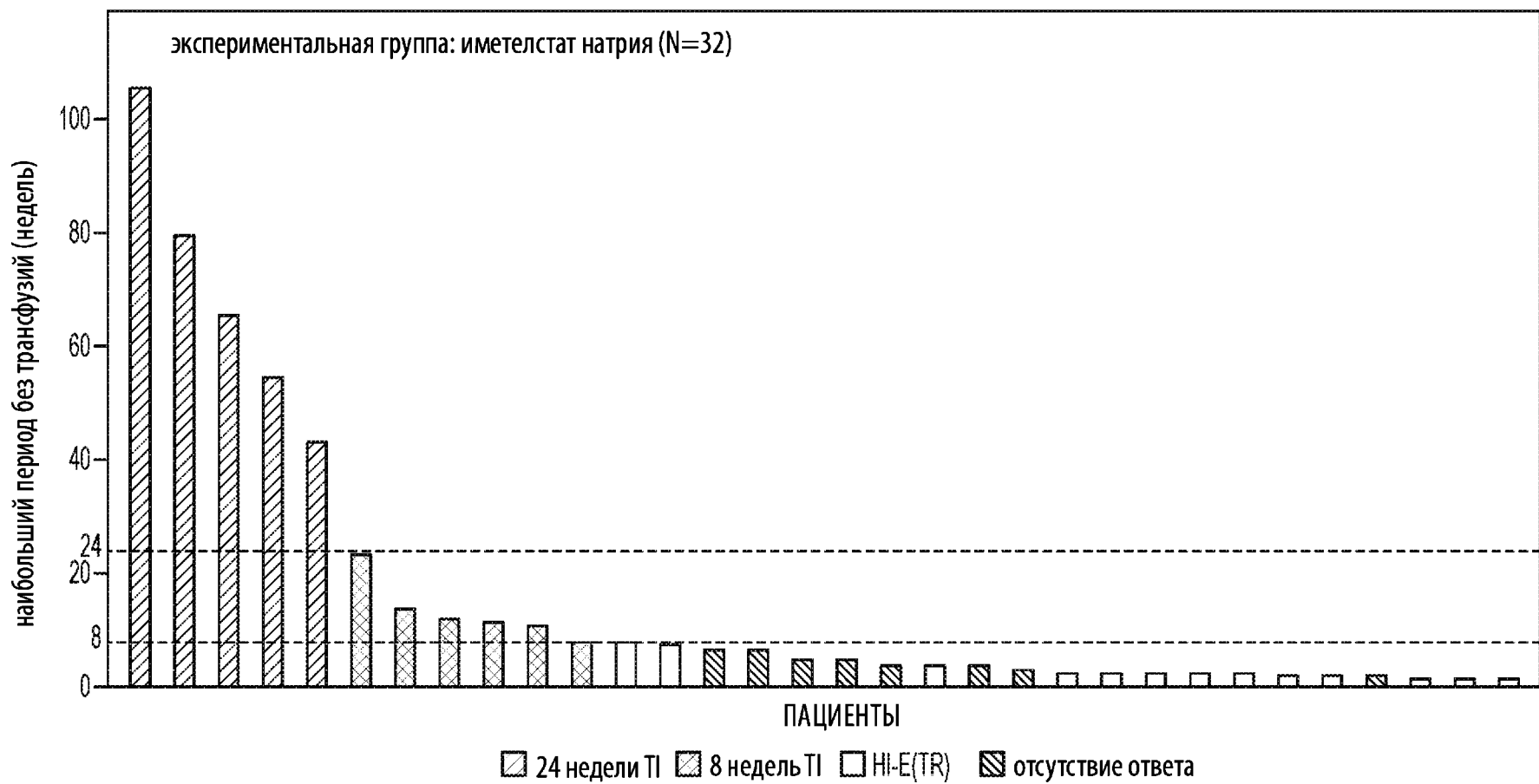
Фиг. 1А



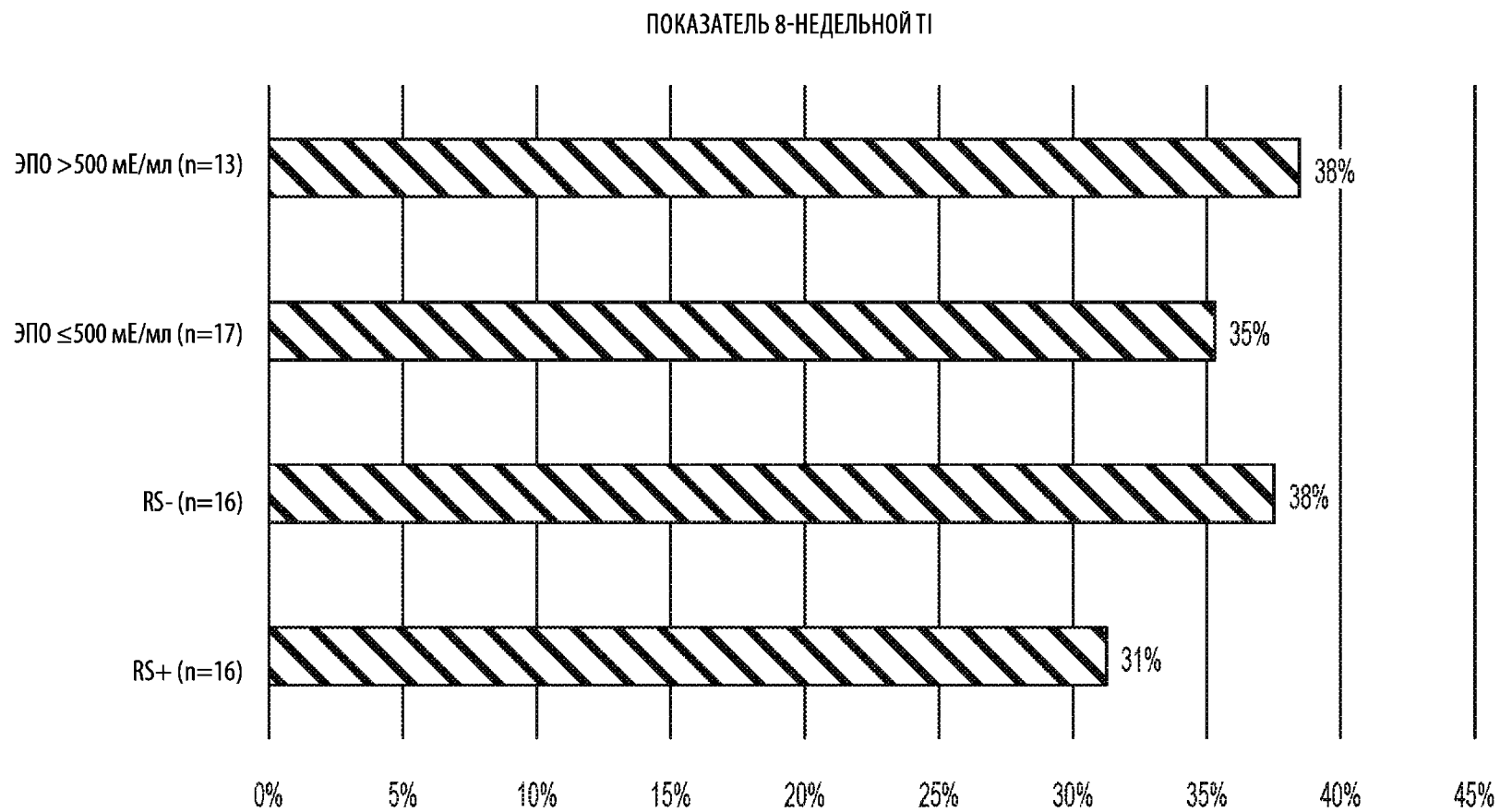
Фиг. 1В



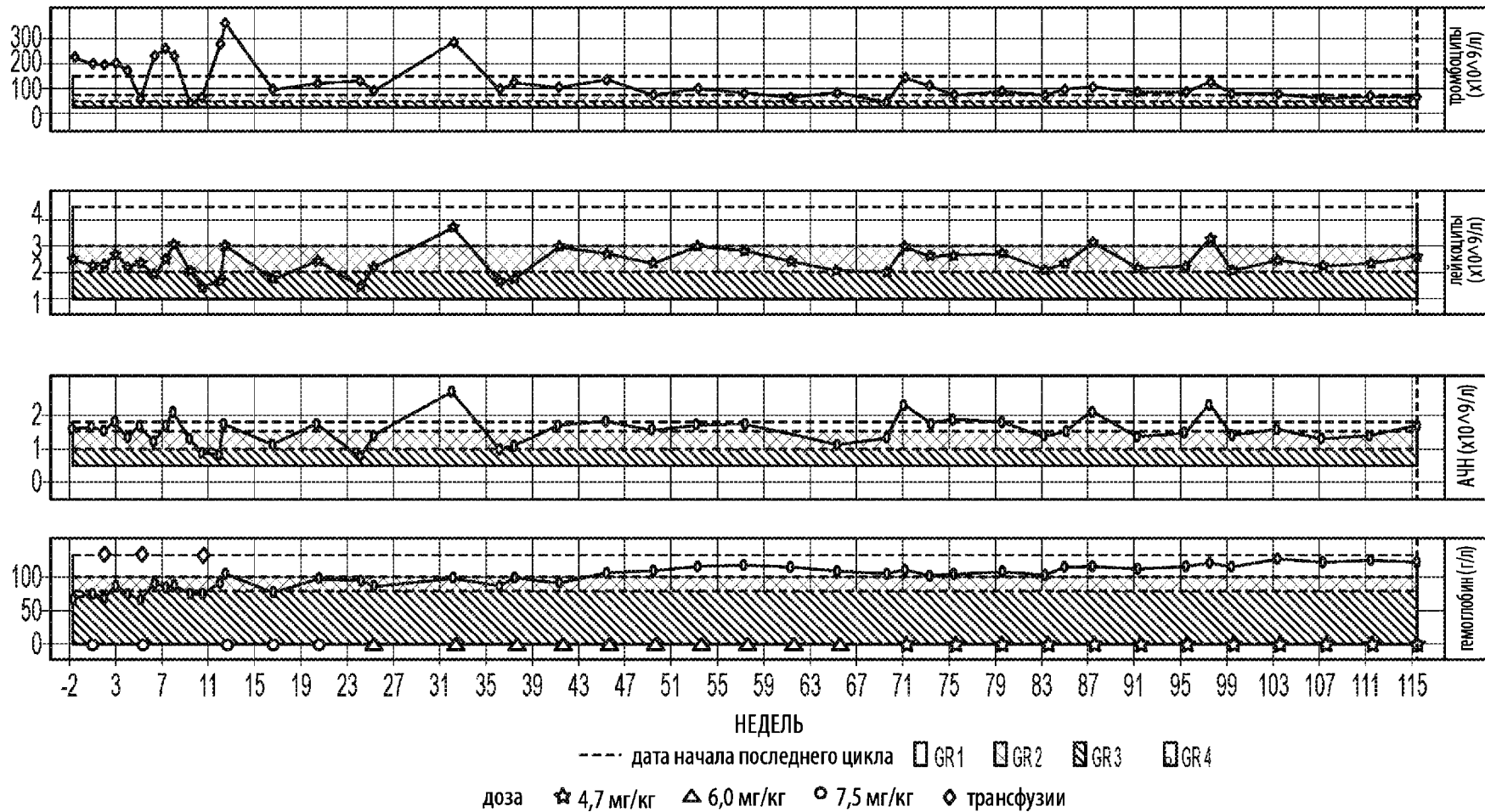
Фиг. 2



Фиг. 3А

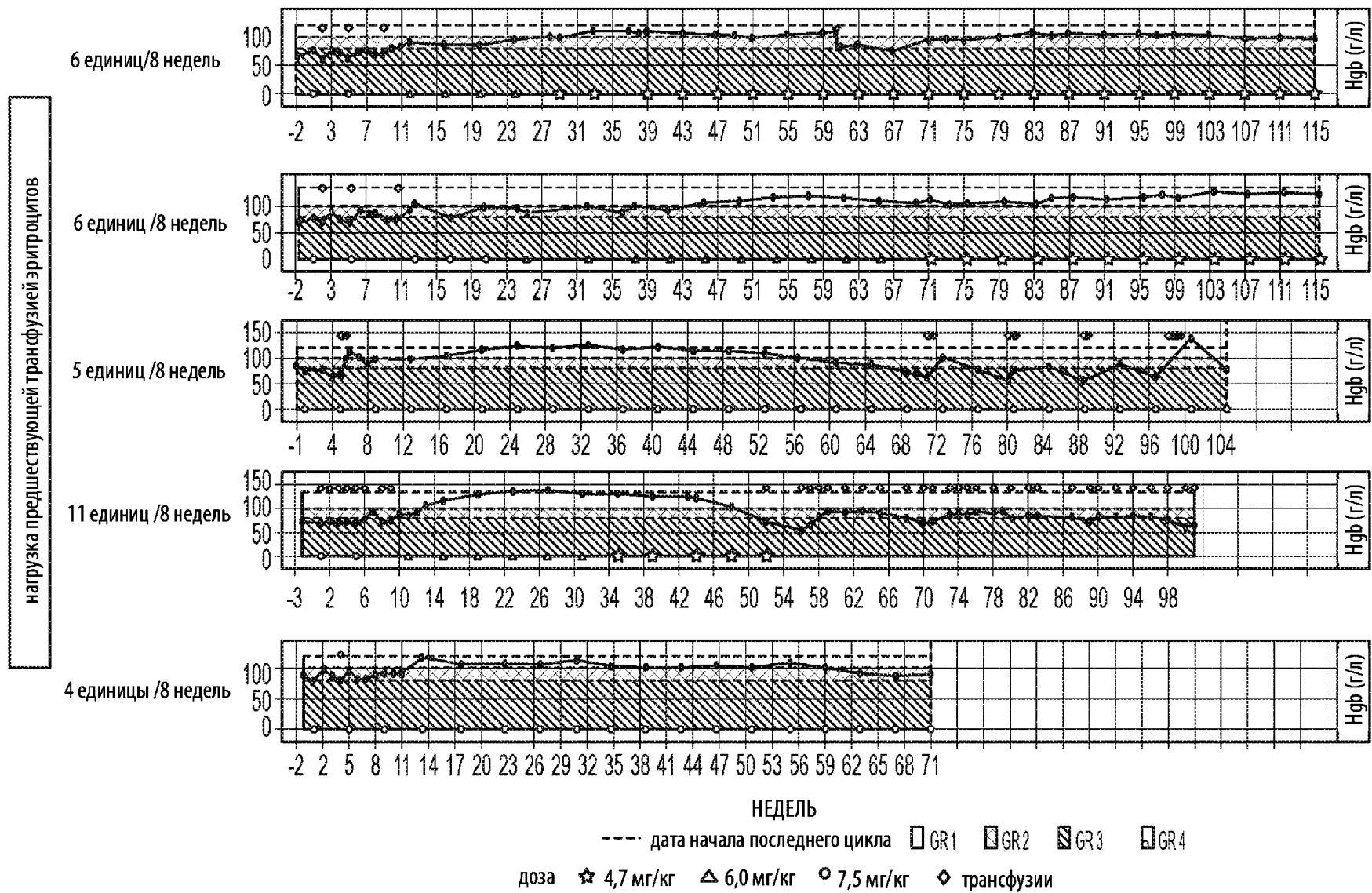


Фиг. 4



классификация ВОЗ: РАКС	предшествующая трансфузионная нагрузка: 6ц/8w	другие предшествующие терапии МДС: нет
категория риска по IPSS: INT-1	предшествующий ЭСА: да; ответ ~2 года	АКМ, неделя 24: стабильное заболевание
кариотип: нормальный	уровень ЭПОС: 56,1 мЕ/мл	АКМ, неделя 96: полный ответ

Фиг. 5



Фиг. 6

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference JB15134WOPCT	FOR FURTHER ACTION		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2018/044225	International filing date (<i>day/month/year</i>) 27 July 2018 (27-07-2018)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 28 July 2017 (28-07-2017)	
Applicant JANSSEN BIOTECH, INC.			

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed
 a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant.
 the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1

- as suggested by the applicant
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2018/044225

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - on paper or in the form of an image file.
 - b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/044225

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/7125 A61P7/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/069758 A1 (TEFFERI AYALEW [US]) 14 May 2015 (2015-05-14) page 3, line 20.21; claim 5; example 1 -----	1,2,4,5, 7-16, 19-23, 25,26, 28-35, 37-39
X	A TEFFERI ET AL: "Imetelstat therapy in refractory anemia with ring sideroblasts with or without thrombocytosis", BLOOD CANCER JOURNAL, vol. 6, no. 3, 11 March 2016 (2016-03-11), page e405, XP055376551, DOI: 10.1038/bcj.2016.13 the whole document ----- -/--	1-5, 7-26, 28-35, 37-39

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 24 September 2018	Date of mailing of the international search report 08/10/2018
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Allnutt, Sarah
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/044225

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2014/088785 A1 (GERON CORP [US]) 12 June 2014 (2014-06-12) cited in the application</p> <p>paragraph [0024]; claims 1,7,8, -----</p>	<p>1,2,4,7, 8,14-16, 19, 21-23, 25,34</p>
Y	<p>FABIAN BEIER ET AL: "Telomere dynamics in patients with del (5q) MDS before and under treatment with lenalidomide", LEUKEMIA RESEARCH, vol. 39, no. 11, 1 November 2015 (2015-11-01), pages 1292-1298, XP055508602, US ISSN: 0145-2126, DOI: 10.1016/j.leukres.2015.09.003 abstract</p> <p>-----</p>	<p>1-39</p>
Y	<p>KATHRIN LANGE ET AL: "Telomere shortening and chromosomal instability in myelodysplastic syndromes", GENES CHROMOSOMES & CANCER., 1 January 2009 (2009-01-01), pages n/a-n/a, XP055508599, US ISSN: 1045-2257, DOI: 10.1002/gcc.20737 page 264, column 2, paragraph 2</p> <p>-----</p>	<p>1-39</p>
Y	<p>BRIATORE FEDERICA ET AL: "Increase of telomerase activity and hTERT expression in myelodysplastic syndromes", CANCER BIOLOGY AND THERAPY, LANDES BIOSCIENCE, UNITED STATES, vol. 8, no. 10, 1 May 2009 (2009-05-01), pages 883-889, XP009508195, ISSN: 1555-8576, DOI: 10.4161/CBT.8.10.8130 [retrieved on 2009-05-08] page 885, column 2, paragraph 2; figure 2B</p> <p>-----</p>	<p>1-39</p>
Y	<p>ALMEIDA ANTONIO ET AL: "Recent advances in the treatment of lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes (MDS)", LEUKEMIA RESEARCH, vol. 52, 13 November 2016 (2016-11-13), pages 50-57, XP029868937, ISSN: 0145-2126, DOI: 10.1016/J.LEUKRES.2016.11.008 the whole document</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>1-39</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/044225

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	<p>PIERRE FENAUX ET AL: "Efficacy and Safety of Imetelstat in RBC Transfusion-Dependent (TD) IPSS Low/Int-1 MDS Relapsed/Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA) (IMerge)", BLOOD; 59TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, ASH 2017, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US; ATLANTA, GA, USA</p> <p>vol. 130, no. Suppl. 1 7 December 2017 (2017-12-07), page 4256, XP009508199, ISSN: 0006-4971 Retrieved from the Internet: URL:http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/4256 the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/044225

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2015069758	A1	14-05-2015	AU 2014346840 A1	02-06-2016
			CA 2929809 A1	14-05-2015
			EP 3065828 A1	14-09-2016
			JP 2016537423 A	01-12-2016
			US 2016287625 A1	06-10-2016
			WO 2015069758 A1	14-05-2015

WO 2014088785	A1	12-06-2014	AU 2013356533 A1	12-06-2014
			BR 112015013260 A2	06-02-2018
			CA 2892907 A1	12-06-2014
			CL 2015001530 A1	28-03-2016
			CL 2017002156 A1	04-05-2018
			CN 104936602 A	23-09-2015
			EA 201590878 A1	29-04-2016
			EP 2928477 A1	14-10-2015
			HK 1210940 A1	13-05-2016
			HK 1212226 A1	10-06-2016
			JP 2016504307 A	12-02-2016
			JP 2018035196 A	08-03-2018
			KR 20150091130 A	07-08-2015
			PH 12015501282 A1	24-08-2015
			SG 10201802926X A	30-05-2018
			SG 11201504383T A	30-07-2015
			TN 2015000249 A1	03-10-2016
			UA 117116 C2	25-06-2018
			WO 2014088785 A1	12-06-2014
			ZA 201504124 B	31-05-2017
