

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393141** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.04.01

(22) Дата подачи заявки
2019.11.26

(51) Int. Cl. *C12Q 1/48* (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01)

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

(31) **62/772,861; 62/811,271; 62/860,557**

(32) **2018.11.29; 2019.02.27; 2019.06.12**

(33) **US**

(62) **202191119; 2019.11.26**

(71) Заявитель:
ДЖЕРОН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
**Ризо Александра, Буссолари Жаклин
Чирилло, Хуан Фей (US)**

(74) Представитель:
**Бильк А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.
(RU)**

(57) Представлены способы наблюдения за терапевтической эффективностью у субъекта с МДС. Также представлен способ идентификации субъекта с миелодиспластическим синдромом (МДС) для лечения ингибитором теломеразы и способы лечения МДС. Рассматриваемые способы могут включать введение субъекту эффективного количества ингибитора теломеразы и оценку уровней экспрессии hTERT в биологическом образце, полученном от субъекта. В некоторых случаях уменьшение уровня экспрессии hTERT на 50% или больше указывает на субъекта, у которого наблюдается повышенная вероятность получения пользы от лечения ингибитором теломеразы. Субъект может представлять собой субъекта, которого ранее не лечили ГМА, леналидомидом или обоими агентами. В некоторых случаях субъект классифицирован как имеющий МДС с низким или промежуточным-1 риском в соответствии с IPSS и/или МДС, рецидивирующий после/рефрактерный к агенту, стимулирующему эритропоэз (ESA). В некоторых случаях ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат натрия.

A1

202393141

202393141

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В данной заявке заявляется приоритет по предварительной заявке США № 62/772861, поданной 29 ноября 2018 г., предварительной заявке США № 62/811271, поданной 27 февраля 2019 г., и предварительной заявке США № 62/860557, поданной 12 июня 2019 г., описания каждой из которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

ВВЕДЕНИЕ

[0002] 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 представляет собой группу гематологических медицинских патологических состояний, которые включают неэффективную выработку клеток крови миелоидного типа. При МДС незрелые стволовые клетки крови (бласты) не становятся здоровыми эритроцитами, лейкоцитами или тромбоцитами. Бласты погибают в костном мозге или сразу после попадания в кровь, оставляя меньше пространства для образования в костном мозге здоровых лейкоцитов, эритроцитов и/или тромбоцитов.

[0003] МДС главным образом поражает в старшем возрасте и характеризуется анемией и другими цитопениями и высоким риском превращения в лейкоз (Cheson *et al.*, *Blood* 2006;108:419-425). В клинической практике МДС подозревают, когда необъяснимая иными способами анемия связана с другими цитопениями, повышением среднего объема эритроцита или увеличением ширины распределения эритроцитов по объему.

Диагностика включает изучение костного мозга и цитогенетические исследования. Костный мозг обычно является гиперпролиферативным. Диагностика основана на демонстрации дисплазии эритроцитов, гранулоцитов или мегакариоцитов в 10% или более информационных клеток (Vardiman, *et al.*, *Blood* 2009;114(5):937-951). МДС может прогрессировать со временем. Например, у пациентов с МДС часто развивается тяжелая анемия и потребность в частых переливаниях крови. Также часто наблюдаются кровотечения и возникает риск развития инфекций вследствие уменьшения количества

или нарушения функции тромбоцитов и нейтрофилов, соответственно. В некоторых случаях заболевание ухудшается, и у пациента развиваются цитопении (низкое число форменных элементов крови), которые вызваны прогрессирующим поражением костного мозга. В других случаях болезнь трансформируется в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Если общая процентная доля миелобластов костного мозга возрастает выше определенного предельного значения (20% для подтипа в соответствии с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и 30% для подтипа в соответствии с франко-американско-британской группой (ФАБ)), то считают, что трансформация в ОМЛ произошла. Для пациентов с МДС более низкого риска, которые имеют рецидив или являются рефрактерными к агентам, стимулирующим эритропоэз (ESA), существуют ограниченные варианты лечения.

[0004] Стандартный прогностический инструмент для оценки МДС представляет собой Международную шкалу оценки прогноза (IPSS), которая классифицирует пациентов на категории низкого, промежуточного-1, промежуточного-2 и высокого риска на основании нескольких прогностических переменных, в том числе бласты костного мозга, цитогенетика и наличие цитопений. Медианная выживаемость для этих четырех групп оценена как 5,7, 3,5, 1,2 и 0,4 года, соответственно. Медианное время, в течение которого у 25% пациентов в этих группах развивается ОМЛ, 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 или промежуточного-1 риска могут считаться пациентами с заболеванием «более низкого риска», тогда как пациенты с МДС промежуточного-2 или высокого риска могут считаться пациентами с заболеванием «более высокого риска».

[0005] У пациентов в возрасте ≥ 70 лет в западных странах частота возникновения МДС по самым скромным подсчетам составляет приблизительно 30-40 случаев на 100000 населения в год. Вследствие старения населения ожидается, что количество случаев МДС будет возрастать. Несмотря на сниженную частоту превращения в лейкоз у пациентов с заболеванием более низкого риска, у большинства пациентов наблюдаются анемия и симптомы, связанные с анемией, с сильным влиянием на результаты лечения по оценке пациентов (Almeida *et al.*, *Leukemia Res.* 2017; 52:50-57). У многих пациентов с МДС с анемией в конце концов развивается необходимость в переливаниях эритроцитов («RBC»); данные свидетельствуют, что избыток железа в результате постоянного переливания RBC может давать вклад в общую смертность от этого заболевания (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 от 426 пациентов, у которых диагностирован МДС по критериям ВОЗ, в Италии между 1992 и 2004 годами показал, что необходимость переливания, составляющая 2 единицы в месяц, уменьшает продолжительность жизни пациента с МДС на приблизительно 50% (Malcovati *et al.*, *Haematologica* 2006).

[0006] Подход к лечению МДС в значительной степени основан на показателе IPSS. У пациентов с промежуточным-2 или высоким риском в соответствии с IPSS (МДС более высокого риска), медианная выживаемость которых в отсутствие лечения составляет только около 12 месяцев, цель лечения заключается в изменении течения заболевания, предотвращении прогрессирования в ОМЛ и увеличении выживаемости. У пациентов с низким или промежуточным-1 риском в соответствии с IPSS (МДС более низкого риска) выживаемость больше, но многие пациенты умирают от причин, отличных от МДС. Лечение этих пациентов главным образом нацелено на смягчение последствий цитопений и переливаний и улучшение качества жизни (Ades *et al.*, *Lancet* 2014; 383(9936): 2239-2252).

[0007] Для пациентов с МДС более низкого риска без del(5q) первоочередная терапия анемии часто включает применение агентов, стимулирующих эритропоэз, (ESA) или других гематopoэтических факторов роста. ESA в высоких дозах (например, эпоэтин-альфа) с гранулоцитарными колониестимулирующими факторами или без них продемонстрировали частоты эритроидного ответа в диапазоне от 30% до 50% и с медианной длительностью 2 года (*id.*). Ключевые прогностические факторы благоприятного ответа на ESA представляют собой низкую или отсутствие необходимости переливания RBC (<2 фасованных единицы эритроцитов/месяц) и низкий уровень эритропоэтина в сыворотке (≤ 500 Ед/л) (Hellstrom-Lindberg *et al.*, *Br J Haematol.* 2003;120(6):1037-1046). Исследования показали, что ESA не оказывают влияния на риск прогрессирования в МДС более высокого риска и ОМЛ, и убедительно свидетельствуют, что они могут даже улучшить выживаемость при МДС более низкого риска по сравнению только с переливанием RBC (Garcia-Manero *et al.*, *J Clin Oncol.* 2011;29(5):516-523). В отсутствие сопутствующего прогрессирования в МДС более высокого риска или ОМЛ у пациентов с первичной рефрактерностью к ESA или рецидивом в течение 6 месяцев от достижения ответа наблюдался относительно высокий риск превращения в ОМЛ (23,1%) и плохая выживаемость (медиана 3 года), тогда как у пациентов, которые отвечали на лечение и рецидив у которых произошел после 6 месяцев, наблюдался более благоприятный результат после рецидива с риском превращения в ОМЛ 9% через 7 лет и медианной общей выживаемостью 4,5 года (Kelaidi *et al.*, *Leukemia* 2013; 27(6):1283-1290).

[0008] В Соединенных Штатах Америки не существует одобренной терапии для пациентов с МДС более низкого риска без del(5q), которые не отвечают на ESA; и варианты лечения после безрезультатного применения ESA ограничены. Большинству пациентов с МДС более низкого риска в конце концов потребуются долгосрочные переливания RBC, которые часто сопровождаются перенасыщением железом (Ades *et al.*, *Lancet* 2014; Fenaux *et al.*, *Blood* 2013; 121:4280-4286; Steensma *et al.*, *Mayo Clinic Proc.* 2015). Показано, что продолжительность жизни пациентов с МДС обратным образом связана с количеством переливаний RBC (Malcovati *et al.*, *Haematologica* 2006). Пациенты с хронической анемией несмотря на частые переливания RBC могут иметь риск возникновения сопутствующих осложнений (например, сердечная недостаточность, слабость, усталость) и снижения качества жизни (Crawford *et al.*, *Cancer* 2002; 95:888-895).

[0009] Гипометилирующие агенты (ГМА) (например, азациитидин и децитабин) были одобрены как терапия для всех подтипов в соответствии с франко-американо-британской (ФАБ) группой, которые включают некоторых пациентов с МДС более низкого риска.

Хотя эти лекарственные средства снижают потребность в переливаниях у пациентов с МДС более высокого риска, отсутствуют факты, свидетельствующие об улучшении долгосрочных исходов у пациентов с более низким риском, которые получают ГМА после отсутствия результатов от ESA. В ретроспективном исследовании 1698 пациентов с МДС более низкого риска без del(5q), которых лечили ESA, пациенты, которые получали лечение ГМА (n=194) после отсутствия эффективности от ESA, не продемонстрировали значительного улучшения 5-летней общей выживаемости (Park *et al.*, *J Clin Oncol.* 2017; 35(14):1591-1597). В соответствии с другими отчетами в когорте пациентов с МДС более низкого риска, которым необходимы переливания после отсутствия эффективности от ESA, азациитидин вызывает RBC-TI у приблизительно от 14% до 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). Ввиду ограниченной пользы и наблюдаемой токсичности (нейтропения, инфекция) азациитидин нельзя рекомендовать в качестве лечения для таких пациентов (Tobiasson *et al.*, *Blood Cancer J.* 2014).

[0010] Хромосомная аномалия del(5q) наблюдается у от 10% до 15% пациентов с МДС и связана с благоприятным прогнозом (Oliva *et al.*, *Ann Hematol.* 2013;92(1):25-32).

Лечение леналидомидом приводит к отсутствию необходимости переливания у приблизительно двух третей таких пациентов (Ades *et al.*, *Lancet* 2014; Fenaux *et al.*, *Blood* 2013; 121(21):4280-4286). В исследовании 3 фазы медианная длительность TI была не достигнута (медианное последующее наблюдение, 1,55 года) (Fenaux *et al.*, *Blood* 2011; 118(14):3765-3776). Миелосупрессия представляла собой наиболее часто сообщаемый токсический эффект 3 или 4 степени, и в первые недели терапии леналидомидом необходимо тщательное наблюдение за числом форменных элементов крови (*id.*).

[0011] Леналидомид также был изучен как терапия для МДС с необходимостью переливания без del(5q), который наблюдается у от 85% до 90% пациентов с МДС. Большинство из этих субъектов не отвечают на леналидомид. Гематологическая токсичность (т.е. нейтропения и тромбоцитопения) была слабее, чем у пациентов с МДС с del(5q) (Loiseau *et al.*, *Exp Hematol.* 2015;43(8):661-72). Как и в случае ГМА лечение леналидомидом после отсутствия эффективности от ESA не продемонстрировало значительного улучшения общей выживаемости при использовании для лечения пациентов с МДС более низкого риска без del(5q) (Park *et al.*, *J Clin Oncol.* 2017).

[0012] Хотя иммуносупрессивная терапия представляет собой вариант лечения для некоторых пациентов более низкого риска без del(5q), не наблюдалось значительного эффекта на выживаемость без превращения; и сообщалось о побочных эффектах, в том

числе гематологическая токсичность и связанные тяжелые побочные эффекты, такие как кровоизлияние и инфекции (Almeida *et al.*, *Leukemia Res.* 2017). Трансплантацию аллогенных стволовых клеток обычно считают пригодной с медицинской точки зрения для пациентов с МДС более высокого риска, но может быть рассмотрена как вариант для некоторых пациентов с более низким риском, например в возрасте <60 до 70 лет с МДС промежуточного-1 риска в соответствии с IPSS, неблагоприятным цитогенетическим риском или устойчивым повышением количества бластов, если альтернативные варианты терапии являются неэффективными (*id.*).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0013] Представлены способы наблюдения за терапевтической эффективностью у субъекта с МДС. Также представлен способ идентификации субъекта с миелодиспластическим синдромом (МДС) для лечения ингибитором теломеразы, и способы лечения МДС. Рассматриваемые способы могут включать введение субъекту эффективного количества ингибитора теломеразы и оценку уровней экспрессии hTERT в биологическом образце, полученном от субъекта. В некоторых случаях уменьшение уровня экспрессии hTERT на 50% или больше указывает на субъекта, у которого наблюдается повышенная вероятность получения пользы от лечения ингибитором теломеразы. Субъект может представлять собой субъекта, которого ранее не лечили ГМА, леналидомидом или обоими агентами. В некоторых случаях субъект классифицирован как имеющий МДС с низким или промежуточным-1 риском в соответствии с IPSS и/или МДС, рецидивирующий после/рефрактерный к агенту, стимулирующему эритропоэз (ESA). В некоторых случаях у субъекта отсутствует del5q. В некоторых случаях ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат или иметелстат натрия.

[0014] Представлены способы лечения МДС у субъекта ингибитором теломеразы. Ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат или иметелстат натрия. Субъект может представлять собой субъекта, которого ранее не лечили ГМА, леналидомидом или обоими агентами. В некоторых случаях субъект классифицирован как имеющий МДС с низким или промежуточным-1 риском в соответствии с IPSS и/или МДС, рецидивирующий после/рефрактерный к агенту, стимулирующему эритропоэз (ESA). В некоторых случаях у субъекта отсутствует del5q. В некоторых случаях субъект классифицирован как имеющий промежуточный и неблагоприятный цитогенетический риск в соответствии с IPSS-R.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0015] Приведенное выше описание сущности изобретения как и следующее подробное описание изобретения будут более понятны при их прочтении в сочетании с прилагаемыми фигурами. С целью иллюстрации изобретения фигуры демонстрируют варианты осуществления изобретения. Однако необходимо понимать, что изобретение не ограничено этими конкретными представленными схемами, примерами и средствами.

[0016] Фиг. 1А и 1В (первое представление данных) иллюстрирует каскадные диаграммы наибольшего периода без переливания (Фиг. 1А) и абсолютного изменения количеств переливаний за наилучший 8-недельный период (Фиг. 1В) в исследовании иметелстата натрия у пациентов, которым необходимо переливание (TD) эритроцитов (RBC), как описано в данном документе в экспериментальном разделе. HI-E = гематологические улучшения-эритроидные на основании возрастания Hb на по меньшей мере 1,5 г/дл относительно уровня до лечения за по меньшей мере 8 недель или снижения количества переливаний на по меньшей мере 4 единицы RBC/8 недель по сравнению с количеством переливаний RBC до исследования (критерий, адаптированный с IWG 2006); HI-E Hb = HI-E с длительным возрастанием уровня гемоглобина на по меньшей мере 1,5 г/дл в течение 8 недель; TI = отсутствие необходимости переливания; TR = снижение количеств переливаний на по меньшей мере 4 единицы за 8 недель.

[0017] Фиг. 2 (первое представление данных) иллюстрирует гематологию и временную шкалу введения иметелстата натрия для иллюстративного субъекта с ответом в виде отсутствия необходимости переливаний (TI) в течение 24 недель.

[0018] Фиг. 3А и 3В (второе представление данных) иллюстрирует каскадные диаграммы наибольшего периода без переливания (Фиг. 3А) и абсолютного изменения количеств переливаний за наилучший 8-недельный период (Фиг. 3В) в исследовании иметелстата натрия у пациентов, которым необходимо переливание (TD) эритроцитов (RBC), как описано в данном документе в экспериментальном разделе. HI-E = гематологические улучшения-эритроидные на основании возрастания Hb на по меньшей мере 1,5 г/дл относительно уровня до лечения за по меньшей мере 8 недель или снижения количества переливаний на по меньшей мере 4 единицы RBC/8 недель по сравнению с количеством переливаний RBC до исследования (критерий, адаптированный с IWG 2006); TI = отсутствие необходимости переливания; TR = снижение количеств переливаний на по меньшей мере 4 единицы за 8 недель.

[0019] Фиг. 4 (второе представление данных) иллюстрирует результаты эффективности в подгруппах EPO и RS.

[0020] Фиг. 5 (второе представление данных) иллюстрирует гематологию и временную шкалу введения иметелстата натрия вплоть до 115 недели для иллюстративного субъекта с ответом в виде отсутствия необходимости переливаний (TI) в течение 24 недель.

[0021] Фиг. 6 (второе представление данных) иллюстрирует уровень гемоглобина и введение иметелстата натрия среди пациентов с длительной TI.

[0022] Фиг. 7 (четвертое представление данных) иллюстрирует что средние уровни экспрессии РНК hTERT уменьшаются относительно исходных уровней до лечения среди пациентов в течение цикла 1 и 2 исследования.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0023] В данной заявке представлены способы наблюдения за терапевтической эффективностью у субъекта с МДС. Также представлен способ идентификации субъекта с миелодиспластическим синдромом (МДС) для лечения ингибитором теломеразы и способы лечения МДС. Рассматриваемые способы могут включать введение субъекту эффективного количества ингибитора теломеразы и оценку уровней экспрессии hTERT в биологическом образце, полученном от субъекта. В некоторых случаях уменьшение уровня экспрессии hTERT на 50% или больше указывает на субъекта, у которого наблюдается повышенная вероятность получения пользы от лечения ингибитором теломеразы. Субъект может представлять собой субъекта, которого ранее не лечили ГМА, леналидомидом или обоими агентами. В некоторых случаях субъект, которого лечат, классифицирован как имеющий: МДС низкого риска в соответствии с IPSS, МДС промежуточного-1 риска в соответствии с IPSS, МДС, рецидивирующий после агента, стимулирующего эритропоэз, (ESA), МДС, рефрактерный к MS, или их комбинацию. Субъект может также не иметь del5q. Для ясности раскрытия и не путем ограничения подробное описание изобретения разделено на подразделы, которые описывают или иллюстрируют некоторые признаки, варианты осуществления или применения данного изобретения. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта диагностирована трисомия 8.

A. Определения

[0024] При использовании в данном документе, подразумевается, что термин «около», когда относится к измеримой величине, такой как количество, временная длительность и

тому подобное, охватывает колебания в интервале от $\pm 20\%$ до $\pm 0,1\%$, предпочтительно $\pm 20\%$ или $\pm 10\%$, более предпочтительно $\pm 5\%$, еще более предпочтительно $\pm 1\%$, а еще более предпочтительно $\pm 0,1\%$ от указанной величины, так что колебания пригодны для осуществления описанных способов.

[0025] Термин «фармацевтически приемлемая соль» означает соль, которая приемлема для введения пациенту, например млекопитающему (соли с противоионами, имеющими приемлемую безопасность для млекопитающего при конкретном режиме дозирования). Такие соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и из фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот. «Фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтически приемлемым солям соединения, которые получены из разнообразных органических и неорганических противоионов, хорошо известных в данной области техники и включающих только в качестве примера натрий и тому подобное; и когда молекула содержит основную функциональную группу, солям органических или неорганических кислот, таких как хлороводородная, и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли, представляющие интерес, включают, но не ограничиваясь ими, соли алюминия, аммония, аргинина, бария, бензатина, кальция, холината, этилендиамина, лизина, лития, магния, меглюмина, прокаина, калия, натрия, трометамина, N-метилглюкамина, N,N'-добензилэтилендиамина, хлорпрокаина, диэтаноламина, этаноламина, пиперазина, цинка, диизопропиламина, диизопропилэтиламина, триэтиламина и триэтаноламина.

[0026] Термин «его соль(-и)» означает соединение, полученное, когда протон кислоты заменен на катион, такой как катион металла или органический катион, и тому подобное. Соль предпочтительно представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В качестве примера соли данных соединений включают те случаи, в которых соединение протонировано неорганической или органической кислотой с образованием катиона, с конъюгированным основанием неорганической или органической кислоты в качестве анионного компонента соли. Соли, которые представляют интерес, включают, но не ограничиваясь ими, соли алюминия, аммония, аргинина, бария, бензатина, кальция, цезия, холината, этилендиамина, лития, магния, меглюмина, прокаина, N-метилглюкамина, пиперазина, калия, натрия, трометамина, цинка, N,N'-добензилэтилендиамина, хлорпрокаина, диэтаноламина, этаноламина, пиперазина, диизопропиламина, диизопропилэтиламина, триэтиламина и триэтаноламина. Понятно, что для любой структуры олигонуклеотида, изображенной в данном документе, которая включает каркас межнуклеозидных связей, такие олигонуклеотиды могут также включать любые

традиционные солевые формы. В некоторых вариантах осуществления изобретения межнуклеозидные связи изображены для простоты. В некоторых случаях соль рассматриваемого соединения представляет собой соль одновалентного катиона. В некоторых случаях соль рассматриваемого соединения представляет собой соль двухвалентного катиона. В некоторых случаях соль рассматриваемого соединения представляет собой соль трехвалентного катиона. «Сольват» относится к комплексу, образованному путем объединения молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества. Растворитель может представлять собой органическое соединение, неорганическое соединение или их смесь. Некоторые примеры растворителей включают, но не ограничиваются ими, метанол, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и воду. Когда растворитель представляет собой воду, полученный сольват представляет собой гидрат.

[0027] «Стереизомер» и «стереоизомеры» относятся к соединениям, которые имеют одинаковые взаимосвязи между атомами, но различное расположение атомов в пространстве. Стереизомеры включают, например, цис-транс-изомеры, E и Z изомеры, энантиомеры и диастереомеры. В отношении любой из групп, описанных в данном документе, которые содержат один или более заместителей, понятно, конечно, что такие группы не содержат какие-либо замещения или группы замещений, которые являются стерически неосуществимыми и/или синтетически невозможными. Предполагается, что все стереоизомеры охвачены объемом данного описания.

[0028] Специалист в данной области техники должен понимать, что возможны другие таутомерные расположения групп, описанных в данном документе. Понятно, что структурой охвачены все таутомерные формы рассматриваемого соединения, когда описано одно возможное таутомерное расположение групп соединения, даже если конкретно не указано.

[0029] Предполагается, что включен сольват фармацевтически приемлемой соли таутомера стереоизомера рассматриваемого соединения. Предполагается, что они охвачены объемом данного описания.

[0030] Прежде чем конкретные варианты осуществления будут описаны более подробно, необходимо понимать, что это изобретение не ограничено конкретными описанными вариантами осуществления изобретения, которые могут, конечно, варьироваться. Также необходимо понимать, что терминология, используемая в данном документе, предназначена для описания только некоторых вариантов осуществления

изобретения и не предполагается ограничивающей, поскольку объем данного изобретения будет ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

[0031] Когда представлен диапазон величин, понятно, что каждая промежуточная величина до десятой доли единицы низшей границы, если контекст явно не указывает на иное, между верхней и нижней границей того интервала и любая другая указанная или промежуточная величина в том указанном диапазоне охвачены изобретением. Верхняя и нижняя границы этих меньших диапазонов могут быть независимо включены в меньшие интервалы и также охвачены данным изобретением, учитывая любую конкретно исключенную границу в указанном интервале. Когда указанный диапазон включает одну или более границ, диапазоны, исключаящие любую или обе из этих включенных границ, также включены в изобретение.

[0032] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой это изобретение относится. В данном документе описаны типичные иллюстративные способы и материалы, хотя для практического осуществления или апробации данного изобретения также можно использовать любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе.

[0033] Все публикации и патенты, процитированные в этом описании, включены в данный документ посредством ссылки, как если бы было указано, что каждая конкретная публикация или патент были конкретно и индивидуально включены посредством ссылки и включены в данный документ посредством ссылки для раскрытия и описания способов и веществ, в связи с которыми публикации процитированы. Цитирование какой-либо публикации предназначено для ее раскрытия до даты подачи, и его не следует истолковывать как признание того, что данное изобретение не правомочно датировать данную публикацию задним числом посредством предшествующего изобретения. Дополнительно, представленные даты публикаций могут отличаться от фактических дат публикации, которые, возможно, необходимо подтвердить независимо.

[0034] Следует отметить, что при использовании в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения формы в единственном числе включают соответствующие формы во множественном числе, если контекст явно не указывает на противоположное. Дополнительно следует отметить, что формула изобретения может быть составлена, чтобы исключить любой необязательный элемент. В связи с этим это утверждение предназначено в качестве предшествующего базиса для использования такой исключительной терминологии как «исключительно», «только» и тому подобное в связи с

перечислением заявленных элементов или для использования «отрицательного» ограничения.

[0035] Каждый из отдельных вариантов осуществления, описанных и проиллюстрированных в данном документе, обладает дискретными компонентами и признаками, которые можно легко отделить от или скомбинировать с признаками любого из других нескольких вариантов осуществления, не отклоняясь от объема или сути данного изобретения. Любой представленный способ можно осуществлять в представленном порядке явлений или в любом другом порядке, который является логически возможным.

[0036] Как используется повсюду, «МДС» относится к миелодиспластическому синдрому или миелодиспластическим синдромам.

В. Фармакодинамика (ФД)

[0037] Данное изобретение частично основано на фармакодинамическом эффекте, демонстрирующем связь между ответом на терапию ингибирования теломеразы у субъектов с МДС и снижением уровней экспрессии hTERT теломеразы у субъектов относительно исходных уровней. Например, в клиническом исследовании, описанном в данном документе, больший % субъектов достигли уменьшения уровней экспрессии РНК hTERT на 50% или более среди тех, у кого наблюдался ответ в виде отсутствия переливаний (ТГ) в течение 8 недель, чем среди тех, у кого не наблюдался.

[0038] В данном изобретении предложена стратификация и идентификация или отбор пациентов, которые вероятно получают пользу от терапии ингибирования теломеразы относительно МДС, и предложены способы наблюдения за ответом, рецидивом и прогнозом у субъектов, которых подвергают лечению.

[0039] Аспекты данного изобретения включают способы идентификации или выбора субъектов с миелодиспластическим синдромом (МДС) для лечения ингибитором теломеразы и способы лечения МДС. Также представлены способы наблюдения за терапевтической эффективностью у субъекта с МДС. В некоторых случаях фармакодинамический эффект, на котором основан вариант осуществления рассматриваемых способов, представляет собой снижение экспрессии РНК hTERT на 50% или более, например 60% или более, 70% или более, 80% или более или 90% или более.

[0040] Рибонуклеопротеин теломеразы состоит из компонентов или субъединиц, две из которых представляют собой темплат РНК теломеразы (hTR) и белок обратной транскриптазы теломеразы (hTERT). Уровни экспрессии hTERT можно оценить,

определить и/или измерить с использованием традиционных способов. Для амплификации, обнаружения и измерения мРНК компонентов теломеразы или родственных белков в жидкостях тела можно применять различные способы. Способы и анализы, представляющие интерес, которые можно адаптировать для применения в рассматриваемых способах, включают, но не ограничиваясь ими, способы количественной ПЦР в режиме реального времени (RT-PCR), например на основе флуоресцентной методологии TaqMan, иммуногистохимических способов экспрессии белков и способов, описанных в патенте США 6607898, Bieche et al., Clin. Cancer Res February 1 2000 (6) (2) 452-459, Terrin et al. ("Telomerase expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia predicts survival and delineates subgroups of patients with the same igVH mutation status and different outcome." Leukemia 2007; 21: 965-972), и Palma et al. ("Telomere length and expression of human telomerase reverse transcriptase splice variants in chronic lymphocytic leukemia." Experimental Hematology 2013; 41: 615-626).

[0041] Уровни экспрессии hTERT можно оценить или измерить в любых пригодных клетках-мишенях. Клетки-мишени могут представлять собой любые подходящие клетки, в том числе, но не ограничиваясь ими, клетки костного мозга или периферической крови пациента. В некоторых случаях клетки-мишени выделены из образца костного мозга пациента. В некоторых случаях клетки-мишени выделены из образца периферической крови пациента. Клетки-мишени могут представлять собой гранулоциты.

[0042] Уровни экспрессии РНК hTERT могут быть оценены или измерены в образце РНК с использованием любых традиционных способов. Образец РНК может быть получен во-первых путем получения образца костного мозга, образца периферической крови, или и того, и того, а затем выделения РНК из образца костного мозга, образца периферической крови или и того, и того. В одном варианте осуществления изобретения стадия получения образца от пациента включает: получение образца костного мозга от пациента, выделение клеток из образца костного мозга и выделение РНК и/или ДНК из выделенных клеток. В другом варианте осуществления изобретения стадия получения образца РНК от пациента включает: получение образца периферической крови от пациента, выделение клеток из образца периферической крови (например, гранулоцитов) и выделение РНК и/или ДНК из выделенных клеток.

С. Лечение

[0043] Аспекты данного раскрытия включают способы лечения миелодиспластического синдрома (МДС) с использованием ингибитора теломеразы у субъекта, которого ранее не лечили определенными агентами, например агентом, выбранным из гипометилирующего агента (ГМА) и леналидомида. Субъект считается таким, которого «ранее не лечили», если субъект никогда не подвергался конкретному лечению заболевания. Лечение пациентов с рецидивирующим/рефракторным к терапии ESA МДС с помощью иметелстата может улучшить исходы, в том числе уменьшить частоту возникновения анемии.

[0044] Субъект представляет собой млекопитающее, нуждающееся в лечении рака. В общем, субъект представляет собой пациента-человека. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект может представлять собой млекопитающее, отличное от человека, например примата, отличного от человека, животную модель (например, животные, такие как мыши и крысы, используемые в скрининге, характеристике и оценке лекарственных препаратов) и других млекопитающих. При использовании в данном документе, термины пациент, субъект и индивид используются взаимозаменяемо.

[0045] При использовании в данном документе и как хорошо известно в данной области техники, «лечение» представляет собой подход для получения полезных или желательных результатов, в том числе клинических результатов. Для целей этого изобретения полезные или желательные клинические результаты включают в себя, но не ограничиваясь ими, ослабление или уменьшение интенсивности одного или более симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизация (т. е. не ухудшение) состояния заболевания, профилактику развития заболевания, отсрочку или замедление прогрессирования заболевания, уменьшение интенсивности или временное ослабление болезненного состояния и ремиссию (или частичную, или полную), как обнаружимые, так и необнаружимые. «Лечение» может также означать увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью в отсутствие лечения.

[0046] В некоторых случаях рассматриваемый способ обеспечивает улучшенный терапевтический ответ у тех субъектов, которых ранее не лечили гипометилирующим агентом (ГМА) или леналидомидом, по сравнению с субъектами, которых ранее лечили таким образом. Под «улучшенным терапевтическим ответом» подразумевают статистически значимое улучшение первичной и/или вторичной конечной точки терапии МДС и/или уменьшение интенсивности одного или более симптомов МДС (например, как

описано в данном документе), например, степени или длительности отсутствия необходимости переливания (ТI) эритроцитов (RBC) или степени гематологических улучшений (НI) относительно соответствующего контроля. В некоторых случаях рассматриваемые способы обеспечивают терапевтический эффект, который заключается в отсутствие необходимости переливания (ТI) эритроцитов (RBC), длящийся, например, 4 недели или более, например 5 недель или более, 6 недель или более, 7 недель или более, 8 недель или более, 9 недель или более, 10 недель или более, 12 недель или более, 16 недель или более, 20 недель или более, 24 недель или даже более. В некоторых случаях время до ТI и/или длительность ТI значительно улучшены. В некоторых случаях рассматриваемый способ обеспечивает длительность ТI, которая составляет 24 недели или более, например 30 недель или более, 36 недель или более, 42 недели или более, 48 недель или более, 60 недель или более или даже более.

[0047] Гипометилирующий агент (ГМА) представляет собой агент, который ингибирует метилирование ДНК, например, путем блокирования активности ДНК-метилтрансферазы (ингибиторы ДНК-метилтрансферазы/ингибиторы DNMT). ГМА, представляющие интерес, включают, но не ограничиваясь ими, децитабин (регистрационный номер CAS: 2353-33-5; 5-аза-2'-дезоксцитидин), азацитидин (регистрационный номер CAS: 320-67-2, 5-азацитидин) и гуадцитабин (SGI-110). В некоторых случаях субъекта ранее не лечили с помощью децитабина. В некоторых случаях субъекта ранее не лечили с помощью азацитидина. В других случаях субъекта ранее не лечили с помощью как децитабина, так и азацитидина.

[0048] Леналидомид представляет собой лекарственное средство, которое используется для лечения различных воспалительных и раковых заболеваний, в том числе множественной миеломы 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) представляет собой производное талидомида. Леналидомид имеет различные механизмы действия, которые обеспечивают широкий спектр биологической активности, что можно использовать для лечения гемобластозов и солидных раковых заболеваний.

[0049] Делеция 5q (del5q) относится к хромосомной аномалии, наблюдаемой у субъектов с конкретной формой МДС (Adema *et al.*, *Haematologica*. 2013 Dec; 98(12): 1819-1821; Sole *et al.*, *Haematologica*. 2005; 90(9): 1168-78). В некоторых случаях в рассматриваемых способах субъект представляет собой пациента-человека, у которого наблюдается del5q. В некоторых случаях субъект представляет собой пациента-человека,

у которого не наблюдается del5q. Субъект, у которого не наблюдается del5q, представляет собой субъекта, у которого отсутствует хромосомная аномалия del5q. В некоторых случаях субъект, у которого не наблюдается del5q, представляет собой человека.

[0050] В некоторых случаях субъект ранее не получал лечение ни гипометилирующим агентом (ГМА), ни леналидомидом, и у него отсутствует хромосомная аномалия del(5q) (например, не наблюдается del5q). В некоторых случаях субъект, у которого не наблюдается del5q, представляет собой человека.

[0051] В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой пациента-человека с промежуточным или низким цитогенетическим риском. В некоторых случаях субъект представляет собой пациента-человека, у которого диагностирована трисомия 8. В некоторых случаях субъект представляет собой пациента-человека с трисомией 8 с наличием мозаицизма. В других случаях субъект представляет собой пациента-человека с трисомией 8 без мозаицизма. Термин «мозаицизм» используется в данном документе в своем традиционном смысле для обозначения состояния, при котором клетки субъекта имеют различный набор генов. У пациентов-людей с диагностированной трисомией 8 с мозаицизмом некоторые клетки субъекта имеют три копии хромосомы 8, тогда как другие клетки имеют две копии хромосомы 8.

[0052] В некоторых вариантах осуществления изобретения способы включают установление субъекта с миелодиспластическим синдромом (МДС) для лечения ингибитором теломеразы, при этом способ включает: установление наличия у субъекта трисомии 8 (с мозаицизмом или без него); измерение уровня экспрессии hTERT в биологическом образце, полученном от пациента после введения ингибитора теломеразы; и сравнение уровня экспрессии hTERT в биологическом образце с исходным уровнем экспрессии hTERT до введения ингибитора теломеразы; причем уменьшение уровня экспрессии hTERT в биологическом образце указывает на пациента, который обладает повышенной вероятностью получения пользы от лечения ингибитором теломеразы.

[0053] В других вариантах осуществления изобретения способы включают лечение миелодиспластического синдрома (МДС) у субъектов с диагностированной трисомией 8, при этом указанный способ включает: установление наличия у субъекта трисомии 8; введение субъекту эффективного количества ингибитора теломеразы; и оценку уровня экспрессии hTERT в биологическом образце, полученном от пациента после введения ингибитора теломеразы.

[0054] В других вариантах осуществления изобретения способы включают наблюдение за терапевтической эффективностью у субъекта с миелодиспластическим

синдромом (МДС), при этом указанный способ включает: измерение уровня экспрессии hTERT в биологическом образце, полученном от пациента с диагностированной трисомией 8 после введения ингибитора теломеразы; и сравнение уровня экспрессии hTERT в биологическом образце с исходным уровнем экспрессии hTERT до введения ингибитора теломеразы; причем уменьшение уровня экспрессии hTERT на 50 % или более в биологическом образце указывает на субъекта, который обладает повышенной вероятностью получения пользы от лечения ингибитором теломеразы.

[0055] В способах в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения субъект представляет собой пациента, у которого диагностирована трисомия 8. В других вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой пациента, у которого диагностирована трисомия 8 и которого ранее не лечили агентом, выбранным из гипометилирующего агента (ГМА), леналидомида и их комбинации. В других вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой пациента, у которого диагностирована трисомия 8, и пациента-человека, у которого не наблюдается del5q. В других вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой пациента, у которого диагностирована трисомия 8, а МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС, например МДС, рецидивирующий после/рефрактерный к агенту, стимулирующему эритропоэз (ESA).

D. Миелодиспластический синдром (МДС)

[0056] Миелодиспластический синдром («МДС») представляет собой группу заболеваний, которые включают раковые заболевания крови и костного мозга, которые в некоторых случаях могут характеризоваться цитопениями, возникающими вследствие неэффективного гематопоэза. С помощью рассматриваемых методов можно лечить разнообразные МДС, в том числе, но не ограничиваясь ими, такие заболевания, как рефрактерная анемия, рефрактерная анемия с избытком бластных клеток, рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией, хронический миеломоноцитарный лейкоз, МДС с изолированной del (5q) и неклассифицируемый МДС.

[0057] МДС характеризуется клональной пролиферацией, возникающей из злокачественных клонов клеток-предшественников, которые обладают более короткими теломерами и несколькими генетическими аномалиями клона. Активность теломеразы (ТА) и экспрессия обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT) значительно увеличены при МДС и могут давать вклад нарушение регуляции роста клеток, приводя к

продолжительной и неконтролируемой пролиферации злокачественных клонов клеток-предшественников. Более высокие уровни TA и hTERT, а также более короткая длина теломера представляют собой признаки неблагоприятного прогноза для пациентов с МДС низкого риска, что приводит к более короткой общей выживаемости. Варианты лечения анемии при МДС низкого риска, которая рецидивировала после или является рефрактерной к терапии ESA, ограничены. Нацеливание на клоны МДС с помощью иметелстата может улучшить исходы, в том числе при анемии, у пациентов с МДС, рецидивирующем после/рефрактерном к терапии ESA.

[0058] В некоторых вариантах осуществления изобретения рассматриваемые способы находят применение при ослаблении по меньшей мере одного симптома, связанного с миелодиспластическим синдромом, такого как, например, рефрактерная анемия, рефрактерная анемия с избытком бластных клеток, рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией, рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией и хронический миеломоноцитарный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления изобретения симптомы включают затрудненность дыхания, усталость, слабость, потерю сознания, носовые кровотечения, кровоподтеки, кровотечения ротовой полости или десен, кровавый стул, петехиальное кровоизлияние или инсульт.

[0059] В некоторых случаях у субъекта наблюдается рецидивирующий или рефрактерный МДС. «Рефрактерный МДС» относится к пациентам, у которых все еще наблюдается клетки МДС в костном мозге после лечения с помощью любой традиционной терапии, предназначенной для МДС. «Рецидивирующий МДС» относится к пациентам, у которых снова наблюдаются клетки МДС в костном мозге и уменьшение нормальных клеток крови после ремиссии. В некоторых случаях МДС субъекта является рецидивирующим после/рефрактерным к агенту, стимулирующему эритропоэз (ESA). ESA могут увеличивать уровни гемоглобина и устранять необходимость в переливании на некоторый период времени в некоторых случаях МДС. ESA, представляющие интерес, включают, но не ограничиваются ими, эритропоэтин-альфа, эритропоэтин-бета и дарбепоэтин.

[0060] В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект идентифицирован как пациент-человек с трисомией 8. В некоторых случаях субъект представляет собой пациента-человека с трисомией 8 с наличием мозаицизма. В других случаях субъект представляет собой пациента-человека с трисомией 8 без мозаицизма.

[0061] В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа субъект классифицирован как субъект с МДС с низким или промежуточным-1 риском в

соответствии с IPSS. Пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) можно разделить на группы более низкого риска (низкий и промежуточный-1 [ПРМ-1] в соответствии с IPSS), в которых преобладают апоптотические явления в костном мозге и существует неполноценный ответ на цитокины (в том числе эритропоэтин), и группы более высокого риска (промежуточный-2 [ПРМ-2] и высокий в соответствии с IPSS), в которых главное изменение представляет собой блокирование созревания клеток-предшественников костного мозга. В некоторых случаях необходимость в переливании представляет собой отрицательную прогностическую переменную. Таким образом в некоторых вариантах осуществления способа субъекту необходимо переливание эритроцитов (RBC). В некоторых случаях субъект, которому необходимо переливание, имеет потребность в переливании RBC, составляющем около 4 единиц или более в течение 8 недель; или 4-14 единиц в течение 8-недельного периода, или около 6 единиц или более за 8 недель до введения в соответствии с рассматриваемым способом. Единица фасованных эритроцитов (PRBC) может представлять собой около 300 мл/единица. Единица цельной крови может составлять около 450–500 мл/единица.

[0062] Международная шкала оценки прогноза (IPSS) представляет собой систему, разработанную для классификации МДС. IPSS оценивает 3 фактора: процент лейкозных бластных клеток в клетках костного мозга (оценивается по шкале от нуля до 2); хромосомные аномалии, если существуют, в клетках костного мозга (оцениваются по шкале от нуля до 1); и наличие низких количеств одного или более типов клеток крови (оценивается от нуля до 0,5). Каждому фактору дается оценка, при этом самые низкие оценки характеризуются наилучшей перспективой. Затем оценки факторов суммируют вместе, чтобы получить показатель IPSS. IPSS разделяет людей с МДС на 4 группы: низкий риск; промежуточный-1 риск; промежуточный-2 риск; и высокий риск.

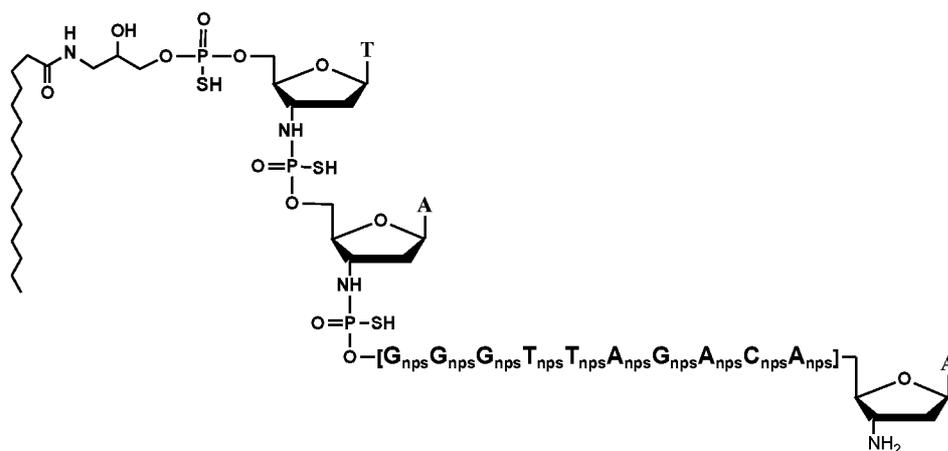
Е. Ингибиторы теломеразы

[0063] В рассматриваемых способах могут найти применение любые традиционные ингибиторы теломеразы. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор теломеразы представляет собой олигонуклеотид с активностью ингибирования теломеразы, в частности такой олигонуклеотид, как определено в WO 2005/023994 и/или WO 2014/088785, описание которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. В некоторых случаях один или более одного ингибитора теломеразы

(например, два или три ингибитора теломеразы) можно вводить млекопитающему для лечения гемобластоза.

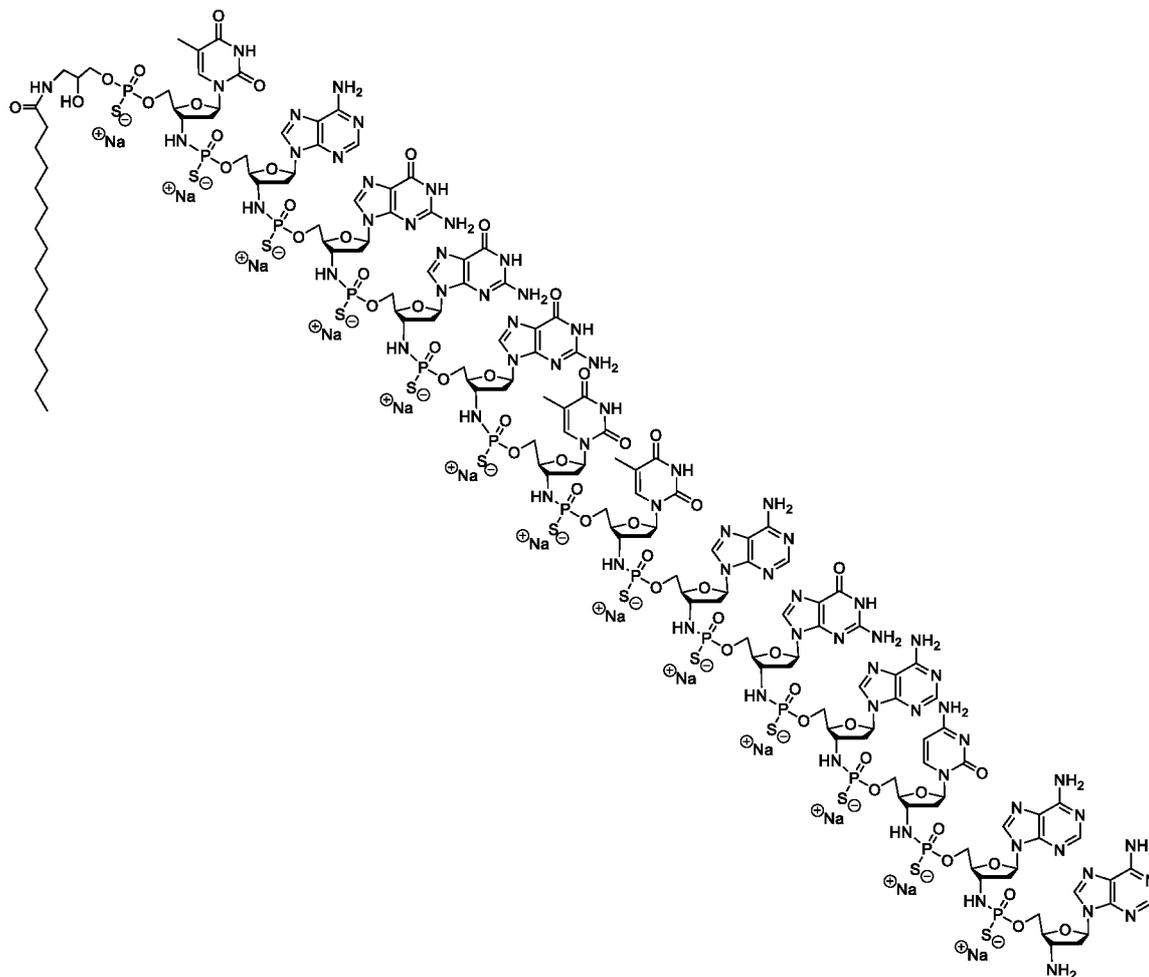
Иметелстат

[0064] В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор представляет собой иметелстат, в том числе его таутомеры и соли, например фармацевтически приемлемые соли. Иметелстат представляет собой новый, первый в этом классе ингибитор теломеразы с клинической активностью при гемобластозах (Baerlocher *et al.*, *NEJM* 2015; 373:920-928; Tefferi *et al.*, *NEJM* 2015; 373:908-919) (показано ниже):



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

[0065] В некоторых случаях ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат натрия, в том числе его таутомеры. Иметелстат натрия представляет собой натриевую соль иметелстата, который представляет собой синтетический, конъюгированный с липидом олигонуклеотид из 13 мономеров N3'→P5'-тиофосфорамидат. Иметелстат натрия представляет собой ингибитор теломеразы, который представляет собой ковалентно связанный с липидом олигонуклеотид из 13 мономеров (показано ниже), комплементарный темплатной области РНК теломеразы человека (hTR). Химическое название иметелстата натрия представляет собой: ДНК, d(3'-амино-3'-дезоксип-тио) (Т-А-Г-Г-Г-Т-Т-А-Г-А-С-А-А), 5'-[О-[2-гидрокси-3-(гексадеканоиламино)пропил]фосфоротиоат], натриевая соль (1:13) (SEQ ID №: 1). Иметелстат натрия не действует посредством антисмыслового механизма, а следовательно у него отсутствуют побочные эффекты, обычно наблюдаемые в таких терапиях.



Иметелстат натрия

[0066] Если иное не указано или очевидно из контекста, упоминания иметелстата в данном документе также включают его таутомеры и его соли, например фармацевтически приемлемые соли. Как упоминалось, иметелстат натрия в частности представляет собой натриевую соль иметелстата. Если иное не указано или очевидно из контекста, упоминания иметелстата натрия в данном документе также включает все его таутомеры.

[0067] Иметелстат и иметелстат натрия могут быть получены, составлены или изготовлены как описано в литературе (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 очевидно из контекста, упоминания иметелстата в данном документе также включает его соли. Как упоминалось, иметелстат натрия в частности представляет собой натриевую соль иметелстата.

[0068] Иметелстат нацелен на темплатную область РНК теломеразы и ингибирует активность теломеразы и пролиферацию клеток в различных раковых клеточных линиях и ксенотрансплантатах опухолей у мышей. Исследования 1 фазы, включающие пациентов с раком молочной железы, немелкоклеточным раком легких и другими солидными

опухолями, множественной миеломой или хроническим лимфоцитраным лейкозом, дали информацию о фармакокинетике и фармакодинамике лекарственного средства. Последующее исследование 2 фазы, включающее пациентов с эссенциальной тромбоцитемией, показало активность, направленную на уменьшение количества тромбоцитов, сопровождающееся значительным уменьшением нагрузки аллелей JAK2 V617F и CALR. Иметелстат натрия традиционно вводят внутривенно; подразумевается, что при практическом осуществлении рассматриваемых способов также можно использовать другие пути введения, такие как интратекальное введение, внутриопухолевая инъекция, пероральное введение и другие. Иметелстат натрия можно вводить в дозах, сопоставимых с теми, которые традиционно используются клинически. В некоторых вариантах осуществления изобретения иметелстат натрия вводят, как описано в других местах данного документа.

[0069] Конкретный вариант осуществления изобретения представляет собой вариант в соответствии с любым из других вариантов осуществления, в которых иметелстат ограничен иметелстатом натрия.

Г. Фармацевтические композиции

[0070] Для упрощения введения ингибитор теломеразы (например, как описано в данном документе) может быть добавлен в состав различных лекарственных форм с целью введения. 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 наносить вред его реципиентам. Фармацевтическая композиция может представлять собой единичную дозированную лекарственную форму, пригодную, в частности, для введения перорально, ректально, чрескожно, путем парентеральной инъекции или путем ингаляции. В некоторых случаях, введение можно осуществлять путем внутривенной инъекции. Например, при получении композиции в лекарственной форме для перорального применения можно применять любые традиционные фармацевтические среды, такие как, например, воду, гликоли, масла, спирты и тому подобное в случае жидких препаратов для перорального применения, таких как суспензии, сиропы, настои, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазывающие вещества, связывающие вещества, разрыхляющие агенты и тому подобное в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Вследствие простоты введения таблетки и капсулы представляют наиболее

предпочтительные единичные дозированные лекарственные формы для перорального введения, в случае которых обязательно применяют твердые фармацевтические носители. Для парентеральных композиций носитель обычно будет содержать стерильную воду, по меньшей мере в значительной степени, хотя другие ингредиенты, например, для усиления растворимости, также могут быть включены. Например, могут быть приготовлены инъекционные растворы, в которых носитель включает раствор хлорида натрия, раствор глюкозы или смешанный раствор хлорида натрия и глюкозы. Например, могут быть приготовлены инъекционные растворы, в которых носитель включает раствор хлорида натрия, раствор глюкозы или смешанный раствор хлорида натрия и глюкозы.

Иъекционные растворы, содержащие ингибитор теломеразы, описанный в данном документе, могут быть приготовлены в масле для длительного действия. Подходящие для этой цели масла представляют собой, например, арахисовое масло, сезамовое масло, хлопковое масло, кукурузное масло, соевое масло, синтетические сложные эфиры глицерина и длинноцепочечных жирных кислот и их смеси с другими маслами. Также могут быть приготовлены инъекционные суспензии, в этом случае можно применять подходящие жидкие носители, суспендирующие агенты и тому подобное. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для превращения непосредственно перед использованием в препараты в жидкой форме. В композиция, пригодных для чрескожного введения, носитель необязательно включает агент, усиливающий проникновение, и/или пригодный смачивающий агент, необязательно объединенный с подходящими добавками любой природы в незначительных долях, причем эти добавки не оказывают значительного вредного воздействия на кожу.

Указанные добавки могут облегчать нанесение на кожу и/или могут быть полезны для получения требуемой композиции. Композицию можно наносить различными путями, например в виде трансдермальных пластырей, точно, в виде мази.

[0071] Особенно предпочтительным является составление вышеупомянутых фармацевтических композиций в единичной лекарственной форме для простоты введения и однородности дозировки. Единичная лекарственная форма, при использовании в данном документе, относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве разовых дозровок, причем каждая доза содержит заранее заданное количество активного ингредиента, рассчитанное так, чтобы оказывать желаемый терапевтический эффект, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Примеры таких единичных лекарственных форм представляют собой таблетки (в том числе таблетки с риской или

покрытые таблетки), капсулы, пилюли, пакеты с порошками, пластинки, суппозитории, инъекционные растворы или суспензии и тому подобное и их разделенные группы.

[0072] Для усиления растворимости и/или стабильности лекарственного средства, описанного в данном документе, в фармацевтических композициях, полезным может быть применение α -, β - или γ -циклодекстринов или их производных, в частности гидроксиалкил-замещенных циклодекстринов, например 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина или сульфобутил- β -циклодекстрина. Также соразтворители, такие как спирты, могут улучшать растворимость и/или стабильность ингибитора теломеразы в фармацевтических композициях.

[0073] В зависимости от режима введения фармацевтическая композиция будет предпочтительно содержать от 0,05 до 99 % по массе, более предпочтительно от 0,1 до 70 % по массе, еще более предпочтительно от 0,1 до 50 % по массе ингибитора теломеразы, описанного в данном документе, и от 1 до 99,95 % по массе, более предпочтительно от 30 до 99,9 % по массе, еще более предпочтительно от 50 до 99,9 % по массе фармацевтически приемлемого носителя, при этом все проценты основаны на общей массе композиции.

G. Введение и режимы введения

[0074] Частота введения может представлять собой любую частоту, которая снижает тяжесть симптомов МДС (например, как описано в данном документе), не оказывая значительного токсического эффекта на субъекта. Например, частота введения может составлять от около одного раза каждые два месяца до около одного раза в неделю, альтернативно от около одного раза в месяц до около двух раз в месяц, альтернативно около одного раза каждые шесть недель, около одного раза каждые 5 недель, альтернативно около одного раза каждые 4 недели, альтернативно около одного раза каждые 3 недели, альтернативно около одного раза каждые 2 недели или альтернативно около одного раза в неделю. Частота введения может оставаться постоянной или может изменяться в течение лечения. Курс лечения композицией, содержащей один или более ингибиторов теломеразы, может включать перерывы. Например, композицию, содержащую ингибитор теломеразы, можно вводить раз в неделю в течение периода трех недель с последующим перерывом в течение двух недель, и такой режим можно повторять несколько раз. Как и в случае эффективного количества, на фактическую частоту введения, используемую для конкретного применения, могут влиять разнообразные факторы. Например, в зависимости от эффективного количества, длительности лечения, применения нескольких лекарственных средств, пути введения и тяжести МДС и

связанных симптомов может потребоваться увеличение или уменьшение частоты введения.

[0075] Эффективная длительность введения композиции, содержащей ингибитор теломеразы (например, иметелстат или иметелстат натрия), может представлять собой любую длительность, которая снижает тяжесть симптома МДС (например, как описано в данном документе), не оказывая значительного токсического действия на субъекта. Таким образом, эффективная длительность может изменяться от одного месяца до нескольких месяцев или лет (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 длительность лечения МДС может находиться в интервале от двух месяцев до двенадцати месяцев. В некоторых случаях эффективная длительность может представлять собой всю жизнь конкретного субъекта. На фактическую эффективную длительность, используемую для конкретного лечения, могут влиять разнообразные факторы. Например, эффективная длительность может изменяться в зависимости от частоты введения, эффективного количества, применения нескольких лекарственных средств, пути введения и тяжести МДС и связанных симптомов.

[0076] В некоторых случаях за курсом лечения и тяжестью одного или более симптомов, связанных с МДС, можно наблюдать. Для определения того, уменьшается ли тяжесть симптома МДС, можно использовать любой способ. Например, тяжесть симптома МДС (например, как описано в данном документе) можно оценить с использованием техник биопсии.

[0077] Ингибиторы теломеразы, при использовании в рассматриваемых способах, можно вводить в любой дозе, которая является терапевтически эффективной, такой как дозы, сопоставимые с теми, которые традиционно используют клинически. Конкретные режимы дозирования для известных и одобренных противораковых агентов (например, рекомендованная эффективная доза) известны врачам и представлены, например, в описаниях продуктов, приведенных 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 доступны в Федеральном управлении по лекарственным средствам и/или обсуждаются в медицинской литературе.

[0078] В некоторых аспектах доза ингибитора теломеразы иметелстата натрия, вводимая субъекту, составляет от около 1,0 мг/кг до около 13,0 мг/кг. В других аспектах доза ингибитора теломеразы составляет от около 4,5 мг/кг до около 11,7 мг/кг, или от

около 6,0 мг/кг до около 11,7 мг/кг, или от около 6,5 мг/кг до около 11,7 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения доза ингибитора теломеразы включает по меньшей мере любую из около 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.

[0079] В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество ингибитора теломеразы, вводимое индивиду, включает по меньшей мере около 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 осуществления изобретения эффективное количество ингибитора теломеразы, вводимое индивиду, составляет любое из около 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 осуществления изобретения эффективное количество ингибитора теломеразы, вводимое индивиду, включает менее чем около 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.

[0080] Иллюстративные частоты введения для фармацевтической композиции, содержащей ингибитор теломеразы, включают, но не ограничиваясь ими, один раз в сутки; через день; два раза в неделю; три раза в неделю; каждую неделю без перерыва; один раз в неделю, три недели из четырех; один раз каждые три недели; один раз каждые две недели; один раз в неделю, две недели из трех. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию вводят около одного раза каждую неделю, один раз каждые 2 недели, один раз каждые 3 недели, один раз каждые 4 недели, один раз каждые 5 недель, один раз каждые 6 недель, один раз каждые 7 недель или один раз каждые 8 недель. В некоторых вариантах осуществления изобретения композицию вводят по меньшей мере около 1х, 2х, 3х, 4х, 5х, 6х или 7х (т.е. каждый день) раз в неделю или три раза в день, два раза в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения

интервалы между каждым введением составляют менее чем около 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 осуществления изобретения интервалы между каждым введением составляют более чем около 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев или 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления изобретения в схеме дозирования нет перерыва. В некоторых вариантах осуществления изобретения интервал между каждым введением составляет не более чем около недели.

[0081] Ингибиторы теломеразы, такие как иметелстат (например, иметелстат натрия) можно вводить, используя любой подходящий способ. Например, ингибиторы теломеразы, такие как иметелстат (например, иметелстат натрия) можно вводить внутривенно один раз каждые 4 недели в течение некоторого периода времени (например, один, два, три, четыре или пять часов). В некоторых вариантах осуществления изобретения иметелстат вводят внутривенно один раз в неделю в течение периода около 2 часов при 7-10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения иметелстат вводят внутривенно один раз в 3 недели в течение периода около 2 часов при 2,5-7 мг/кг. В варианте осуществления изобретения иметелстат вводят внутривенно в течение периода около 2 часов один раз каждые 4 недели при 0,5-5 мг/кг. В варианте осуществления изобретения иметелстат вводят внутривенно один раз в 3 недели в течение периода около 2 часов при около 2,5-10 мг/кг. Альтернативно, иметелстат вводят внутривенно в течение периода около 2 часов один раз каждые 4 недели при около 0,5-9,4 мг/кг.

[0082] В некоторых вариантах осуществления способа иметелстат вводят в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более чем 8 циклов дозирования, при этом каждый цикл включает: внутривенное введение около 7-10 мг/кг иметелстата один раз каждые четыре недели, внутривенное введение около 7-10 мг/кг иметелстата один раз в неделю в течение четырех недель, внутривенное введение около 2,5-10 мг/кг иметелстата один раз каждые три недели или внутривенное введение около 0,5-9,4 мг/кг иметелстата один раз каждые четыре недели. В некоторых случаях каждый цикл дозирования включает внутривенное введение около 7-10 мг/кг иметелстата один раз каждые четыре недели. В некоторых случаях каждый цикл дозирования включает внутривенное введение около 7,5 мг/кг иметелстата около одного раза каждые четыре недели.

[0083] В одном варианте осуществления изобретения иметелстат вводят внутривенно в дозировке около 7-10 мг/кг иметелстата один раз каждые четыре недели после премедикации с использованием антигистаминного средства, кортикостероида или обоих

агентов. В других вариантах осуществления изобретения иметелстат вводят внутривенно в дозировке около 7,5 мг/кг, альтернативно от около 7,0 мг/кг до около 7,7 мг/кг, иметелстата один раз каждые четыре недели после премедикации с использованием антигистаминного средства, кортикостероида или обоих агентов.

[0084] В некоторых вариантах осуществления изобретения иметелстат вводят в дозировке около 7,5 мг/кг, альтернативно от около 7,0 мг/кг до около 7,7 мг/кг, один раз каждые четыре недели в течение по меньшей мере трех циклов, а затем дозировку повышают. В некоторых вариантах осуществления изобретения дозировку иметелстата можно повышать до около 9,4 мг/кг, альтернативно от около 8,8 мг/кг до около 9,6 мг/кг, при условии, что АКН и низший уровень тромбоцитов не падают ниже около $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и около $75 \times 10^9/\text{л}$, соответственно, и отсутствует негематологическая токсичность ≥ 3 степени.

[0085] Понятно, что лечение рака иногда включает несколько «этапов» или «циклов» введения лекарственного средства, причем каждый цикл включает введение лекарственного средства один или более раз в соответствии с конкретной схемой (например, каждые три недели в течение трех дней подряд; один раз в неделю; и т. д.). Например, противораковые лекарственные средства можно вводить в течение от 1 до 8 циклов или в течение более длительного периода. Когда субъекту вводят более одного лекарственного средства (например, два лекарственных средства), каждое можно вводить в соответствии с собственной схемой (например, раз в неделю; один раз в три недели; и т. д.). Понятно, что введение лекарственных средств, даже вводимых с различной периодичностью, должно быть скоординировано так, что оба лекарственных средства вводят в один и тот же день по меньшей мере в течение какого-то времени или альтернативно лекарственные средства вводят в последовательные дни в по меньшей мере в течение какого-то времени.

[0086] Как понятно в данной области техники, лечение противораковым терапевтическим лекарственным средством может быть временно приостановлено, если наблюдается токсичность, или по соглашению с пациентом, без отклонения от объема изобретения, а затем возобновлено.

[0087] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к ингибитору теломеразы для применения в способе лечения миелодиспластического синдрома (МДС), при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора теломеразы; причем субъект ранее не получал лечение агентом, выбранным из гипометилирующего агента (ГМА) и леналидомида. В других вариантах

осуществления изобретение относится к ингибитору теломеразы для применения в способе лечения миелодиспластического синдрома (МДС), при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора теломеразы; причем субъект ранее не получал лечение агентом, выбранным из ГМА, леналидомида и их комбинации.

[0088] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к ингибитору теломеразы для применения в способе, как описано в любом из других вариантов осуществления.

Н. Иллюстративные варианты осуществления

[0089] Иллюстративные варианты осуществления способов лечения МДС по изобретению, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора теломеразы, при этом субъекта ранее не лечили агентом, выбранным из гипометилирующего агента (ГМА) и леналидомида, показаны в Таблице А ниже.

[0090] Иллюстративные варианты осуществления включают применение любого из ингибиторов теломеразы в Таблице А для лечения любого из типов МДС, показанных в Таблице А, у любого из субъектов, показанных в Таблице А, при этом субъекта ранее не лечили любым из способов лечения, показанных в Таблице А. В некоторых вариантах осуществления изобретения используется один из режимов введения, описанных в Таблице А. В других вариантах осуществления изобретения способы можно использовать для лечения любого из типов МДС, показанных в Таблице А, у любого из субъектов, показанных в Таблице А, с использованием иметелстата (иметелстата натрия), при этом субъекта ранее не лечили любым из способов лечения, показанных в Таблице А. Когда используют иметелстат (иметелстат натрия), можно использовать любой из режимов введения, показанных в Таблице А.

Таблица А Иллюстративные варианты осуществления изобретения	
Тип МДС	МДС
	Рецидивирующий или рефрактерный МДС
	Рецидивирующий МДС
	Рефрактерный МДС
	МДС, рецидивирующий после/рефрактерный к агенту, стимулирующему эритропоз (ESA) (например, эритропозтин-альфа, эритропозтин-бета, дарбепозтин или их комбинация).

Субъект	Субъект с МДС с низким или промежуточным-1 риском в соответствии с IPSS
	Субъект с МДС с низким или промежуточным-1 риском в соответствии с IPSS и необходимостью переливания
	Субъект с МДС с низким или промежуточным-1 риском в соответствии с IPSS и зависимый от переливания с необходимостью переливания в количестве от около 4 единиц или более в течение 8 недель до введения ингибитора теломеразы
	зависимый от переливания, например зависимый от переливания с необходимостью переливания в количестве от около 4 единиц или более в течение 8 недель до введения ингибитора теломеразы
	Субъект с МДС с низким или промежуточным-1 риском в соответствии с IPSS и без del5q
	Субъект с МДС с низким или промежуточным-1 риском в соответствии с IPSS, без del5q и с необходимостью переливания
	Субъект с МДС с низким или промежуточным-1 риском в соответствии с IPSS, без del5q и зависимый от переливания с необходимостью переливания в количестве от около 4 единиц или более в течение 8 недель до введения ингибитора теломеразы
	без del5q
	без del5q и с необходимостью переливания
без del5q и зависимый от переливания с необходимостью переливания в количестве от около 4 единиц или более в течение 8 недель до введения ингибитора теломеразы	
Субъект, которого ранее не лечили	Гипометилирующим агентом (например, децитабином или азацитидином)
	Гипометилирующим агентом (например, децитабином или азацитидином) и леналидомидом
	децитабином
	азацитидином
	азацитидином и децитабином
	леналидомидом
	леналидомидом и децитабином

	леналидомидом и азацитидином
	леналидомидом, азацитидином и децитабином
ингибитором теломеразы	Любым пригодным ингибитором или иметелстатом (иметелстатом натрия)
Введение	Введение ингибитора теломеразы в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более 8 циклов дозирования
	Введение иметелстата (иметелстата натрия) в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более 8 циклов дозирования, при этом каждый цикл включает: (а) внутривенное введение около 7-10 мг/кг иметелстата один раз каждые четыре недели; (b) внутривенное введение около 7-10 мг/кг иметелстата один раз в неделю в течение четырех недель; (с) внутривенное введение около 2,5-10 мг/кг иметелстата один раз каждые три недели; или (d) внутривенное введение около 0,5-9,4 мг/кг иметелстата один раз каждые четыре недели.
	Введение иметелстата (иметелстата натрия) в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более 8 циклов дозирования, при этом каждый цикл включает внутривенное введение около 7-10 мг/кг иметелстата (иметелстата натрия) один раз каждые четыре недели
	Введение иметелстата (иметелстата натрия) в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более 8 циклов дозирования, при этом каждый цикл включает внутривенное введение около 7,5 мг/кг иметелстата (иметелстата натрия) один раз каждые четыре недели
Фармакодинамика	Уменьшение экспрессии РНК hTERT на 50% или более, например 60% или более, 70% или более, 80% или более или 90% или более.
	Уменьшение экспрессии hTERT на 50% или более, например 60% или более, 70% или более, 80% или более или 90% или более.

[0091] Следующие примеры представлены в качестве иллюстрации, а не в качестве ограничения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: *Эффективность и безопасность иметелстата у пациентов с необходимостью переливания (TD) с миелодиспластическими синдромами с низким/промежуточным-1 риском в соответствии с Международной шкалой оценки прогноза (IPSS), которые являются рецидивирующими/рефрактерными к лечению с использованием агента, стимулирующего эритропоэз (ESA), (IMergeTM)*

Введение

[0092] IMergeTM: происходящее в настоящее время, состоящее из 2 частей, глобальное исследование иметелстата натрия у пациентов с необходимостью переливания (TD) эритроцитов (RBC), рецидивирующих после/рефрактерных к ESA, и с МДС низкого риска. Часть 1 состоит из немаскированного, несравнительного исследования монотерапии иметелстата натрия. Этот пример обеспечивает безопасность и эффективность данных, полученных от 32 пациентов, участвующих в Части 1. Также представлена подгруппа анализа пациентов, которых ранее не лечили леналидомидом и гипометилирующим агентом (ГМА), и без del(5q). Результаты свидетельствуют об улучшении эффективности у этих пациентов.

Методы

[0093] **Критерии включения:** Требования включения в исследование были следующими:

- Взрослые с диагностированным МДС; низкий или промежуточный-1 риск в соответствии с Международной шкалой оценки прогноза (IPSS)
- Зависимость от переливания (TD), определяемая как необходимость переливания эритроцитов (RBC) ≥ 4 единиц в течение 8 недель до начала исследования.
- Рецидивирующий или рефрактерный к ESA после 40000 Ед эпоэтина-альфа или 150 мкг дарбепоетина-альфа (или эквивалент) раз в неделю в течение по меньшей мере 8 недель или эритропоэтин в сыворотке (sEPO) > 500 мЕд/мл
- Разрешена любая предшествующая терапия (в том числе леналидомид или ГМА). Пациенты с кариотипом del(5q) допускались к исследованию независимо от предшествующего лечения.
- Показатель Восточная объединенной онкологической группы (ECOG) 0-2.
- Абсолютное количество нейтрофилов (АН) $\geq 1,5 \times 10^9$ /л и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9$ /л независимо от фактора роста или поддерживающего переливания.

- Функциональные тесты печени: AST, ALT и ALP $\leq 2,5$ раз верхнего уровня нормы (x ULN), общий билирубин ≤ 3 x ULN и конъюгированный билирубин ≤ 2 x ULN (если не вследствие синдрома Жильбера).

[0094] *Лечение:* Иметелстат натрия вводили в виде 2-часовой в/в инфузии каждые 4 недели при исходной дозе 7,5 мг/кг после премедикации антигистаминным средством и кортикостероидом. Увеличение дозы до 9,4 мг/кг было разрешено в случае недостаточного ответа после по меньшей мере 3 циклов при начальной дозе при условии, что АКН и низший уровень тромбоцитов не падали ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и $75 \times 10^9/\text{л}$, соответственно, и отсутствия негематологической токсичности степени ≥ 3 .

Поддерживающее лечение, в том числе переливание и миелоидные факторы роста, если показано клинически, были разрешены.

[0095] *Конечные точки и анализ:*

- Первичная конечная точка: частота периода отсутствия необходимости переливания (Т1) RBC, длящегося ≥ 8 недель.
- Ключевые вторичные конечные точки:
 - Безопасность;
 - Частота Т1 в течение ≥ 24 недель;
 - Время до и длительность Т1;
 - Степень гематологических улучшений (Н1); и
 - Частота полного ответа (CR) и частичного ответа (PR) в соответствии с Международной рабочей группой (IWG).

Результаты

[0096] *Пациенты*

- Исходное медианное количество переливаний RBC, 6 единиц/8 недель (диапазон: 4–14)

[0097] Исходные характеристики показаны в Таблице 1 ниже. В Таблице 1 используются следующие сокращения: Показатель общего состояния в соответствии с Восточной объединенной онкологической группой 0-1 («ECOG PS 0-1»); рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами («RARS»); или рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией и кольцевыми сидеробластами («RCMD-RS»).

Таблица 1: Исходные характеристики (N=32)	
Медианный возраст (диапазон), г	68,5 (46-83)
Мужчины, n (%)	16 (50)
ECOG PS 0-1 (%)	29 (91)
Риск в соответствии с IPSS, n (%)	
Низкий	19 (59)
Промежуточный-1	13(41)
Кариотип	
Нормальный	17 (53)
Любая аномалия	11 (34)
del(5q)	7 (22)
Неизвестный (утерянный или без возрастания)	4 (13)
Категория ВОЗ, n (%)	
RARS/RCMD-RS	16 (50)
Все остальные	16 (50)
sEPO > 500 мЕд/мл, n (%)	13* (43)
Предшествующий ESA	28 (88)
Предшествующий леналидомид, n (%)	12 (38)
Предшествующий децитабин или азацитидин	8 (25)
Ранее не лечили леналидомидом и ГМА и без del (5q), n (%)	13 (41)
* Из 30 пациентов с сообщенными уровнями sEPO	

[0098] Ключевые гематологические критерии: АКН=1500 и PLT=75000. На основании исходного количества переливания RBC это была группа пациентов со значительной необходимостью переливаний.

Результаты (первое краткое представление данных)

[0099] Воздействие

- Медианный период последующего наблюдения для этого анализа: 66,1 недель
- Медианное количество циклов лечения: 6,5 (диапазон: 1–20 циклов)
- Шестнадцати пациентам (50%) уменьшили дозы и 19 пациентам (59%) отсрочили цикл вследствие побочных эффектов

- Семи пациентам увеличили дозы иметелстата натрия до 9,4 мг/кг

Эффективность

[0100] Таблица 2 ниже демонстрирует ключевые исходы эффективности.

Таблица 2: Ключевые исходы эффективности		
Исходы	Все, получившие лечение (N=32)	Не получавшие лечения леналидомидом и ГМА и без del(5q) (n=13)
Частота Т1 в течение ≥ 8 недель, n (%)	12* (38)	7 (54)
Среднее относительное снижение относительно исходного количества переливаний (%)	-64	-71
Частота Т1 в течение ≥ 24 недель, n (%)	5 (16)	4 (31)
Медианное время до начала Т1, недели	8,1	8,3
Медианная длительность Т1, недели	23,1	42,9
Частота эритроидных Н1, n (%)	20 [†] (63)	9 [†] (69)
CR + mCR + PR (в соответствии с IWG), n (%)	4 (13)	3 (23)
<p>*Результаты основаны на кратком представлении данных от 16 октября 2017 г. («первое краткое представление данных»), когда один период Т1 в течение ≥ 8-недель не был полностью подтвержден на основании общения с исследователем</p> <p>[†]Включает пациентов со снижением количества переливаний ≥ 4 единиц в течение наилучшего 8-недельного периода исследования, а также тех, у которых наблюдалось возрастание гемоглобина относительно уровня перед лечением.</p>		

[0101] Главная конечная точка ТП RBC, длящийся ≥ 8 недель, была достигнута у 12/32 (38%) пациентов.

[0102] 5/32 (16%) достигали ТП в течение 24 недель (см. Фиг. 1А, 1В и FIG. 2). У этих пациентов также наблюдалось продолжительное увеличение гемоглобина на по меньшей мере 1,5 г/дл в течение 8 недель (HI-E Hb) (HI-E Hb = HI-E с длительным возрастанием гемоглобина на по меньшей мере 1,5 г/дл в течение 8 недель). Длительность ТП пациентов (65,1 недели) превысила один год.

[0103] У 20/32 пациентов (63%) наблюдалось эритроидное гематологическое улучшение (HI) (см. Фиг. 1А и Фиг. 1В).

[0104] В подгруппе пациентов, которых ранее не лечили леналидомидом и ГМА и у которых не наблюдалось del(5q), частоты 8-недельного и 24-недельного периода ТП составляли 54% и 31%, соответственно (выше, чем в общей популяции), а частота эритроидного HI составляла 69% (подобно тому, что сообщалось для общей популяции). Полный ответ (CR) и CR костного мозга (mCR) были сообщены для 2 пациентов, и не наблюдалось частичных ответов (PR) для частоты CR+PR+mCR 13%.

[0105] Один CR и оба mCR были в подгруппе пациентов, которых ранее не лечили леналидомидом и ГМА и у которых не наблюдалось del(5q). ТП в течение 8 недель не отличался на основании наличия кольцевых сидеробластов (RS): 38% (6/16) для RS+ и 38% (6/16) для RS-. Ответ, по-видимому, не зависел от уровня EPO; из 30 пациентов с исходным сообщенным уровнем EPO: 41% (7/17) при уровне sEPO ≤ 500 мЕд/л достигали ТП в течение ≥ 8 -недель; и 38% (5/13) при уровне sEPO > 500 мЕд/л достигали ТП в течение ≥ 8 -недель.

Безопасность

[0106] Цитопении, в частности нейтропения и тромбоцитопения, были наиболее часто сообщаемыми побочными эффектами вообще и в подгруппе тех, кто ранее не получал лечение леналидомидом и ГМА и не имел del(5q) (см. Таблицу 3 ниже). Это подгруппа пациентов обладала более низкой частотой возникновения нейтропений ≥ 3 степени по сравнению с общей популяцией, но аналогичной частотой тромбоцитопений ≥ 3 степени (см. Таблицу 4 ниже). В большинстве случаев цитопении ≥ 3 степени были обратимыми в течение 4 недель без клинических осложнений, и пациенты были способны продолжать лечение иметелстатом натрия после изменения дозы.

[0107] У 1 пациента (из 22 с нейтропенией) наблюдалась нейтропеническая лихорадка и у 2 пациентов (из 18 с тромбоцитопенией) наблюдалась тромбоцитопения 3 степени с кровотечениями 1 степени, обе из которых рассматривались в связи иметелстатом натрия;

эти явления проходили без последствий. У 28 пациентов (88%) наблюдалось ухудшение функции печени (LFT) по меньшей мере на одну степень. Эти явления были в общем 1 или 2 степени и обратимыми. У четырех пациентов (в том числе 3 в подгруппе пациентов, которых ранее не лечили леналидомидом и ГМА и у которых не было del[5q]) наблюдалось ухудшение 3 степени аспартатаминотрансферазы (AST) и/или аланинаминотрансферазы (ALT), и у 1 из этих пациентов наблюдалось ухудшение 3 степени уровня билирубина; все из которых были обратимы.

[0108] Таблица 3 демонстрирует наиболее общие побочные явления, появляющиеся в процессе лечения. Таблица 4 демонстрирует максимальное изменение степени тяжести цитопений относительно исходного уровня.

Таблица 3: Наиболее распространенные побочные явления, возникающие в процессе лечения, ($\geq 10\%$ пациентов среди всех пациентов, получавших лечение)		
	Все пациенты, получавшие лечение (N = 32)	Не получавшие лечения леналидомидом и ГМА и без del(5q) (n=13)
Пациенты с ≥ 1 побочным эффектом, возникающим в процессе лечения («ПЭ»), n (%)	31 (97)	12 (92)
Нейтропения	22 (69)	7 (54)
Тромбоцитопения	18 (56)	8 (62)
Головная боль	8 (25)	2 (15)
Повышенная аланинаминотрансфераза («ALT»)	6 (19)	3 (23)
Повышенная аспартатаминотрансфераза («AST»)	5 (16)	3 (23)
Лейкопения	5 (16)	2 (15)
Мышечный спазм	5 (16)	2 (15)
Анемия	4 (13)	2 (15)
Астения	4 (13)	4 (31)
Запор	4 (13)	2 (15)
Кашель	4 (13)	1 (8)

Таблица 3: Наиболее распространенные побочные явления, возникающие в процессе лечения, ($\geq 10\%$ пациентов среди всех пациентов, получавших лечение)		
	Все пациенты, получавшие лечение (N = 32)	Не получавшие лечения леналидомидом и ГМА и без del(5q) (n=13)
Диарея	4 (13)	1 (8)
Затруднение дыхания	4 (13)	2 (15)
Гриппозное заболевание	4 (13)	1 (8)
Тошнота	4 (13)	2 (15)
Периферический отек	4 (13)	2 (15)
Вирусные ИВДП	4 (13)	4 (31)

Таблица 4: Максимальное изменение степени тяжести цитопений относительно исходного уровня		
	Все пациенты, получавшие лечение (N=32)	Не получавшие лечения леналидомидом и ГМА и без 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 кратком представлении данных.

Результаты (второе краткое представление данных)**[0109] Воздействие**

- Медианный период последующего наблюдения для этого анализа: 95 недель
- Медианное количество циклов лечения: 6,5 (диапазон: 1–28 циклов)
- Шестнадцати пациентам (50%) уменьшали дозу и 19 пациентам (59%) отсрочивали цикл
- Семи пациентам увеличили дозы иметелстата натрия до 9,4 мг/кг

Эффективность

[0110] Таблица 5 ниже демонстрирует ключевые исходы эффективности при втором представлении данных.

Таблица 5: Ключевые исходы эффективности		
Параметры	Все пациенты, получавшие лечение (N=32)	Не получавшие лечения леналидомидом и ГМА и без del(5q) (n=13)
Частота ТП в течение ≥ 8 недель, n (%)	11 (34)	7 (54)
Частота ТП в течение ≥ 24 недель, n (%)	5 (16)	4 (31)
Медианное время до начала ТП (диапазон), недели	8,0 (0,1-33,1)	8,3 (0,1-33,1)
Медианная длительность ТП (диапазон), недели	23,1 (8-105)	42,9 (8-105)
Частота снижения количества переливаний (HI-E), n (%)	19 (59)	9 (69)
Среднее относительное снижение количества переливаний RBC относительно исходного уровня, %	-60	-71
CR + CR костного мозга + PR (относительно IWG), n (%)	6 (19)	4 (31)
*Результаты основаны на данных, полученных 10 мая 2018 г. («второе представление данных»)		
†Включает пациентов со снижением количества переливаний ≥ 4 единиц в течение наилучшего 8-недельного периода исследования, а также те, у которых наблюдалось возрастание гемоглобина относительно уровня перед лечением.		

[0111] Максимальная длительность последующего наблюдения отвечающего пациента

составляла 115 недель или 26 месяцев.

[0112] Среди семи субъектов, которым повысили дозу, один субъект достиг 8-недельного ТІ и три субъекта достигли НІ-Е. Медианное количество циклов лечения для подгруппы составило 8 циклов. Медианная длительность терапии в общем и в подгруппе составила 24 недели и 29 недель, соответственно.

[0113] Фиг. 3А иллюстрирует наибольший период без переливаний во втором представлении данных. Три из пяти пациентов с ТІ в течение 24 недель все еще получают лечение. Данные, показанные на Фиг. 3А обобщены в Таблице 6 ниже.

Таблица 6: Наибольший период без переливаний	
Параметры	Все пациенты, получавшие лечение (N = 32)
Частота ТІ в течение ≥ 8 недель, n (%)	11 (34)
Частота ТІ в течение ≥ 24 недель, n (%)	5 (16)
Медианное время до начала ТІ (диапазон), недели	8,0 (0,1-33,1)
Медианная длительность ТІ (диапазон), недели	23,1 (8-105)

[0114] Фиг. 3В иллюстрирует абсолютное изменение количеств переливаний за наилучший 8-недельный интервал. У одного пациента с 10 переливаниями наблюдалось снижение до 0. У пациентов, которые не достигли ТІ (НІ-Е (TR)), наблюдались явно значимые снижения количеств переливания. Данные, показанные на Фиг. 3В, обобщены в Таблице 7 ниже.

Таблица 7: Абсолютное изменение количества переливаний за наилучший 8-недельный интервал	
Параметры	Все пациенты, получавшие лечение (N = 32)
Частота снижения переливаний (HI-E), n (%)	19 (59)
Среднее относительное снижение количества переливаний RBC относительно исходного уровня, %	-60

[0115] Фиг. 4 иллюстрирует результаты эффективности в подгруппах EPO и RS при втором представлении данных. По этим подгруппам наблюдалась аналогичная эффективность. Фиг. 5 иллюстрирует гематологию и прием иметелстата натрия пациентами со временем при втором представлении данных. Фиг. 6 иллюстрирует уровень гемоглобина и введение иметелстата натрия среди пациентов с длительным T1. Три пациента с наилучшими результатами на Фиг. 6 все еще получают лечение. У двух субъектов с наилучшими результатами на Фиг. 6 наиболее длинный период последующего наблюдения.

Безопасность

[0116] Данные по безопасности для тех, кто не получал ранее леналидомид/ГМА и не имел del(5q), были аналогичными общей группе исследования.

[0117] Таблица 8 демонстрирует наиболее общие побочные явления, появляющиеся в процессе лечения, при втором представлении данных. Таблица 9 демонстрирует возникновение и обратимость цитопений 3/4 степеней. Таблица 10 демонстрирует максимальную степень в соответствии с Общей терминологией критериев нежелательных явлений (CTCAE) после исходного уровня, которая ухудшилась относительно исходного уровня для цитопении в группе, и анализ безопасности, проведенный при втором представлении данных.

Таблица 8: Наиболее распространенные побочные явления, возникающие в процессе лечения, ($\geq 10\%$ пациентов среди всех пациентов, получавших лечение)		
	Все пациенты, получавшие лечение (N = 32)	Не получавшие лечения леналидомидом и ГМА и без del(5q) (n=13)
Пациенты с ≥ 1 побочным эффектом, возникающим в процессе лечения («ПЭ»), 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)
Мышечный спазм	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)
Затруднение дыхания	4 (13)	2 (15)
Гриппозное заболевание	4 (13)	1 (8)
Тошнота	4 (13)	2 (15)
Периферический отек	4 (13)	2 (15)
Вирусные ИВДП	4 (13)	4 (31)

Таблица 9: Возникновение и обратимость цитопений 3/4 степеней		
	Все пациенты, получавшие лечение (N = 32)	Не получавшие лечение леналидомидом и ГМА и без del(5q) (n=13)
Нейтрофилы, n (%)		
Степень 3	8 (25)	2 (15)
Восстановление < 4 недель	4 (50)	1 (50)
Степень 4	13 (41)	5 (38)
Восстановление < 4 недель	12 (92)	5 (100)
Тромбоциты, n (%)		
Степень 3	10 (31)	5 (38)
Восстановление < 4 недель	9 (90)	5 (100)
Степень 4	8 (25)	3 (23)
Восстановление < 4 недель	6 (75)	3 (100)

[0118] Одиннадцать пациентов получали Г-КСФ в течение исследования для лечения побочных явлений или существующих патологий (n=10) или в качестве профилактики (n=1).

Таблица 10: Максимальная степень после исходного уровня в соответствии с СТСАЕ, которая ухудшилась относительно исходного уровня для цитопении по группе; представление анализа безопасности

	Все субъекты	Целевая группа	Другие субъекты
Анализируемая выборка:			
безопасность	32	13	19
Нейтрофилы ($\times 10^9/\text{л}$)			
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 ($\times 10^9/\text{л}$)			
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 определяли как степень СТСАЕ, оцененную после исходного уровня. Степени 1-4 разделяют субъектов в соответствии с лабораторным показателем максимальной степени среди тех лабораторных показателей, которые ухудшились относительно исходного уровня.

Следует отметить, что группа включает субъектов, которые раньше не принимали ни ГМА, ни леналидомид, и без del(5q) на исходном уровне.

Данные в соответствии с представлением на 10 мая 2018 г. («второе представление данных»)

Наблюдения (на основании двух представлений данных)

[0119] Данные безопасности и эффективности для 32 пациентов в 1 части исследования обеспечивает продолжение исследования иметелстата натрия с использованием текущего режима введения 7,5 мг/кг каждые 4 недели.

[0120] При первом представлении данных Т1 RBC в течение 8 недель наблюдался у 38% и эритроидное Н1 у 63% пациентов с МДС с низким/промежуточным-1 риском в соответствии с IPSS, нуждающихся в переливании RBC, рецидивирующих/рефрактерных к ESA. Длительный Т1 в течение 24 недель с продолжительным возрастанием Нb наблюдался у 16% пациентов.

[0121] При первом представлении данных 54% Т1 RBC наблюдался у 13 пациентов без del(5q) и без предшествующего воздействия как леналидомидом, так и ГМА (по сравнению с 38% в общей популяции), и ответы были более длительными (частота Т1 в течение 24 недель составляла 31%).

[0122] В общем, Т1 в течение 8 недель наблюдался у 34% всех пациентов, а частота 24-недельного Т1 составляла 16%. Медианное время до Т1 составило 8,0 недель. Медианная длительность Т1 составила 23,1 недели.

[0123] Для тех пациентов, которых ранее не лечили леналидомидом/ГМА, и без del(5q), частоты 8-недельного и 24-недельного Т1 составили 54% и 31%, соответственно. Для этих пациентов медианная длительность Т1 составила 42,9 недели.

[0124] В общем TR (Н1-Е) наблюдалось у 59% всех пациентов. Среднее относительное снижение количества переливаний RBC относительно исходного уровня составило 60%.

[0125] Эти результаты подтверждают дальнейшее исследование иметелстата натрия (7,5 мг/кг/4 недели) при МДС низкого/промежуточного-1 риска в соответствии с IPSS, TD, рецидивирующем/рефрактерном к ESA. У пациентов, нуждающихся в переливании RBC, с МДС низкого риска (LR-MDS) (медиана: 6 единиц/8 недель), лечение иметелстатом натрия приводило к эритроидным улучшениям у большинства пациентов.

[0126] Это исследование повторяли для целевой популяции из 13 субъектов с МДС без del(5q) и без предшествующего воздействия или ГМА, или леналидомидом. В этой целевой популяции 53,8% достигли первичной конечной точки, представляющей Т1 RBC в течение 8 недель, по сравнению с 21,1% других субъектов, не в целевой популяции. Ответы были более продолжительными в целевой популяции, чем у других субъектов (медианная длительность 42,9 в сравнении с 13,9 неделями) и больше субъектов в целевой популяции достигли Т1 RBC в течение 24 недель (30,8% в сравнении с 5,3%). Целевая группа продемонстрировала сравнимый или лучший профиль безопасности для цитопений и

других побочных явлений, и цитопении, по-видимому, исчезали быстрее в целевой популяции.

Пример 2: Результаты третьего представления данных

[0127] Было выполнено третье представление данных, учитывая данные по 26 октября 2018 г.

Было задействовано дополнительно 25 пациентов, которые ранее не получали леналидомид и ГМА, без del(5q), и получены уточненные данные для этой группы в комбинации с исходными 13 пациентами, которые ранее не получали леналидомид и ГМА, без del(5q), что описано выше. Всего N=38 пациентов.

[0128] Средний период последующего наблюдения для исходных 13 пациентов составил 29,1 месяца. Средний период последующего наблюдения для дополнительных 25 пациентов составил 8,7 месяца.

[0129] Медианное количество циклов лечения: 8,0 (диапазон: 1–34) циклов. Средняя интенсивность дозы составила 6,9 мг/кг/цикл.

[0130] Таблица 11: IMerge: Ключевые исходы эффективности

Параметры	N=38
Частота ТП в течение ≥ 8 недель, n (%)	14 (37)
Частота ТП в течение ≥ 24 недель, n (%)	10 (26)
Медианное время до начала ТП (диапазон), недели	8,1 (0,1-33,1)
Медианная длительность ТП (диапазон), недели	НО (17,0-НО)
Частота снижения количества переливаний (HI-E), n (%)	27 (71)
Среднее относительное снижение количества переливаний RBC относительно исходного уровня, %	-68
CR + CR костного мозга + PR (относительно IWG), n (%)	8 (21)

[0131] CR, полная ремиссия; HI-E, эритроидное гематологическое улучшение; IWG, Международная рабочая группа; НО, не оцениваемый; PR, частичная ремиссия; RBC, эритроцит; ТП, отсутствие необходимости переливания.

Пример 3: Результаты четвертого представления данных

[0132] Выполняли четвертое представление данных, учитывая клинические данные на 23 января 2019 г., для представления уточненных данных эффективности с медианным периодом последующего наблюдения, составляющим 12,1 месяца, у 38 пациентов с МДС низкого риска без del(5q), рецидивирующим/рефрактерным к ESA, которых ранее не лечили леналидомидом/ГМА из немаскированной несравнительной части 1 исследования IMerge™.

[0133] Методы

[0134] Часть 1 исследования IMerge™ включала пациентов с МДС с низким или промежуточным-1 риском в соответствии с IPSS (LR-MDS), которым необходимы частые переливания крови (≥ 4 единиц/8 недель), которые имели рецидив/являлись рефрактерными к ESA или имели sEPO >500 мЕд/мл. Иметелстат, 7,5 мг/кг вводили в/в каждые 4 недели. Первичная конечная точка представляла собой частоту отсутствия необходимости переливания (Т1) в течение 8 недель; ключевые вторичные конечные точки включали частоту Т1 в течение 24 недель, безопасность, длительность Т1 и частоту гематологических улучшений (НИ). Среди пациентов, участвующих изначально, наблюдалась более высокая частота Т1 в течение 8 недель у пациентов без del5q, не получавших ранее лечение леналидомидом/ГМА. Следовательно, исследование было изменено так, чтобы в дальнейшем включать только этих пациентов. Из в общем 57 пациентов, вовлеченных в часть 1, 38 представляли собой пациентов без del(5q), которых ранее не лечили леналидомидом/ГМА, (13 в исходной и 25 в расширенной когорте). Представлены долгосрочная эффективность, безопасность и данные о биомаркерах у этих 38 пациентов.

[0135] Результаты

[0136] Медианное количество переливаний RBC до начала исследования составило 8 единиц/8 недель (диапазон 4-14), у 37% пациентов наблюдался промежуточный-1 риск в соответствии с IPSS; у 71% наблюдался подтип RARS (рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами) или RCMD-RS (рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией и кольцевыми сидеробластами) в соответствии с ВОЗ 2008, и у 32% с поддающимися оценке уровнями sEPO (эритропоэтина сыворотки) наблюдался исходный уровень >500 мЕд/мл.

[0137] По состоянию на 23 января 2019 г. медианное последующее наблюдение составило 12,1 месяца; 30,4 для 13 исходных пациентов и 11,6 месяцев для

дополнительных 25 пациентов, соответственно. Частота ТП в течение 8 недель составила 45% (17/38), и медианная длительность ТП составила 8,5 месяцев (диапазон 1,8-32,4). Из 17 отвечающих пациентов, у 10 (59%) отсутствовала необходимость переливаний в течение 6 месяцев. Частота 8-недельного ТП не отличалась на основании наличия кольцевых сидеробластов или исходных уровней sEP0. Частота 24-недельного ТП составила 26% (10/38), а медианная длительность составила 10,5 месяцев (диапазон 8,3-32,4). У 68% (26/38) наблюдалось эритроидное гематологическое улучшение (НИ), определяемое как снижение количества переливаний на $\geq 50\%$ в течение по меньшей мере 8 недель. Наиболее часто сообщаемые побочные представляли собой поддающиеся лечению и обратимые цитопении ≥ 3 степени.

Краткие выводы

[0138] У пациентов с большим количеством переливаний RBC с LR-MDS без del(5q), рецидивирующим/рефрактерным к ESA, которых ранее не лечили леналидомидом/ГМА, единственный агент иметелстат демонстрировал частоту 8-недельного ТП, составляющую 45%, и медианную длительность 8,5 месяцев (диапазон 1,8-32,4). Частота 24-недельного ТП составила 26%, а медианная длительность составила 10,5 месяцев (диапазон 8,3-32,4 месяцев). Отвечали все пациенты с промежуточным и высоким цитогенетическим риском в соответствии с IPSS-R. Биомаркерные анализы активности теломеразы и нагрузки мутантного аллеля указывает на влияние на злокачественный мутантный клон, как описано ниже.

Пример 4: Данные о биомаркерах

[0139] Наблюдали за различными биомаркерами, и их оценивали в течение исследования IMergeTM, в том числе уровни РНК hTERT теломеразы, активность теломеразы (ТА), цитогенетические данные и данные о мутациях. Уровни экспрессии РНК hTERT измеряли в образцах цельной крови, которые отбирали у пациентов до и после лечения. Результаты обобщены ниже.

[0140] В Greenberg *et al.* ("Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes", Blood. 2012 Sep 20; 120(12): 2454–2465), описание которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме, описана пересмотренная Международная шкала оценки прогноза (IPSS-R) для оценки прогноза у заболевших впервые, не получавших лечения взрослых пациентов с МДС. В Таблице 2 в Greenberg *et al.* представлена цитогенетическая система оценки МДС, которая

воспроизведена ниже в виде Таблицы 12 и которую использовали для классификации пациентов исследования IMerge™.

[0141] Таблица 12: Цитогенетическая система оценки МДС по Greenberg *et al.*

Прогности- ческие подгруппы, % пациентов	Цитогенети- ческие аномалии	Медианная выжива- емость, * года	Медианное превраще- ние в ОМЛ, 25%, * года	Соотно- шение рисков ОВ/ОМЛ*	Соотно- шение рисков ОВ/ОМЛ†
Очень хорошая (4%*/3%†)	–Y, del(11q)	5,4	NR	0,7/0,4	0,5/0,5
Хорошая (72%*/66%†)	Норма, del(5q), del(12p), del(20q), две, в том числе del(5q)	4,8	9,4	1/1	1/1
Промежуточная (13%*/19%†)	del(7q), +8, +19, i(17q), любой другой один или два независимых клона	2,7	2,5	1,5/1,8	1,6/2,2
Неблагоприят- ная (4%*/5%†)	–7, inv(3)/t(3q)/del(3q), двойная, в том числе –7/del(7q), комплекс: 3 аномалии	1,5	1,7	2,3/2,3	2,6/3,4
Очень неблагоприят- ная (7%*/7%†)	Комплекс: > 3 аномалий	0,7	0,7	3,8/3,6	4,2/4,9

ОВ обозначает общую выживаемость; и NR, не достигнуто.

*Данные пациентов в этой базе данных Международной рабочей группы для прогноза МДС (IWG-PM), мультивариантный анализ (n = 7012).

†Данные (n = 2754), полученные от Schanz *et al.* (“New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes and oligoblastic AML following MDS derived from an international database merge.” J. Clin. Oncol. 2012; 30(8): 820-829).

[0142] Влияние ФД: Снижение уровня РНК hTERT теломеразы

[0143] Таблица 13: Анализ экспрессии РНК hTERT (hTERT) при третьем представлении данных

Субъекты со снижением экспрессии РНК hTERT относительно исходного уровня			
	N с данными	hTERT\geq50%-ое снижение	Любое снижение hTERT
Исходный уровень	35		
Цикл 1 День 1 - 24 ч	30	9 (30,0%)	18 (60,0%)
Цикл 1 День 8	29	10 (34,5%)	15 (51,7%)
Цикл 2 День 8	30	10 (33,3%)	18 (60,0%)
Любой момент времени в течение циклов 1-2 (C1-C2)	34	18 (52,9%)	25 (73,5%)

[0144] Во всех четырех представлениях данных снижение уровня РНК hTERT теломеразы после лечения наблюдалось у 25/34 (73,5%) пациентов, для которых имеются образцы. См. также Фиг. 7.

[0145] Связь между снижением hTERT и ответом

[0146] Большой % субъектов достигли уменьшения уровней экспрессии РНК hTERT на \geq 50% среди тех, у кого был ответ в виде отсутствия необходимости переливаний (Т1) в течение 8 недель, чем у тех, у кого не было.

[0147] Таблица 14: Снижение hTERT на по меньшей мере 50% относительно исходного уровня в зависимости от ответа Т1 при третьем представлении данных.

Ответ Т1 в течение 8 недель	Целевая группа 1 части	Расширение 1 части	Всего
Да	3 / 7 (42,9%)	6 / 7 (85,7%)	9 / 14 (64,3%)
Нет	1 / 6 (16,7%)	8 / 18 (44,4%)	9 / 24 (37,5%)

[0148] Влияние ФД: Активность теломеразы (ТА)

[0149] У некоторых пациентов после лечения снижалась ТА.

[0150] Таблица 15: Субъекты, у которых наблюдалось снижение активности теломеразы (ТА) относительно исходного уровня при третьем представлении данных.

	Н с данными	ТА \geq 50%-ое снижение	ТА \geq 30%-ое снижение
Исходный уровень	16		
Цикл 1 День 1 - 24 ч	5	1 (20%)	3 (60%)
Цикл 1 День 8	6	2 (33%)	3 (50%)

[0151] Изменение частоты мутантного варианта

[0152] В третьем представлении данных у 6 субъектов наблюдались мутации SF3B1 на исходном уровне, снижение частоты варианта наблюдалось у 2 субъектов с наибольшей длительностью Т1. У одного из субъектов наблюдалось снижение мутации DNMT3A, и значительное снижение кольцевых сидеробластов в костном мозге (с 75% до 3%).

[0153] В четвертом представлении данных среди семи пациентов с анализами мутаций до и после лечения у шести были обнаружены мутации SF3B1 на исходном уровне, и снижение частоты мутантного варианта аллеля наблюдалось у 2 пациентов с наибольшей длительностью Т1 в исследовании.

[0154] Цитогенетический риск

[0155] Пациентов классифицировали в соответствии с пересмотренной Международной шкалой оценки прогноза (IPSS-R), как показано в Таблице 12.

[0156] В четвертом представлении данных у 6 из 38 пациентов наблюдался промежуточный/неблагоприятный риск в соответствии с IPSS-R, и 5 из 6 пациентов достигли 8-недельного ТП; 2/6 пациентов достигли частичного цитогенетического ответа.

[0157] Краткие выводы

[0158] В подгруппе субъектов наблюдалось снижение активности теломеразы/уровня РНК hTERT после лечения, что указывает на ФД влияние иметелстата. Субъектов, которые достигли снижения hTERT на >50%, было больше среди тех, у кого был ответ в виде ТП в течение 8 недель, чем среди тех, у кого не было.

[0159] У большинства субъектов, которые находятся в категориях с хорошим или промежуточным цитогенетическим риском, наблюдался ответ в виде 8-недельного периода отсутствия необходимости переливания (ТП). В третьем представлении данных у двух субъектов с неблагоприятным цитогенетическим риском не наблюдался ответ ТП. Однако в четвертом представлении данных среди 6 из 38 пациентов, которые обладали промежуточным/неблагоприятным риском в соответствии с IPSS-R, 5 из 6 пациентов достигли 8-недельного ТП; 2/6 пациентов достигли частичного цитогенетического ответа.

[0160] Среди 7 субъектов, в образцах которых были обнаружены мутации до и после лечения, у шести были обнаружены мутации SF3B1 на исходном уровне, и изменение частоты мутантного варианта наблюдалось у пациентов с наибольшей длительностью ТП.

Пример 5: Лечение иметелстатом пациентов с миелодиспластическим синдромом без del(5q) с низким риском, нуждающихся в частых переливаниях, которые имеют рецидив/являются рефрактерными к агентам, стимулирующим эритропоэз (ESA)

[0161] В этом примере представлены данные о безопасности и эффективности, полученные от 38 пациентов, участвующих в исследовании IMerge™, положения которого описаны более подробно выше. Результаты, представленные в этом примере, демонстрируют, что лечение иметелстатом приводит к значимому и длительному отсутствию необходимости переливаний в этой группе пациентов.

Методы

[0162] **Критерии включения:** Требования включения в исследование были следующими:

- Взрослые с диагностированным МДС; низкий или промежуточный-1 риск в соответствии с Международной шкалой оценки прогноза (IPSS)
- Зависимость от переливания (TD), определяемая как необходимость переливания эритроцитов (RBC) ≥ 4 единиц в течение 8 недель до начала исследования.
- Рецидив после ESA или рефрактерный к ESA или эритропоэтин сыворотки (sEPO) > 500 мЕд/мл
- Пациенты не имели del(5q) и ранее не получали лечение леналидомидом или ГМА.
- Возраст пациентов находится в диапазоне 46-83, медиана 71,5
- Показатель Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) PS 0-1.

[0163] *Лечение:* Иметелстат натрия вводили в виде 2-часовой в/в инфузии каждые 4 недели при исходной дозе 7,5 мг/кг после премедикации антигистаминным средством и кортикостероидом. Увеличение дозы до 9,4 мг/кг было разрешено в случае недостаточного ответа после по меньшей мере 3 циклов при начальной дозе при условии, что АКН и низший уровень тромбоцитов не падали ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и $75 \times 10^9/\text{л}$, соответственно, и отсутствия негематологической токсичности степени ≥ 3 . Поддерживающее лечение, в том числе переливание и миелоидные факторы роста, если показано клинически, были разрешены.

Результаты

[0164] *Пациенты*

- Исходная медианная нагрузка переливания RBC, 8 единиц/8 недель (диапазон: 4–14)

Таблица 15А: Параметры лечения (N=38)	
Медианный период последующего наблюдения, месяцы (диапазон)	15,7 (5,6-37,5)
Исходная когорта, (n=13)	33,7 (5,6-37,5)
Расширенная когорта, (n=25)	14,3 (10,9-16,5)
Медианная длительность лечения, месяцы (диапазон)	8,5 (0,02-37,5)
Медианное количество циклов лечения, (диапазон)	9 (1-39)
Медианная интенсивность дозы, %	95,2

[0165] Исходные характеристики показаны в Таблице 16 ниже. В Таблице 16 используются следующие сокращения: Показатель общего состояния в соответствии с Восточной объединенной онкологической группой 0-1 («ECOG PS 0-1»); рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами («RARS»); или рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией и кольцевыми сидеробластами («RCMD-RS»); RAEB-1: рефрактерная анемия с избытком бластов.

Таблица 16: Исходные характеристики (N=38)	
Медианный возраст (диапазон), года	71,5 (46-83)
Мужчины, n (%)	25 (66)
ECOG PS 0-1 (%)	34 (89)
Риск в соответствии с IPSS, n (%)	
Низкий	24 (63)
Промежуточный-1	14 (37)
Количество переливаний RBC, единицы/8 недель, медиана (диапазон)	8 (4-14)
> 4 единиц/8 недель на исходном уровне, n (%)	35 (92)
Категория ВОЗ, n (%)	
RARS/RCMD-RS	27 (71)
RA, RCMD или RAEB-1	11 (29)
sEPO > 500 мЕд/мл, n (%)*	12 (32)
Предшествующее применение ESA, n (%)	34 (89)
*от 37 пациентов с исходными уровнями sEPO	

Результаты

[0166] *Воздействие*

- Медианный период последующего наблюдения для этого анализа: 15,7 месяцев
- Медианное количество циклов лечения: 9 (диапазон: 1–39 циклов)

[0167] *Эффективность*

[0168] Таблица 17 ниже демонстрирует ключевые исходы эффективности.

Таблица 17: Ключевые исходы эффективности	
Исходы	Все, получившие лечение (N=38)
Частота отсутствия необходимости переливания (ТТ) в течение ≥ 8 недель, n (%) Время до начала, недели, медиана (диапазон) Длительность периода отсутствия необходимости переливания (ТТ), недели, медиана (диапазон)	16* (42) 8,3 (0,1-40,7) 85,9 (8,0-140,9)
Частота периода отсутствия необходимости переливания (ТТ) в течение ≥ 24 недель, n (%)	11 (29)
Частота эритроидных НТ, n (%) $\geq 1,5$ г/дл увеличение Hgb, длящееся больше ≥ 8 недель Снижение количества переливаний на ≥ 4 единицы/8 недель	26 (68) 12 (32) 26 (68)
CR + mCR + PR (в соответствии с IWG), n (%) CR CR костного мозга PR	9 (24) 5 (13) 4 (10) 0
*дополнительно 2 пациента с 8-недельным отсутствием необходимости переливания (ТТ); дополнительно 1 пациент с 24-недельным отсутствием необходимости переливания (ТТ); дополнительно 2 пациента с CR	

[0169] Главная конечная точка ТТ RBC, длящееся ≥ 8 недель, была достигнута в различных подгруппах, как показано в Таблице 18.

Таблица 18: Отсутствие необходимости переливания (ТІ) в течение 8 недель по различным подгруппам		
	N	ТІ в течение 8 недель
Все субъекты (%)	38	16 (42,1)
Категория ВОЗ 2008		
RARS / RCMD-RS	27	12 (44,4)
Другие	11	4 (36,4)
Количество переливаний RBC		
4-6 единиц	17	8 (47,1)
> 6 единиц	21	8 (38,1)
Риск в соответствии с IPSS		
Промежуточный-1	14	11 (78,6)
Низкий	24	5 (20,8)
Уровень эритропоэтина сыворотки		
≤ 500 мЕд/мл	25	12 (48)
> 500 мЕд/мл	12	4 (33,3)

[0170] Среди 34 пациентов с исходными цитогенетическими данными:

- 6/34 (18%) имели промежуточный или неблагоприятный цитогенетический риск (см. Таблицу 19)
 - 5/6 (83%) достигли 8-недельного отсутствия необходимости переливания (ТІ), и все обладали подтипом с кольцевыми сидеробластами в соответствии с ВОЗ
 - 3/3 с трисомией 8 достигли 8-недельного отсутствия необходимости переливания (ТІ) и 2/3 достигли 24-недельного отсутствия необходимости переливания (ТІ)
- 2/3 пациентов с имеющимися цитогенетическими данными после лечения достигли частичного цитогенетического ответа

Таблица 19: Активность у пациентов с промежуточным или неблагоприятным цитогенетическим риском						
Субъект	Кариотип	24 недели*	48 недель*	ТГ в течение 24 недель	ТГ в течение 48 недель	Класс в соответствии с ВОЗ
A	47,XX,+8 [9] (45%)	47,XX,+8 [1] (5%)		X	X	RCMD-RS
B	47,XY,+8 [20] (100%)	47,XY,+8 [5] (25%)	47,XX,+8 [1] (5%)	X	X	RCMD-RS
C	47,XX,+8 [20] (100%)			X		RARS
D	46,XY,DEL(7)(Q22) [5] (25%)			X		RCMD-RS
E	46,XX,Dup/Tri/Qtp(9)(P13P24) [20] (100%)	46,XX,Dup/Tri/Qtp(9)(P13P24) [19] (95%)	46,XX,Dup/Tri/Qtp(9)(P13P24) [19] (95%)	X		RCMD-RS
F	46,XY,T(3;3)(Q21;Q26.2) (100%)					RA
*после иметелстата ТГ: отсутствие необходимости переливания						

[0172] У 2/6 пациентов с исходными мутациями SF3B1 наблюдалось снижение частоты вариантного аллеля и сохранялось отсутствие необходимости переливания (ТI), длящееся в течение года (Таблица 20)

Таблица 20: Влияние иметелстата на злокачественный клон	
ID субъекта с мутацией SF3B1	Длительность ТI у пациентов SF3B1 (недели)
G	48,7
H	3,6
I	52
A	32
B	56,7 *
J	62,9 *
*подтвержден частичный цитогенетический ответ (от 100% до 5% аномального кариотипа) ТI: отсутствие необходимости переливания	

[0173] Среди 16 пациентов, которые достигли 8-недельного отсутствия необходимости в переливании (ТI):

- Медианная длительность периода отсутствия необходимости переливания (ТI) составляет 86 недель (диапазон: 8-141 недель)
- 11/16 (69%) достигли 24-недельного отсутствия необходимости переливания (ТI)
- У 12/16 (75%) наблюдалось возрастание Hgb ≥ 3 г/дл относительно уровня до лечения
- Среднее относительное снижение количества переливаний RBC относительно исходного уровня составило 68%

Безопасность

[0174] Побочные явления включали тромбоцитопению, нейтропению и анемию (Таблица 21)

Таблица 21: Гематологические побочные явления		
	Все степени N = 38 (n,%)	≥ 3 степени N=38 (n,%)
Нейтропения	22 (58)	21 (55)
Тромбоцитопения	25 (66)	23 (61)
Анемия	10 (26)	8 (21)
Повышенная аланинаминотрансфераза («ALT»)	7 (18)	2 (5)
Повышенная аспаратаминотрансфераза («AST»)	6 (16)	3 (8)
Боль в спине*	7 (18)	0
Бронхит	6 (16)	3 (8)
Другие НЯ ⁺	6 (16)	0
Головная боль	6 (16)	1 (3)

* У 3/7 (43%) пациентов боль в спине была НЯ, связанным с реакцией на инфузию
+ назофарингит, диарея, запор, периферический отеки и астения наблюдались у 6/38 (16%) пациентов, но степень тяжести этих явления не была ≥ 3

Таблица 22: Обратимые цитопении ¾ степени	
Лабораторный показатель	Цитопения 3/4 степени (n, %)
Нейтрофилы, n (%)	22/38 (58)
Тромбоциты, n (%)	24/38 (63)

[0175] Для нейтрофилов у 91% исчезала за 4 недели, тогда как у 9% не исчезала за 4 недели. Для тромбоцитов у 92% исчезала за 4 недели, тогда как у 8% не исчезала за 4

недели. У 2/38 пациентов (5%) наблюдалась фебрильная нейтропения. У 4/38 пациентов (10%) наблюдались кровотечения, у 2/38 (5%) они были $\frac{3}{4}$ степени.

[0176] Активность относительно мишени была продемонстрирована по снижению активности теломеразы и экспрессии hTERT (Таблица 23). Результаты демонстрируют, что у пациентов с отсутствием необходимости переливания (ТІ), наблюдалось большее снижение экспрессии hTERT (Таблица 24)

Таблица 23		
Снижение биомаркера относительно исходного уровня	ТА	hTERT
Любое снижение	6/12 (50%)	26/35 (74%)
Снижение по меньшей мере на 50% относительно исходного уровня*	3/12 (25%)	18/35 (51%)

* Снижение на 50% представляет собой эффект ФД, продемонстрированный в связи с *in vivo* противоопухолевой активностью из доклинических ксенотрансплантатных моделей

Таблица 24: У пациентов с отсутствием необходимости переливания (ТІ) наблюдается большее снижение экспрессии hTERT				
Снижение hTERT относительно исходного уровня	Ответ ТІ в течение 8 недель		Ответ ТІ в течение 24 недель	
	Да	Нет	Да	Нет
Любое снижение	12/15 (80%)	14/20 (70%)	10/11 (91%)	16/24 (67%)
Снижение по меньшей мере на 50% относительно исходного уровня*	11/15 (73%)	7/20 (35%)	9/11 (82%)	9/24 (38%)

* Снижение на 50% представляет собой эффект ФД, продемонстрированный в связи с *in vivo* противоопухолевой активностью из доклинических ксенотрансплантатных моделей

[0177] В общем ТП в течение 8 недель наблюдался у 42% всех пациентов, а частота 24-недельного ТП составляла 29%. Медианная длительность периода отсутствия необходимости переливания (ТИ) составила 20 месяцев. В общем TR (HI-E) наблюдалось у 68% всех пациентов.

[0178] Отсутствие необходимости переливания наблюдалось в различных клинических подгруппах, в том числе у пациентов с промежуточным/неблагоприятным цитогенетическим риском. Данные о биомаркерах свидетельствуют о возможном влиянии на злокачественный клон и изменение болезни.

[0179] Хотя конкретные варианты осуществления изобретения были подробно описаны путем иллюстраций и примеров с целью ясности понимания, в свете идей этого изобретения очевидно, что в нем могут быть произведены некоторые изменения и модификации, не отклоняясь от сути или объема прилагаемой формулы изобретения.

[0180] Следовательно, предшествующее описание лишь иллюстрирует принципы изобретения. Могут быть придуманы различные конструкции, которые хотя явно не описаны или не показаны в данном документе, воплощают принципы изобретения и включены в его суть и объем. Кроме того, все примеры и условные выражения, представленные в данном документе, большей частью предназначены для помощи читателю в понимании принципов изобретения и концепций, которые авторы изобретения привнесли в данную область техники, и их следует истолковывать без ограничения такими конкретно представленными примерами и условиями. Кроме того, все утверждения в данном документе, перечисляющие принципы, аспекты и варианты осуществления изобретения, а также их конкретные примеры предназначены для охвата своих структурных и функциональных эквивалентов. Дополнительно, предполагается, что такие эквиваленты включают как известные на данный момент эквиваленты, так и эквиваленты, разработанные в будущем, т.е. любые разработанные элементы, которые выполняют ту же функцию независимо от структуры. Следовательно, предполагается, что объем данного изобретения не ограничен иллюстративными вариантами осуществления, показанными и описанными в данном документе. Предпочтительнее, объем и суть данного изобретения содержатся в прилагаемой формуле изобретения.

1. Способ идентификации субъекта с миелодиспластическим синдромом (МДС) для лечения ингибитором теломеразы, причем способ включает:

измерение уровня экспрессии hTERT в биологическом образце от субъекта после введения ингибитора теломеразы; и

сравнение уровня экспрессии hTERT в биологическом образце с исходным уровнем экспрессии hTERT до введения ингибитора теломеразы;

причем снижение уровня экспрессии hTERT в биологическом образце указывает на субъекта, у которого наблюдается повышенная вероятность получения пользы от лечения ингибитором теломеразы.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что снижение уровня экспрессии hTERT составляет 50% или более.

3. Способ по любому из пп. 1-2, отличающийся тем, что у субъекта диагностирована трисомия 8.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что у субъекта диагностирована трисомия 8 с мозаицизмом.

5. Способ по любому из пп. 3-4, дополнительно включающий диагностирование у субъекта трисомии 8.

6. Способ лечения миелодиспластического синдрома (МДС), при этом способ включает:

введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора теломеразы; и

оценку уровня экспрессии hTERT в биологическом образце от субъекта после введения ингибитора теломеразы.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что уровень экспрессии hTERT снижен на 50% или более относительно исходного уровня экспрессии hTERT до введения ингибитора теломеразы.

8. Способ по п. 3 или 4, дополнительно включающий изменение дозировки ингибитора теломеразы, частоты дозирования или курса лечения, применяемого к субъекту.

9. Способ по любому из пп. 6-8, отличающийся тем, что у субъекта диагностирована трисомия 8.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что у субъекта диагностирована трисомия 8 с мозаицизмом.

11. Способ по любому из пп. 9-10, дополнительно включающий диагностирование у субъекта трисомии 8.

12. Способ наблюдения за терапевтической эффективностью у субъекта с миелодиспластическим синдромом (МДС), при этом способ включает:

измерение уровня экспрессии hTERT в биологическом образце от субъекта после введения ингибитора теломеразы; и

сравнение уровня экспрессии hTERT в биологическом образце с исходным уровнем экспрессии hTERT до введения ингибитора теломеразы;

причем снижение уровня экспрессии hTERT в биологическом образце на 50% или более указывает на субъекта, у которого наблюдается повышенная вероятность получения пользы от лечения ингибитором теломеразы.

13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что измеренный или оцененный уровень экспрессии hTERT представляет собой уровень экспрессии РНК hTERT.

14. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что измеренный или оцененный уровень экспрессии hTERT представляет собой уровень экспрессии белка hTERT.

15. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что субъекта ранее не лечили агентом, выбранным из гипометилирующего агента (ГМА), леналидомида и их комбинации.

16. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС.

17. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что МДС представляет собой МДС, рецидивирующий после/рефрактерный к агенту, стимулирующему эритропоэз (ESA).

18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что субъект классифицирован как субъект с МДС с низким или промежуточным-1 риском в соответствии с IPSS.

19. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что у субъекта существует необходимость переливания.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что субъекту с необходимостью переливания необходимо около 4 единиц или более в течение 8 недель до введения ингибитора теломеразы.

21. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что субъект представляет собой пациента-человека без del5q.

22. Способ по любому из пп. 1-21, отличающийся тем, что субъекта ранее не лечили леналидомидом.

23. Способ по любому из пп. 1-21, отличающийся тем, что субъекта ранее не лечили ГМА, выбранным из децитабина и азациитидина.

24. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат.
25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что иметелстат представляет собой иметелстат натрия.
26. Способ по п. 24, отличающийся тем, что ингибитор теломеразы представляет собой иметелстат, и его вводят в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более 8 циклов дозирования, при этом каждый цикл включает:
- (a) внутривенное введение около 7-10 мг/кг иметелстата один раз каждые четыре недели;
 - (b) внутривенное введение около 7-10 мг/кг иметелстата один раз в неделю в течение четырех недель;
 - (c) внутривенное введение около 2,5-10 мг/кг иметелстата один раз каждые три недели; или
 - (d) внутривенное введение около 0,5-9,4 мг/кг иметелстата один раз каждые четыре недели.
27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что каждый цикл дозирования включает внутривенное введение около 7-10 мг/кг иметелстата один раз каждые четыре недели.
28. Способ по п. 1, отличающийся тем, что МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС, а субъект классифицирован как субъект с МДС с низким или промежуточным-1 риском в соответствии с IPSS.
29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что у субъекта существует необходимость переливания.
30. Способ по п. 28, отличающийся тем, что субъект представляет собой пациента-человека без del5q.
31. Способ по любому из пп. 1-30, отличающийся тем, что субъекта ранее не лечили агентом, выбранным из гипометилирующего агента (ГМА) и леналидомида.
32. Способ по любому из пп. 12-31, отличающийся тем, что у субъекта диагностирована трисомия 8.
33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что у субъекта диагностирована трисомия 8 с мозаицизмом.
34. Способ по любому из пп. 32-33, дополнительно включающий диагностирование у субъекта трисомии 8.

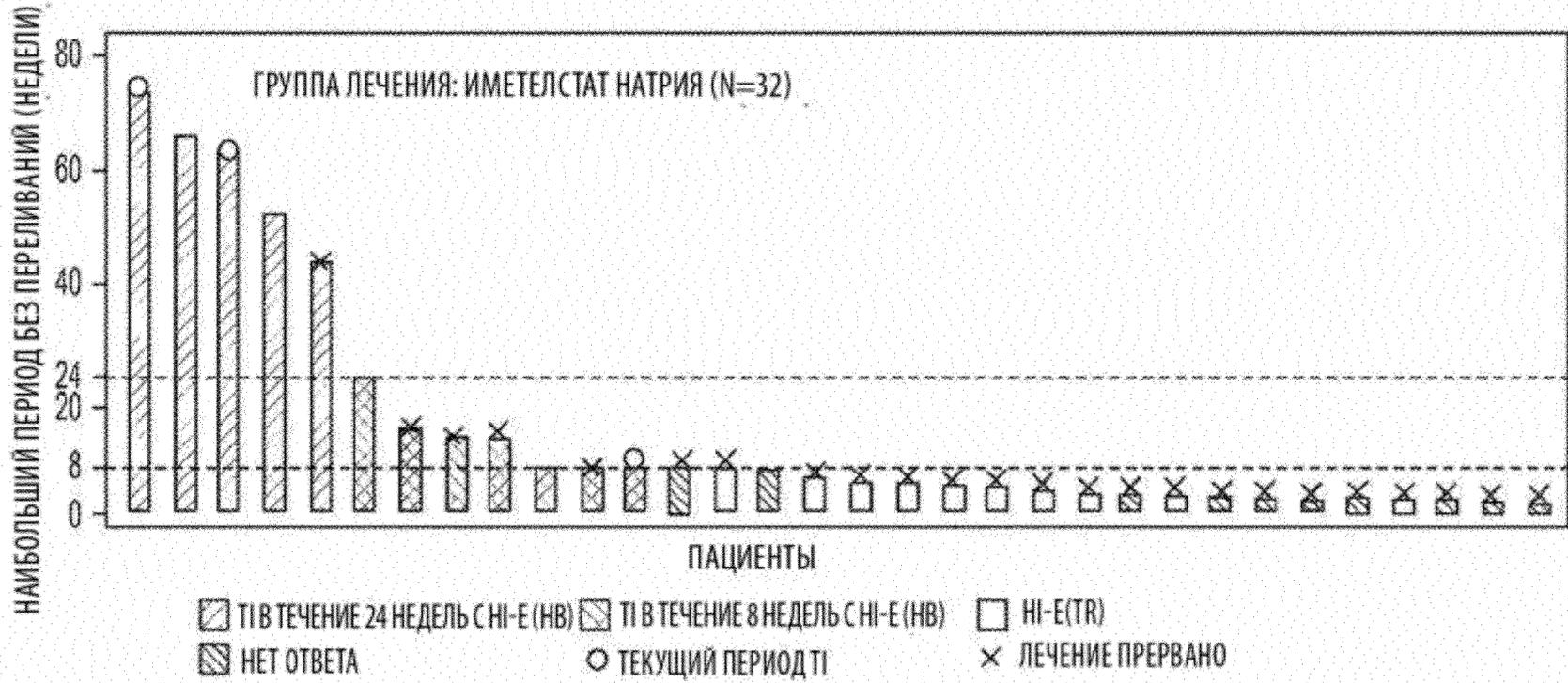
35. Способ идентификации субъекта с миелодиспластическим синдромом (МДС) для лечения ингибитором теломеразы, причем способ включает диагностирование у субъекта трисомии 8.
36. Способ лечения миелодиспластического синдрома (МДС), при этом способ включает:
- введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора теломеразы, причем у субъекта диагностирована трисомия 8.
37. Применение ингибитора теломеразы в лечении субъекта с миелодиспластическим синдромом (МДС), при этом установлено, что в биологическом образце, полученном от субъекта, наблюдается снижение уровня экспрессии hTERT после введения ингибитора теломеразы по сравнению с исходным уровнем экспрессии hTERT в биологическом образце, полученном от субъекта до введения ингибитора теломеразы.
38. Применение ингибитора теломеразы в лечении субъекта с миелодиспластическим синдромом (МДС), при этом у субъекта диагностирована трисомия 8.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

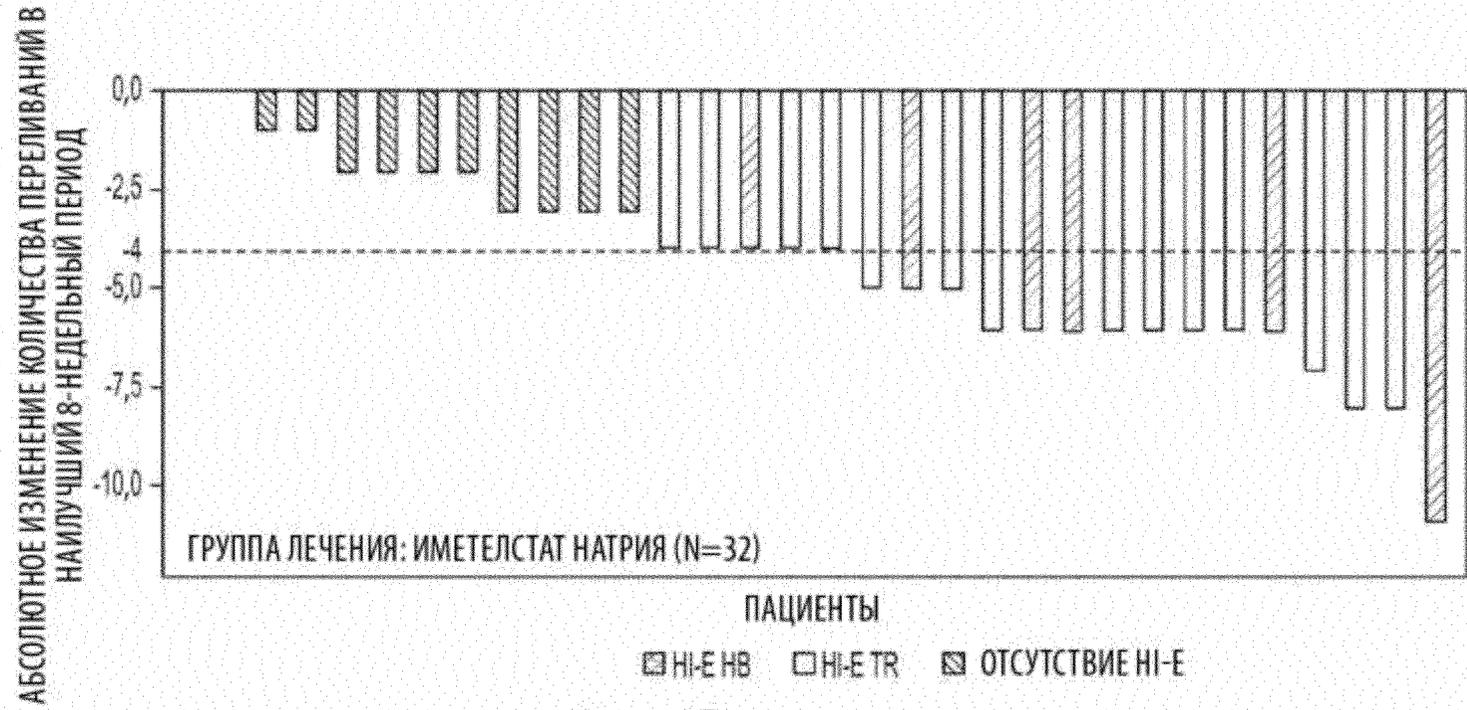
1. Способ идентификации субъекта с миелодиспластическим синдромом (МДС) для лечения ингибитором теломеразы, причем способ включает диагностирование у субъекта трисомии 8.

2. Способ лечения миелодиспластического синдрома (МДС), при этом способ включает:
 - введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора теломеразы, причем у субъекта диагностирована трисомия 8.

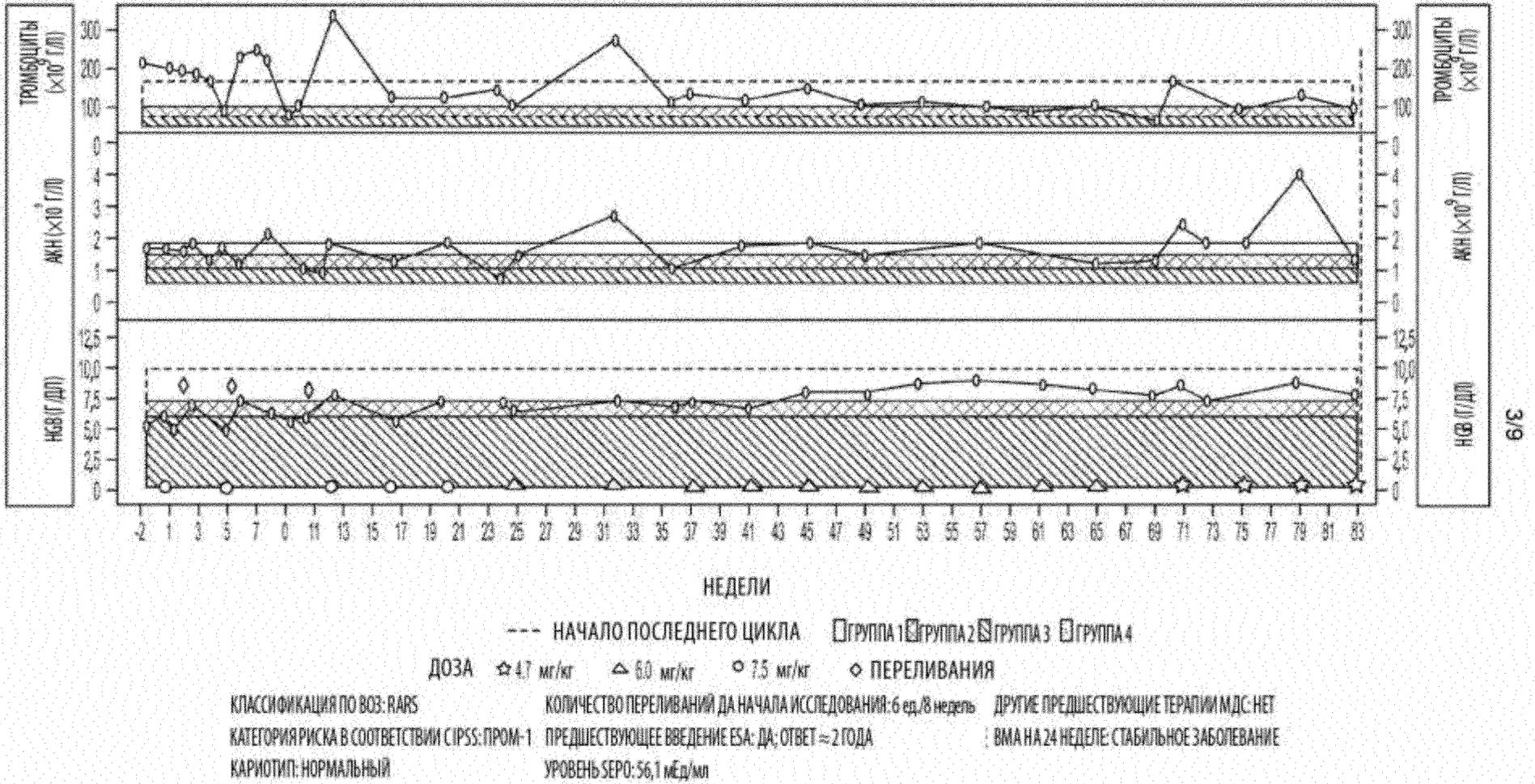
3. Применение ингибитора теломеразы в лечении субъекта с миелодиспластическим синдромом (МДС), при этом у субъекта диагностирована трисомия 8.



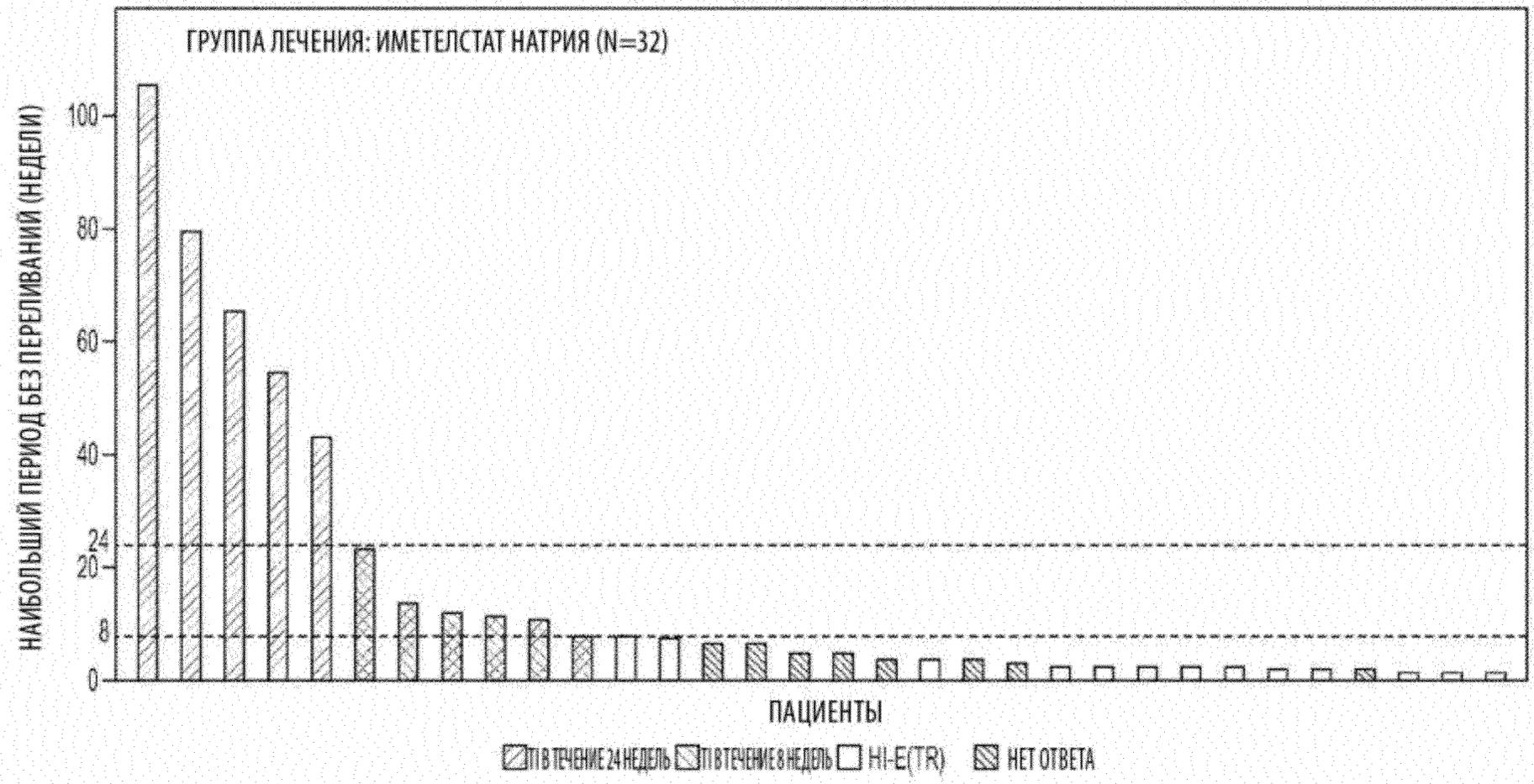
Фиг. 1А



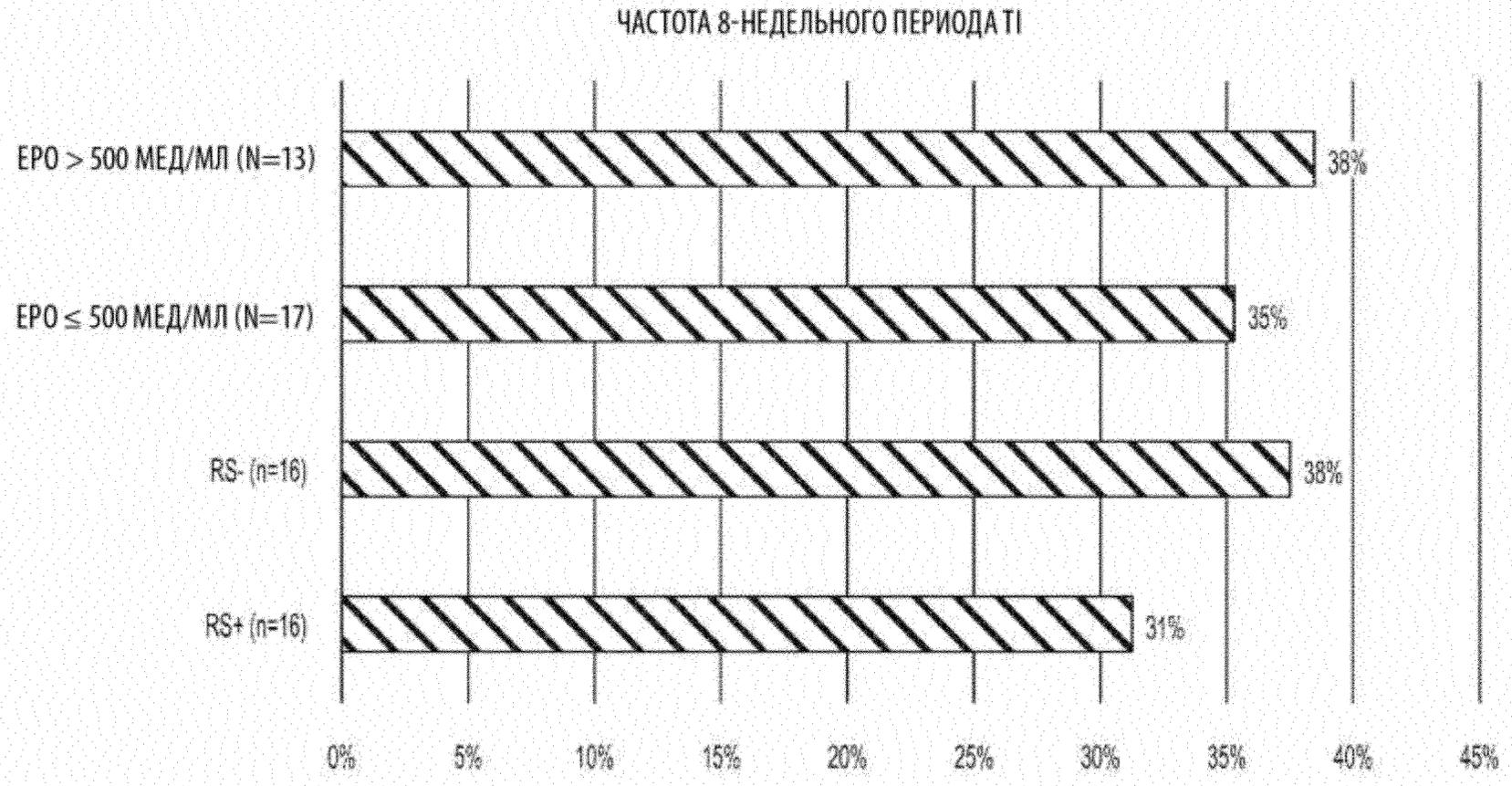
Фиг. 1В



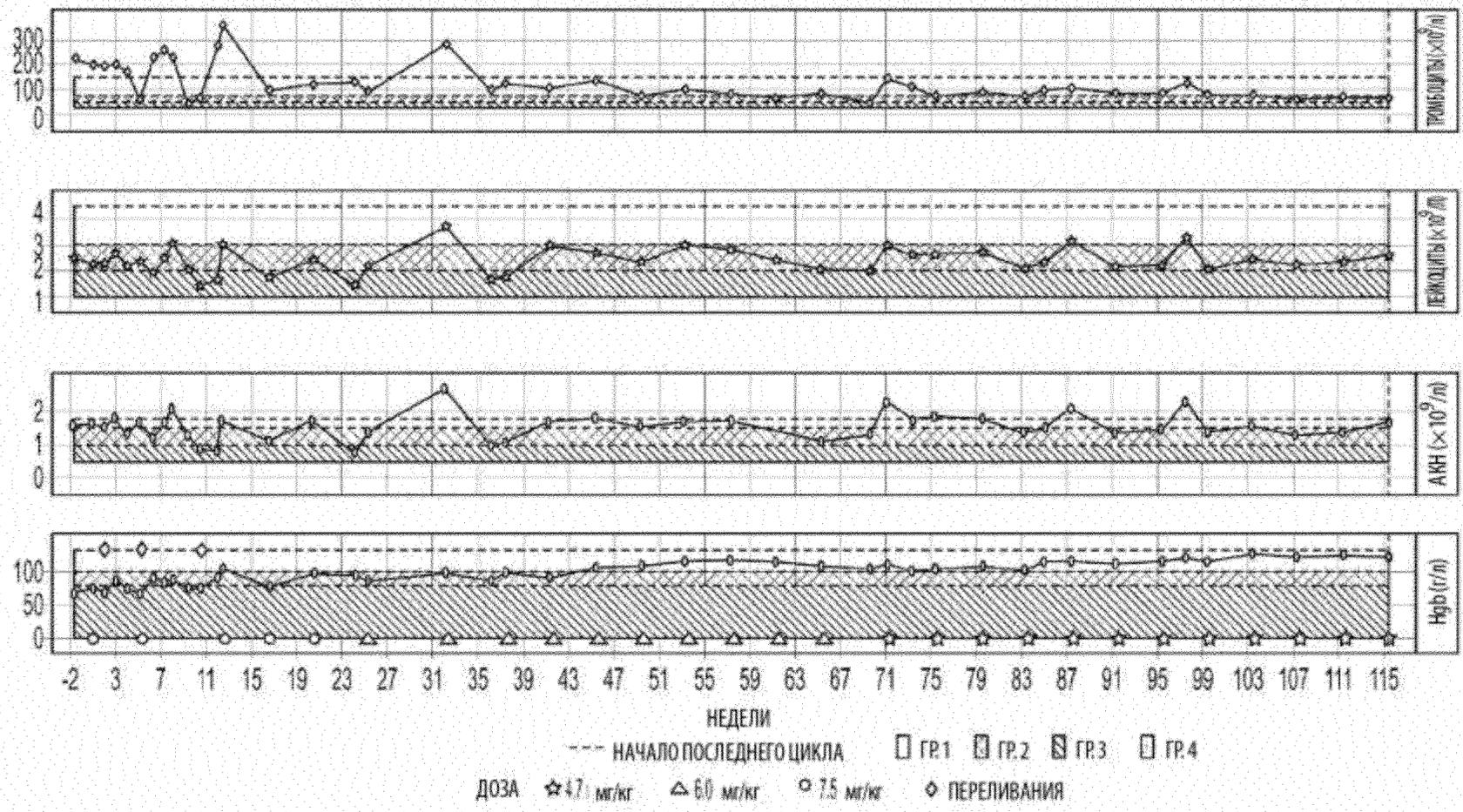
Фиг. 2



Фиг. 3А

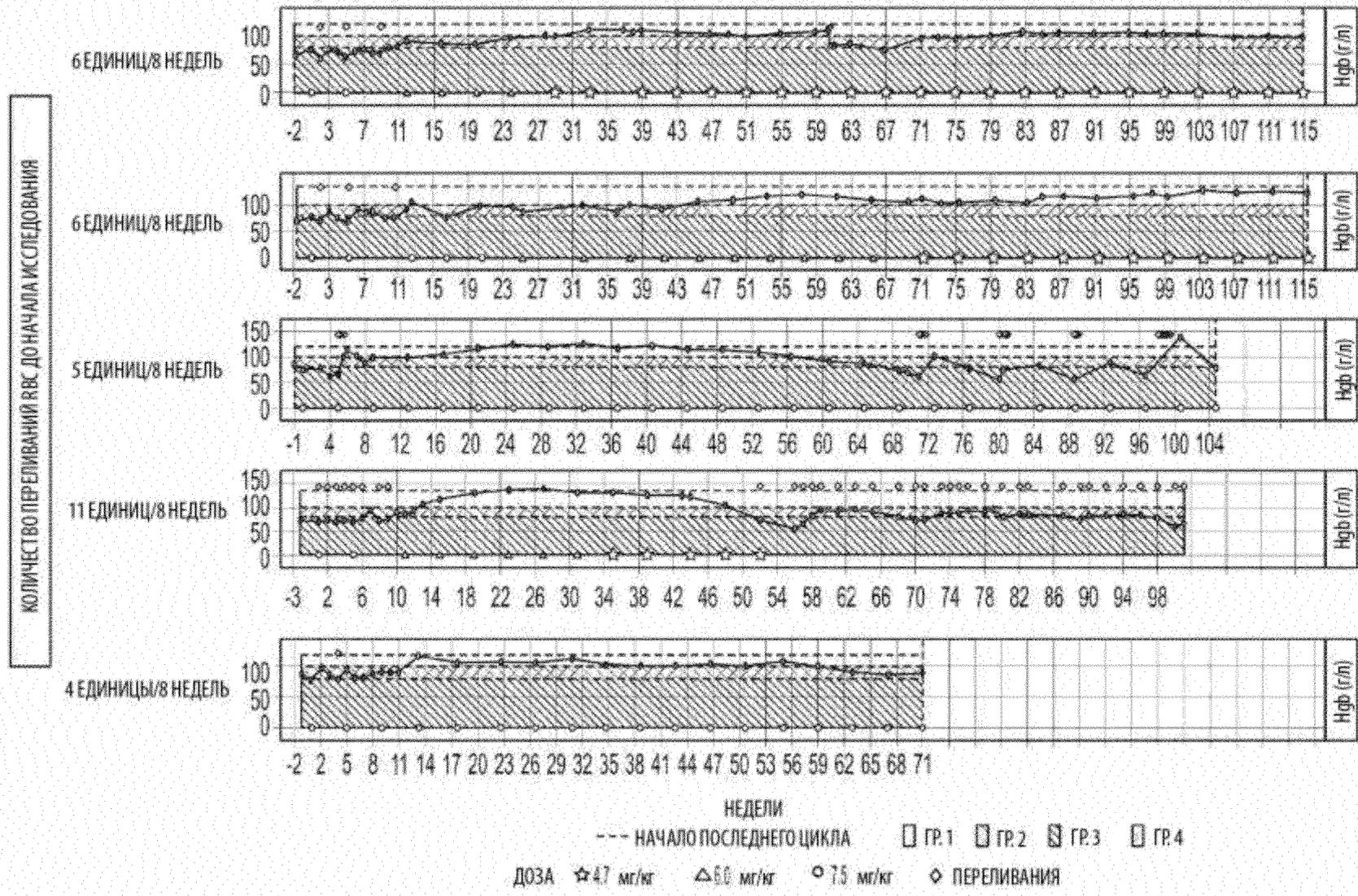


Фиг. 4



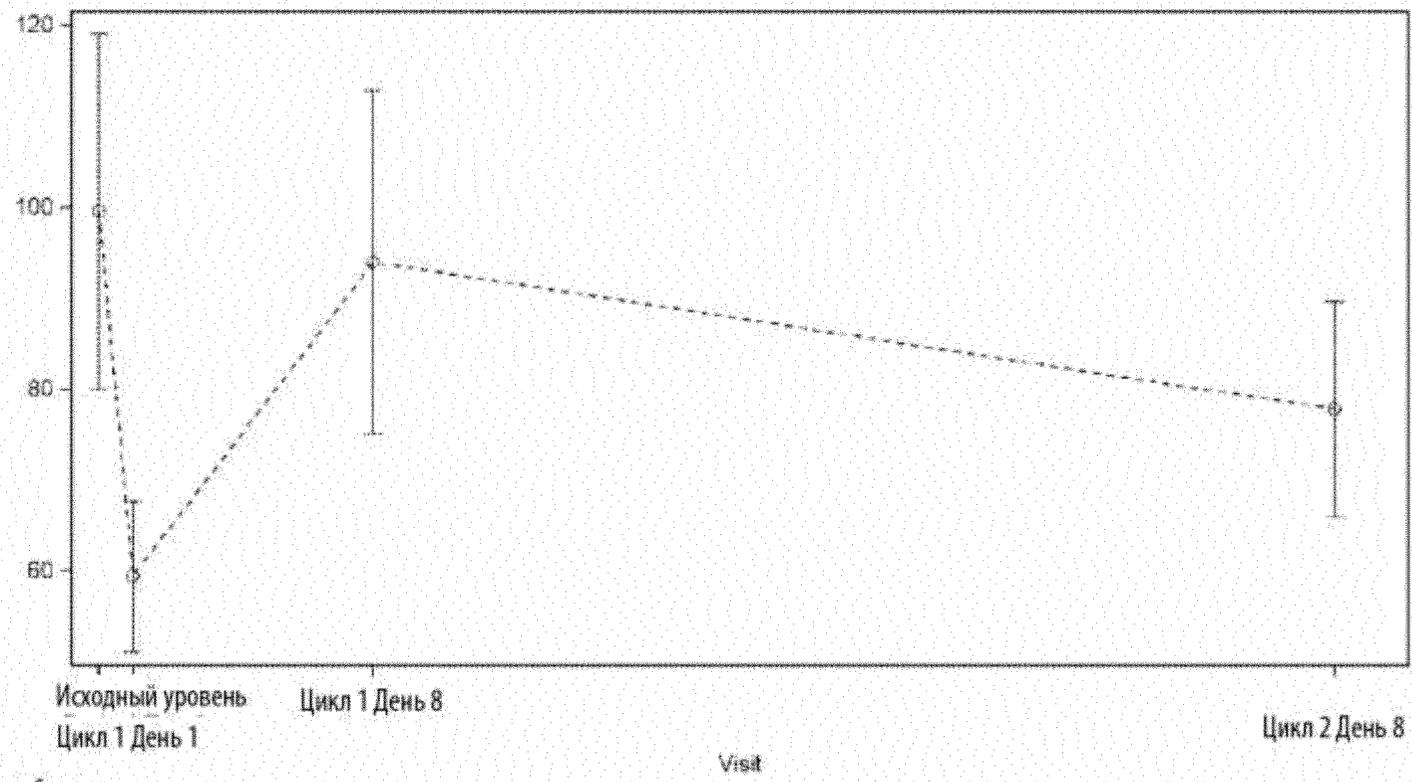
КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ВОЗ: IAR5	КОЛИЧЕСТВО ПЕРЕЛИВАНИЙ ДО НАЧАЛА ИССЛЕДОВАНИЯ: 6 ед, 8 мерель	ДРУГИЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ ТЕРАПИИ МДС: НЕТ
КАТЕГОРИЯ РИСКА В СООТВЕТСТВИИ С IPSS: ПРОМ-1	ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЕ ВВЕДЕНИЕ ESA: ДА; ОТВЕТ ≈ 2 ГОДА	ВМА НА 24 НЕДЕЛЕ: СТАБИЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ
КАРИОТИП: НОРМАЛЬНЫЙ	УРОВЕНЬ СЕРФ: 56,1 мЕд/мл	ВМА НА 96 НЕДЕЛЕ: ПОЛНЫЙ ОТВЕТ

Фиг. 5



Фиг. 6

Средние (+/- SE) значения анализа (hTERT) экспрессии РНК hTERT



Количество субъектов
Посещение 35 33

---○--- Иметелстат

Фиг. 7

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference GERN-193WO		FOR FURTHER ACTION	
		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 19/63372	International filing date (<i>day/month/year</i>) 26 November 2019 (26.11.2019)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 29 November 2018 (29.11.2018)	
Applicant GERON CORPORATION			

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 4 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 43.6bis(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. 1A

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/US 19/63372

Box No. 1 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:

The electronic sequence listing submitted on 08 January 2020 in response to the PCT/ISA/225 issued on 10 December 2019 is acknowledged; however, no required late furnishing fee as set forth in 37 CFR 1.445(a)(5) was provided. Therefore, the international search was not carried out on the basis of that non-compliant electronic sequence listing.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/63372

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 5, 8-11, 13-27, 31-34
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/63372

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - C12Q 1/48, B82Y 5/00, A61K 31/454, A61K 47/54 (2020.01)

CPC - C12Q 1/6883, A61K 31/454, A61K 31/706, G01N 33/573, C12Q 2600/158, G01N 2333/9128, G01N 2800/22, C12N 2320/30, A61K 47/543, C12N 15/1135, A61K 47/48092

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)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2015/0005250 A1 (H. LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE, INC.) 01 January 2015 (01.01.2015) Abstract; Claim 1; Claim 10; Claim 12; Claim 13; Claim 15; para [0005]; para [0018]; para [0145]	1-4, 6-7, 12, 28-30, 37
Y	US 2014/0163090 A1 (GERON CORPORATION) 12 June 2014 (12.06.2014) Abstract; Claim 9; para [0002]; para [0085]; para [0100]; para [0144]; para [0156]; para [0182]; para [0191]	1-4, 6-7, 12, 28-30, 35-38
Y	US 2012/0322072 A1 (NYGREN) 20 December 2012 (20.12.2012) Abstract; para [0236-0237]	3-4, 35-36, 38

 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

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 February 2020

Date of mailing of the international search report

09 MAR 2020

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Lee Young

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300