

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490770 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.05.21

(51) Int. Cl. A61K 31/706 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.09.21

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ
ДЕЦИТАБИНОМ И ЦЕДАЗУРИДИНОМ

(31) 63/246,547

(32) 2021.09.21

(33) US

(86) PCT/US2022/076757

(87) WO 2023/049731 2023.03.30

(88) 2023.05.04

(71) Заявитель:

ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)

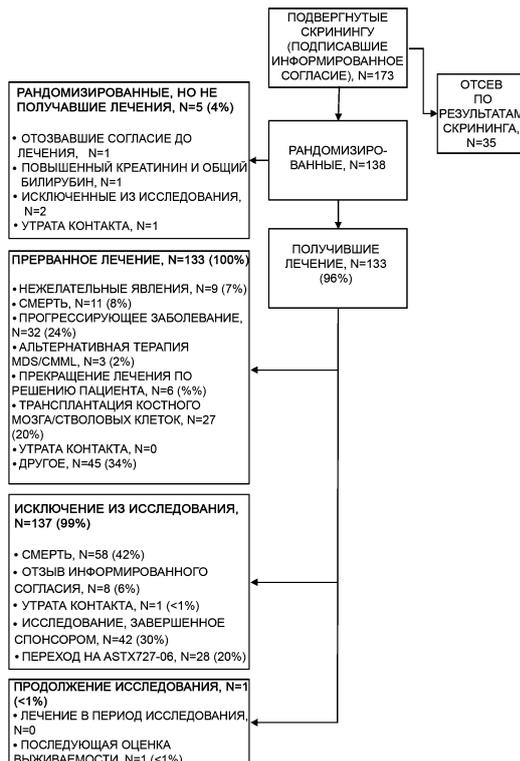
(72) Изобретатель:

Кир Гарольд, Азаб Мохаммад (US),
Хао Юн (CA)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) В изобретении представлены способы лечения миелодиспластических синдромов (MDS) у субъекта, нуждающегося в этом. Также представлены способы лечения MDS низкого риска и хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML) у субъекта, нуждающегося в этом. Также в изобретении представлены способы лечения MDS низкого риска и хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML) у субъекта, имеющего мутацию TP53, нуждающегося в этом. Указанные способы включают введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее лечение миелодиспластического синдрома, и позволяют увеличить выживаемость субъекта (например, увеличить медиану общей выживаемости) примерно на 130% - примерно на 400% относительно выживаемости, получаемой при лечении только гипометилирующим агентом.



202490770 A1

202490770 A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ ДЕЦИТАБИНОМ И ЦЕДАЗУРИДИНОМ

Установление приоритета

По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США, серийный номер 63/246,547, поданной 21 сентября 2021, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

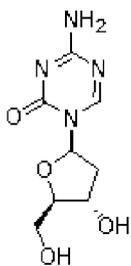
Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака. В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения миелодиспластических синдромов.

Предшествующий уровень техники

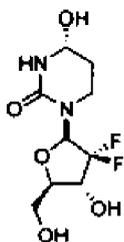
Миелодиспластические синдромы (MDS) представляют собой группу заболеваний костного мозга, характеризующихся недостатком здоровых клеток крови. У пациентов с MDS обычно отмечается низкое количество клеток крови, что может вызвать инфекцию, анемию, спонтанное кровотечение и/или кровоподтеки. Кроме того, у пациентов с MDS зрелые клетки крови могут быть диспластичными и, следовательно, не функционировать должным образом. Для определения прогноза и схем лечения на различных стадиях MDS были разработаны балльные системы. В оригинальной Международной прогностической системе оценки (IPSS) состояние пациента определяют на основе процентного содержания лейкозных бластных клеток в костном мозге пациента, типа хромосомных изменений, если таковые имеются, в клетках костного мозга пациента и наличия одной или нескольких цитопений. В пересмотренной Международной прогностической системе оценки (IPSS-R) состояние пациента определяют на основе процентного содержания бластов в костном мозге пациента, типа и количества хромосомных аномалий в клетках пациента, а также уровня эритроцитов, тромбоцитов и/или нейтрофилов в крови пациента. В Системе прогностической оценки Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (WPSS) состояние пациента определяют на основе типа MDS, который имеется у пациента (на основе системы классификации ВОЗ), типа хромосомных аномалий и того, нуждается ли пациент в регулярных переливаниях крови.

Децитабин (5-аза-2'-дезоксцитидин), аналог цитидина, является противоопухолевым средством и гипометилирующим агентом (HMA), который использовали для лечения MDS.



5-аза-2'-дезоксцитидин (децитабин)

Цедазуридин ((4R)-2'-дезоксидифтор-2',2'-дифтор-3,4,5,6-тетрагидроуридин; также известный как E7727) является ингибитором цитидиндезаминазы (ЦДА). Цедазуридин и способы его получения и/или применения дополнительно раскрыты в патентах США №№ 8,268,800 и 9,834,576, содержание которых включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.



Цедазуридин

Astex Pharmaceuticals, Inc. получила одобрение FDA на комбинацию децитабина и цедазуридина в фиксированных дозах, которая продается под торговой маркой INQOVI® компанией Taiho Oncology, Inc., для лечения MDS у взрослых.

MDS также лечили введением гипометилирующих агентов по отдельности. В одном рандомизированном клиническом исследовании пациенты либо получали децитабин (15 мг/м² внутривенно в течение 3 часов, каждые 8 часов в течение 3 дней), либо получали только наилучшую поддерживающую терапию (BSC). Анализ в зависимости от назначенного лечения показал, что медиана выживаемости существенно не отличалась между пациентами, получавшими децитабин, и теми, кто получал только поддерживающую терапию (14,0 месяцев против 14,9 месяцев). См. Kantarjian H, et al., Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes, *Cancer*, April 15, 2006, 106 (8). В другом клиническом испытании, проведенном Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC), пациенты с MDS промежуточного или высокого риска в возрасте 60 лет и старше либо получали децитабин в низких дозах (вводили внутривенно в течение 4 часов, 3 раза в день в течение трех дней в течение 6-недельного цикла), либо получали только BSC. Увеличение общей выживаемости (OS) при приеме децитабина не было определено как статистически значимое по сравнению с лечением BSC (OS = 10,1 месяца против 8,5 месяцев, соответственно). См. Lübbert M, et al., Low-

dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group, *J Clin Oncol*, 2011 May 20; 29 (15): 1987-96.

Азацитидин (или 5-азацитидин) является другим гипометилирующим агентом, который использовали для лечения MDS. В одном рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании (CALB 9221) пациенты с MDS были произвольно распределены в группы, получающие азацитидин и только наилучшую поддерживающую терапию (BSC). Среднее время до лейкозной трансформации или смерти составило 21 месяц у пациентов, получавших азацитидин, по сравнению с 12 месяцами в группе BSC. См. Silverman LR, et al., Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the Myelodysplastic Syndrome: A study of the Cancer and Leukemia Group B, *J Clin Oncol* 2002;20(10):2429-2440. Рандомизированное исследование с использованием CC-486, перорального препарата азацитидина, в популяции IPPS Int-1 показало, что медиана общей выживаемости составила приблизительно 17 месяцев как у пациентов, получавших плацебо, так и у пациентов, получавших лечение. См. Garcia-Manero, et al, Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial of CC-486 (Oral Azacitidine) in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes, *J. Clin. Onc.* (2021) 39:13, 1426-1436.

Пациенты с MDS низкого риска (подгруппы IPSS низкого риска и Int-1) обычно получают поддерживающее лечение для устранения цитопении. Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, такие как азацитидин и децитабин, одобрены FDA для лечения пациентов с MDS высокого риска, и хотя маркировка децитабина включает пациентов с IPSS Int-1, он не получил широкого применения в этой популяции.

Хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML) является необычным перекрывающимся синдромом с MDS/MPN, который исторически был включен в категорию миелодиспластических синдромов (MDS) для клинических испытаний и лечения. В результате ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (DNMTi), такие как децитабин или азацитидин, стали общепринятым стандартом лечения CMML.

Одобренные схемы внутривенного или подкожного введения требуют 5-7 дней лечения каждый месяц, что обременяет пожилых онкологических больных из-за ежедневных поездок и времени на лечение, и может увеличить потенциальный риск пандемической инфекции SARS-CoV-2. В условиях пандемии SARS-CoV-2 парентеральная терапия также увеличивает контакт с медицинскими учреждениями с повышенным риском заражения. Поскольку ингибиторы ДНК-метилтрансферазы быстро

разлагаются цитидиндезаминазой в кишечнике и печени, пероральное применение стало возможным только недавно.

Краткое изложение сущности изобретения

В соответствии с вариантами осуществления изобретения предлагаются способы лечения миелодиспластических синдромов (MDS), включая MDS высокого риска или MDS низкого риска, у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления такие способы включают введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее лечение MDS. В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта (например, медиану общей выживаемости) примерно со 130% до примерно 400% по сравнению с выживаемостью, полученной при лечении гипометилирующим агентом по отдельности. В некоторых вариантах осуществления MDS представляет собой MDS низкого риска. В некоторых вариантах осуществления MDS представляет собой хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML).

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта с MDS примерно до 200-400% по сравнению с выживаемостью, достигаемой, когда субъект получает только наилучшую поддерживающую терапию (BSC).

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина субъекту с MDS обеспечивает выживаемость субъекта по меньшей мере примерно 28, 30, 32, 34 или 36 месяцев. В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина субъекту с MDS обеспечивает для субъекта безлейкозную выживаемость по меньшей мере примерно 26, 28, 30, 32 или 34 месяца.

В некоторых вариантах осуществления способа по изобретению лечение MDS низкого риска включает лечение субъекта с MDS низкого риска, как определено Международной прогностической системой оценки (IPPS), включая подгруппы низкого и промежуточного-1 уровня риска. В некоторых вариантах осуществления способа по изобретению лечение MDS низкого риска включает лечение субъекта с MDS низкого риска, как определено пересмотренной Международной прогностической системой оценки (IPPS-R), включая подгруппы с очень низким, низким и промежуточным уровнем. В некоторых вариантах осуществления способа по изобретению лечение MDS низкого риска включает лечение субъекта с MDS низкого риска, как определено системой прогностической оценки, основанной на классификации ВОЗ (WPSS), включая подгруппы

с очень низким, низким и промежуточным уровнем. В некоторых вариантах осуществления способа по изобретению лечение MDS низкого риска включает лечение субъекта с MDS низкого риска, как определено французско-американо-британскими критериями (FAB).

В некоторых вариантах осуществления изобретения введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина включает введение субъекту цедазуридина и децитабина в одной или нескольких пероральных дозированных формах. В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина субъекту включает введение одной твердой пероральной лекарственной формы, которая содержит цедазуридин и децитабин.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показана рандомизация и распределение пациентов. CMML, хронический миеломоноцитарный лейкоз; MDS, миелодиспластический синдром.

На фиг. 2А-2В показаны профили зависимости средней концентрации децитабина в плазме крови от времени после однократного и многократного введения децитабина внутривенно и перорального приема децитабина/цедазуридина в 1, 2 и 5 дни. Линейная и полулогарифмическая шкалы. А: Профили зависимости средней концентрации децитабина в плазме от времени на 1, 2 и 5 дни. В: Профили зависимости нижнего предела количественного определения (LLOQ) концентрации децитабина в плазме от времени на 1, 2 и 5 дни.

Фиг. 3 представляет собой график Каплана-Мейера для безлейкозной выживаемости субъектов в исследовании фазы 3 по применению перорального децитабина/цедазуридина для лечения MDS.

Фиг. 4 представляет собой график Каплана-Мейера для общей выживаемости субъектов в исследовании фазы 3 по применению перорального децитабина/цедазуридина для лечения MDS.

Фиг. 5 представляет собой график Каплана-Мейера для безлейкозной выживаемости у субъектов с CMML или Int-1 или MDS низкого риска в исследовании фазы 3 по применению перорального децитабина/цедазуридина для лечения MDS.

Фиг. 6 представляет собой график Каплана-Мейера для общей выживаемости субъектов с CMML или Int-1 или MDS низкого риска в исследовании фазы 3 по применению перорального децитабина/цедазуридина для лечения MDS.

Фиг. 7 представляет собой график Каплана-Мейера для популяции с мутацией TP53 по сравнению с популяцией дикого типа.

Фиг. 8 представляет собой график Каплана-Мейера для популяции с моноаллельной мутацией TP53 по сравнению с популяцией с биаллельной мутацией TP53.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение более подробно изложено ниже. Данное описание не предназначено для того, чтобы быть подробным каталогом всех различных способов, которыми изобретение может быть реализовано, или всех признаков, которые могут быть добавлены к настоящему изобретению. Например, признаки, проиллюстрированные относительно одного варианта осуществления, могут быть включены в другие варианты осуществления, а признаки, проиллюстрированные относительно конкретного варианта осуществления, могут быть удалены из этого варианта осуществления. Кроме того, многочисленные вариации и дополнения к различным вариантам осуществления, предложенным здесь, будут очевидны специалистам в данной области техники в свете настоящего раскрытия, которые не отходят от настоящего изобретения. Следовательно, следующее описание предназначено для иллюстрации некоторых конкретных вариантов осуществления изобретения, а не для исчерпывающего указания всех их перестановок, комбинаций и вариаций.

Если контекст не указывает на иное, конкретно подразумевается, что различные признаки изобретения, описанные здесь, могут быть использованы в любой комбинации. Более того, настоящее изобретение также предусматривает, что в некоторых вариантах осуществления изобретения любой признак или комбинация признаков, изложенных здесь, могут быть исключены или пропущены. Чтобы проиллюстрировать, если в спецификации указано, что комплекс содержит компоненты А, В и С, конкретно подразумевается, что любой из компонентов А, В или С или их комбинация могут быть пропущены и отвергнуты по отдельности или в любой комбинации.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение. Терминология, используемая в описании изобретения здесь, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения изобретения.

Все публикации, патентные заявки, патенты на изобретения, нуклеотидные последовательности, аминокислотные последовательности и другие ссылки, упомянутые в настоящей заявке, включены путем ссылки во всей их полноте.

Определения

Как используется в описании изобретения и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают также формы множественного числа, если

контекст четко не указывает на иное.

Как используется в настоящей заявке, «и/или» относится и охватывает любые возможные комбинации одного или нескольких из связанных перечисленных элементов, а также отсутствие комбинаций при интерпретации в альтернативном варианте («или»).

Далее, настоящее изобретение также предусматривает, что в некоторых вариантах осуществления изобретения любой признак или комбинация признаков, изложенных в настоящей заявке, могут быть исключены или пропущены.

Кроме того, термин «примерно», используемый в настоящей заявке при обращении к измеряемой величине, такой как количество соединения или агента по настоящему изобретению, доза, время, температура и тому подобное, предназначен для охвата изменений $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,5\%$ или даже $\pm 0,1\%$ от указанного количества.

Используемая здесь переходная фраза «состоящий по существу из» должна интерпретироваться как охватывающая перечисленные материалы или этапы и те, которые существенно не влияют на основную и новую характеристику (характеристики) заявленного изобретения. Таким образом, термин «состоящий по существу из», используемый в настоящей заявке, не следует интерпретировать как эквивалентный термину «содержащий».

«Эффективное количество» относится к количеству, необходимому для получения нужного эффекта (например, увеличения периода полужизни, биодоступности или эффективности терапевтического средства для лечения рака у субъекта или снижения метилирования ДНК у субъекта).

Термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем свойствам и/или веществам, которые приемлемы для пациента с фармакологической и/или токсикологической точки зрения и/или для фармацевтического химика-производителя с физической и/или химической точки зрения в отношении состава, рецептуры, стабильности, приемлемости для пациента, биодоступности и совместимости с другими ингредиентами.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к кислотной или щелочной соли соединения по изобретению, которая обладает необходимой фармакологической активностью и не является ни биологически, ни иным образом нежелательной. Соль может быть образована кислотами, которые включают, среди прочего, ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидроидид, 2-гидроксиэтан-сульфонат, лактат, малеат,

метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, тиоцианат, тозилат и ундеcanoат. Примеры основной соли включают, среди прочего, соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями, такие как соли дициклогексиламина, N-метил-D-глюкамина, и соли с аминокислотами, такими как аргинин и лизин. В некоторых вариантах осуществления основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы агентами, включающими низшие алкилгаллиды, такие как метил, этил, пропил и бутилхлориды, бромиды и йодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил, диэтил, дибутил и диамилсульфаты; галогениды с длинной цепью, такие как децил, лаурил, миристил и стеарил хлориды, бромиды и йодиды; и аралкилгаллиды, такие как фенэтилбромиды.

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» может означать любое вещество, само по себе не являющееся терапевтическим средством, используемое в качестве носителя, разбавителя, адьюванта, связующего агента и/или растворителя для доставки терапевтического средства субъекту, или добавляемое в фармацевтическую композицию для улучшения ее свойств при обращении или хранении или для обеспечения или облегчения включения соединения или композиции в единичную дозированную форму для введения.

«Единичная дозированная форма» относится к физически дискретной единице, подходящей в качестве единичной дозы для человека или других животных. Каждая единичная дозированная форма может содержать заранее определенное количество активного вещества (например, цедазуридина и/или децитабина), рассчитанное для получения необходимого эффекта.

Термин «необязательный» или «при необходимости» означает, что впоследствии описанное событие или обстоятельство может произойти, а может и не произойти, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых оно не происходит. Например, алкил, который является «при необходимости замещенным», охватывает как незамещенный алкил, так и замещенный алкил.

Термин «усиление» или «повышение» относится к увеличению указанного параметра по меньшей мере примерно в 1,25 раза, 1,5 раза, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 8 раз, 10 раз, 12 раз, 15 раз и т.д.

Термин «ингибировать» или «снижать» или его грамматические вариации, используемые в настоящем документе, относятся к уменьшению указанного уровня или активности по меньшей мере примерно на 15%, 25%, 35%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 95% или более. В конкретных вариантах осуществления ингибирование или

снижение приводит к незначительной активности или, по существу, к ее отсутствию (самое большее, к незначительному количеству, например, менее приблизительно 10% или даже 5%).

Термин «субъект», как используется в настоящей заявке, относится к человеку. Субъект также может упоминаться как пациент.

Под термином «лечить», «подлежащий лечению» или «лечение» (или грамматически эквивалентными терминами) подразумевается, что тяжесть состояния субъекта снижена или по меньшей мере частично ослаблена или облегчена и/или что достигнуто некоторое облегчение, смягчение или уменьшение по меньшей мере одного клинического симптома. «Лечение» применительно к заболеванию, расстройству или состоянию может относиться: (i) к подавлению заболевания, расстройства или состояния, например, к остановке его развития, (ii) к облегчению заболевания, расстройства или состояния, например, к индукции регресса клинических симптомов; и/или (iii) к стабилизации или контролю прогрессирувания заболевания, расстройства или состояния, включая задержку прогрессирувания до AML, или предотвращение рецидива или прогрессирувания заболевания после снижения или отсутствия обнаруживаемого уровня заболевания. Субъект «нуждается» в лечении MDS, MDS высокого риска или MDS низкого риска, если у субъекта есть MDS, MDS высокого риска или MDS низкого риска, соответственно, как определено IPSS, IPSS-R, WPSS и/или FAB. Субъект «нуждается» в лечении хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), если субъект соответствует франко-американо-британской классификации (FAB) для CMML или любым другим известным критериям для идентификации CMML.

Термин «применение» или «введение» соединения и/или композиции по настоящему изобретению субъекту включает способ введения или доставки субъекту соединения для выполнения его предполагаемой функции.

Используемый в настоящей заявке термин «MDS низкого риска» относится к MDS у субъектов, которые считаются принадлежащими к группе низкого риска по Международной системе прогностической оценки (IPSS), пересмотренной Международной системе прогностической оценки (IPSS-R) и/или системе прогностической оценки на основе классификации ВОЗ (WPSS). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления субъект с MDS низкого риска может быть классифицирован как принадлежащий к группе низкого или промежуточного-1 риска (также называемой здесь Int-1), как определено IPSS; очень низкого, низкого или промежуточного риска, как определено IPSS-R; и/или очень низкого, низкого или промежуточного риска, как определено WPSS. MDS низкого риска также может быть

определен с использованием франко-американо-британских критериев (FAB).

Понятие «цикл», используемый в настоящей заявке, относится к 28 последовательным дням. В некоторых вариантах цедазуридин и децитабин вводят в течение 1-5 дней каждого 28-дневного цикла. Может быть проведено несколько циклов или множество циклов, либо последовательно, либо с перерывом между циклами. Кроме того, также могут использоваться другие продолжительности циклов и различные режимы дозирования.

Используемый в настоящей заявке термин «гипометилирующий агент» (также известный как ингибиторы ДНК-метилтрансферазы или DNMT) относится к вводимому лекарственному средству, которое ингибирует или уменьшает метилирование ДНК. Примеры гипометилирующих агентов включают, среди прочего, децитабин, цитидин, азацитидин (5-азацитидин) и гвадецитабин.

Как используется в настоящей заявке, понятие «общее время выживания» субъекта представляет собой количество дней (или месяцев) с даты рандомизации в клиническом исследовании или первого дня лечения субъекта децитабином и цедазуридином до даты смерти субъекта.

Как используется в настоящей заявке, понятие «медианное время общей выживаемости» представляет собой количество дней (или месяцев) с даты рандомизации в клиническом исследовании, или с первого дня лечения субъекта децитабином и цедазуридином, или с первого дня лечения субъекта, до времени, когда половина пациентов остается в живых, согласно критерию Каплана-Мейера.

Как используется в настоящей заявке, понятие «время безлейкозного выживания субъекта» представляет собой количество дней (или месяцев) с даты рандомизации до даты, когда количество бластов в костном мозге или периферической крови достигнет $\geq 20\%$, или до смерти.

Как используется в настоящей заявке, понятие «медианное время безлейкозной выживаемости субъекта» представляет собой количество дней (или месяцев) с даты рандомизации до даты, когда у половины пациентов количество бластов в костном мозге или периферической крови достигнет $\geq 20\%$, или до их смерти, согласно критерию Каплана-Мейера.

Как используется в настоящей заявке, понятие «наилучшая поддерживающая терапия» или «BSC» относится к любому уходу или лечению, необходимому субъекту, которое улучшает или оптимизирует качество жизни субъекта, но не является химиотерапевтическим средством (например, гипометилирующим агентом) для лечения MDS. Примеры BSC включают введение наркотических или ненаркотических

анальгетиков, кортикостероидов и желудочно-кишечных препаратов.

Способы лечения MDS

В соответствии с вариантами осуществления изобретения предлагаются способы лечения миелодиспластических синдромов (MDS), включая MDS высокого или низкого риска, у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления такие способы включают введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее лечение MDS. В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта (например, общую медианную выживаемость) примерно со 130% до примерно 400% по сравнению с выживаемостью, полученной при лечении только гипометилирующим агентом. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта примерно до 130%, 135%, 140%, 145%, 150%, 155%, 160%, 165%, 170%, 175%, 180%, 185%, 190%, 195%, 200%, 205%, 210%, 215%, 220%, 225%, 230%, 235%, 240%, 245%, 250%, 255%, 260%, 265%, 270%, 275%, 280%, 285%, 290%, 295%, 300%, 305%, 310%, 315%, 320%, 325%, 330%, 335%, 340%, 345%, 350%, 355%, 360%, 365%, 370%, 375%, 380%, 385%, 390%, 395% или 400% или более, или в любом диапазоне, определенном между ними, по сравнению с выживаемостью, полученной при лечении только гипометилирующим агентом. В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта (например, общую медианную выживаемость) по меньшей мере примерно на 130%, по меньшей мере примерно на 200%, по меньшей мере примерно на 250%, по меньшей мере примерно на 300%, по меньшей мере примерно на 320%, и/или по меньшей мере примерно на 330% по сравнению с выживаемостью, полученной при лечении только гипометилирующим агентом.

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает безлейкозную выживаемость субъекта (например, медиану безлейкозной выживаемости) примерно до 130% - примерно до 400% по сравнению с безлейкозной выживаемостью, полученной при лечении только гипометилирующим агентом. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает безлейкозную выживаемость субъекта примерно до 130%, 135%, 140%, 145%, 150%, 155%, 160%, 165%, 170%, 175%, 180%, 185%, 190%, 195%, 200%, 205%, 210%, 215%, 220%, 225%, 230%, 235%, 240%, 245%, 250%, 255%,

260%, 265%, 270%, 275%, 280%, 285%, 290%, 295%, 300%, 305%, 310%, 315%, 320%, 325%, 330%, 335%, 340%, 345%, 350%, 355%, 360%, 365%, 370%, 375%, 380%, 385%, 390%, 395%, или 400% или более, или до любого диапазона, определенного между ними, по сравнению с безлейкозной выживаемостью, полученной при лечении только гипометилирующим агентом. В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает безлейкозную выживаемость субъекта (например, медиану безлейкозной выживаемости) по меньшей мере примерно на 130%, по меньшей мере примерно на 200%, по меньшей мере примерно на 250%, по меньшей мере примерно на 300%, по меньшей мере примерно на 320% и/или по меньшей мере примерно на 330% по сравнению с выживаемостью без лейкоза, полученной при лечении только гипометилирующим агентом.

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта с MDS (например, общую медианную выживаемость) примерно до 200% - примерно 400% по сравнению с выживаемостью, достигнутой, когда субъект получает только наилучшую поддерживающую терапию (BSC). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта примерно до 200%, 205%, 210%, 215%, 220%, 225%, 230%, 235%, 240%, 245%, 250%, 255%, 260%, 265%, 270%, 275%, 280%, 285%, 290%, 295%, 300%, 305%, 310%, 315%, 320%, 325%, 330%, 335%, 340%, 345%, 350%, 355%, 360%, 365%, 370%, 375%, 380%, 385%, 390%, 395%, или 400%, по сравнению с выживаемостью, полученной при использовании BSC по отдельности.

В некоторых вариантах осуществления введения эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает безлейкозную выживаемость у субъекта с MDS (например, медиану безлейкозной выживаемости) примерно до 200% - примерно 400% по сравнению с безлейкозной выживаемостью, достигнутой, когда субъект получает только наилучшую поддерживающую терапию (BSC). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введения эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает безлейкозную выживаемость субъекта примерно до 200%, 205%, 210%, 215%, 220%, 225%, 230%, 235%, 240%, 245%, 250%, 255%, 260%, 265%, 270%, 275%, 280%, 285%, 290%, 295%, 300%, 305%, 310%, 315%, 320%, 325%, 330%, 335%, 340%, 345%, 350%, 355%, 360%, 365%, 370%, 375%, 380%, 385%, 390%, 395%, или 400% по сравнению с

безлейкозной выживаемостью, полученной при использовании BSC по отдельности.

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина субъекту с MDS обеспечивает выживаемость субъекта (например, общую медианную выживаемость), составляющую по меньшей мере примерно 28, 30, 32, 34 или 36 месяцев, включая по меньшей мере примерно 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35, или 36 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина субъекту с MDS обеспечивает безлейкозную выживаемость субъекта (например, медиану безлейкозной выживаемости), составляющую по меньшей мере примерно 26, 28, 30, 32 или 34 месяца, включая по меньшей мере примерно 26, 28, 30, 31, 32, 33, 34 месяца.

В соответствии с вариантами осуществления изобретения предлагаются способы лечения MDS низкого риска у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления такие способы включают введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее лечение MDS низкого риска. В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта (например, общую медианную выживаемость) примерно со 130% до примерно 400% по сравнению с выживаемостью, полученной при лечении только гипометилирующим агентом. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта примерно до 130%, 135%, 140%, 145%, 150%, 155%, 160%, 165%, 170%, 175%, 180%, 185%, 190%, 195%, 200%, 205%, 210%, 215%, 220%, 225%, 230%, 235%, 240%, 245%, 250%, 255%, 260%, 265%, 270%, 275%, 280%, 285%, 290%, 295%, 300%, 305%, 310%, 315%, 320%, 325%, 330%, 335%, 340%, 345%, 350%, 355%, 360%, 365%, 370%, 375%, 380%, 385%, 390%, 395% или 400% или более, или в любом диапазоне, определенном между ними, по сравнению с выживаемостью, полученной при лечении только гипометилирующим агентом.

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает безлейкозную выживаемость субъекта с MDS низкого риска (например, медиану безлейкозной выживаемости) примерно до 130-400% по сравнению с безлейкозной выживаемостью, полученной при лечении только гипометилирующим агентом. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает безлейкозную выживаемость субъекта

примерно до 130%, 135%, 140%, 145%, 150%, 155%, 160%, 165%, 170%, 175%, 180%, 185%, 190%, 195%, 200%, 205%, 210%, 215%, 220%, 225%, 230%, 235%, 240%, 245%, 250%, 255%, 260%, 265%, 270%, 275%, 280%, 285%, 290%, 295%, 300%, 305%, 310%, 315%, 320%, 325%, 330%, 335%, 340%, 345%, 350%, 355%, 360%, 365%, 370%, 375%, 380%, 385%, 390%, 395%, или 400% или более, или в любом диапазоне, определенном между ними, по сравнению с безлейкозной выживаемостью, полученной при лечении только гипометилирующим агентом.

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта с MDS низкого риска примерно до 200-400% по сравнению с выживаемостью, достигнутой, когда субъект получает только наилучшую поддерживающую терапию (BSC). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта примерно до 200%, 205%, 210%, 215%, 220%, 225%, 230%, 235%, 240%, 245%, 250%, 255%, 260%, 265%, 270%, 275%, 280%, 285%, 290%, 295%, 300%, 305%, 310%, 315%, 320%, 325%, 330%, 335%, 340%, 345%, 350%, 355%, 360%, 365%, 370%, 375%, 380%, 385%, 390%, 395%, или 400%, или в любом диапазоне, определенном между ними, по сравнению с выживаемостью, полученной при использовании BSC по отдельности.

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает безлейкозную выживаемость у субъекта с MDS низкого риска (например, медианную безлейкозную выживаемость) примерно до 200-400% по сравнению с безлейкозной выживаемостью, полученной при использовании у субъекта наилучшей поддерживающей терапии (BSC) по отдельности. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает безлейкозную выживаемость субъекта примерно до 200%, 205%, 210%, 215%, 220%, 225%, 230%, 235%, 240%, 245%, 250%, 255%, 260%, 265%, 270%, 275%, 280%, 285%, 290%, 295%, 300%, 305%, 310%, 315%, 320%, 325%, 330%, 335%, 340%, 345%, 350%, 355%, 360%, 365%, 370%, 375%, 380%, 385%, 390%, 395%, или 400%, или в любом диапазоне, определенном между ними, относительно безлейкозной выживаемости, полученной при использовании BSC по отдельности.

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина субъекту с MDS низкого риска обеспечивает выживаемость субъекта (например, медианную общую выживаемость) по

меньшей мере примерно 28, 30, 32, 34 или 36 месяцев, включая по меньшей мере примерно 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина субъекту с MDS низкого риска обеспечивает безлейкозную выживаемость субъекта (например, медиану безлейкозной выживаемости) по меньшей мере примерно 26, 28, 30, 32 или 34 месяца, включая по меньшей мере примерно 26, 28, 30, 31, 32, 33, 34 месяца.

В некоторых вариантах осуществления способа по изобретению лечение MDS включает лечение субъекта с MDS низкого риска, как определено Международной прогностической системой оценки (IPPS), включая подгруппы низкого риска и Int-1. В некоторых вариантах осуществления способа по изобретению лечение MDS включает лечение субъекта с MDS низкого риска, как определено пересмотренной Международной прогностической системой оценки (IPPS-R), включая подгруппы промежуточного, низкого и очень низкого риска. В некоторых вариантах осуществления способа по изобретению лечение MDS включает лечение субъекта с MDS низкого риска, как определено Системой прогностической оценки на основе классификации ВОЗ (WPSS), включая подгруппы промежуточного, низкого и очень низкого риска. В некоторых вариантах осуществления способа по изобретению лечение MDS включает лечение субъекта с MDS низкого риска, как определено франко-американо-британскими критериями (FAB).

В соответствии с вариантами осуществления изобретения предлагаются способы лечения хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML) у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления такие способы включают введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее лечение CMML. В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта (например, медианную общую выживаемость) примерно со 130% до примерно 400% по сравнению с выживаемостью, полученной при лечении только гипометилирующим агентом. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта примерно до 130%, 135%, 140%, 145%, 150%, 155%, 160%, 165%, 170%, 175%, 180%, 185%, 190%, 195%, 200%, 205%, 210%, 215%, 220%, 225%, 230%, 235%, 240%, 245%, 250%, 255%, 260%, 265%, 270%, 275%, 280%, 285%, 290%, 295%, 300%, 305%, 310%, 315%, 320%, 325%, 330%, 335%, 340%, 345%, 350%, 355%, 360%, 365%, 370%, 375%, 380%, 385%, 390%, 395% или

400% или более, или в любом диапазоне, определенном между ними, по сравнению с выживаемостью, полученной при лечении только гипометилирующим агентом.

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает безлейкозную выживаемость субъекта (например, медиану безлейкозной выживаемости) примерно до 130% - примерно до 400% по сравнению с безлейкозной выживаемостью, полученной при лечении только гипометилирующим агентом. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает безлейкозную выживаемость субъекта примерно до 130%, 135%, 140%, 145%, 150%, 155%, 160%, 165%, 170%, 175%, 180%, 185%, 190%, 195%, 200%, 205%, 210%, 215%, 220%, 225%, 230%, 235%, 240%, 245%, 250%, 255%, 260%, 265%, 270%, 275%, 280%, 285%, 290%, 295%, 300%, 305%, 310%, 315%, 320%, 325%, 330%, 335%, 340%, 345%, 350%, 355%, 360%, 365%, 370%, 375%, 380%, 385%, 390%, 395%, или 400% или более, или в любом диапазоне, определенном между ними, по сравнению с безлейкозной выживаемостью, полученной при лечении только гипометилирующим агентом.

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта с CMML примерно до 200-400% по сравнению с выживаемостью, достигаемой, когда субъект получает только наилучшую поддерживающую терапию (BSC). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта примерно до 200%, 205%, 210%, 215%, 220%, 225%, 230%, 235%, 240%, 245%, 250%, 255%, 260%, 265%, 270%, 275%, 280%, 285%, 290%, 295%, 300%, 305%, 310%, 315%, 320%, 325%, 330%, 335%, 340%, 345%, 350%, 355%, 360%, 365%, 370%, 375%, 380%, 385%, 390%, или 400%, по сравнению с выживаемостью, полученной при использовании только BSC.

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает безлейкозную выживаемость у субъекта с CMML примерно до 200% - примерно до 400% по сравнению с безлейкозной выживаемостью, достигаемой, когда субъект получает только наилучшую поддерживающую терапию (BSC). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введения эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает безлейкозную выживаемость субъекта примерно до 200%, 205%, 210%, 215%, 220%, 225%, 230%, 235%, 240%, 245%, 250%, 255%, 260%, 265%, 270%, 275%,

280%, 285%, 290%, 295%, 300%, 305%, 310%, 315%, 320%, 325%, 330%, 335%, 340%, 345%, 350%, 355%, 360%, 365%, 370%, 375%, 380%, 385%, 390%, или 400% по сравнению с безлейкозной выживаемостью, полученной при использовании только BSC.

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина субъекту с CMML обеспечивает выживаемость субъекта (например, общую медианную выживаемость), составляющую по меньшей мере примерно 28, 30, 32, 34 или 36 месяцев, включая по меньшей мере примерно 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина субъекту с CMML обеспечивает безлейкозную выживаемость субъекта (например, медиану безлейкозной выживаемости), составляющую по меньшей мере примерно 26, 28, 30, 32 или 34 месяца, включая по меньшей мере примерно 26, 28, 30, 31, 32, 33, 34 месяца.

В некоторых вариантах осуществления способа по изобретению лечение CMML включает лечение субъекта с CMML, который соответствует французско-американо-британским критериям (FAB).

Мутации в гене TP53 (*TP53mut*), кодирующем белок p53, у пациентов с MDS и CMML были охарактеризованы как независимый прогностический фактор неблагоприятного исхода. Было продемонстрировано, что настоящее изобретение обеспечивает улучшенные результаты в отношении общей выживаемости и безлейкозной выживаемости у пациентов с мутациями TP53, как моноаллельными, так и биаллельными. Мутацией TP53 может быть любая мутация в гене, которая приводит к снижению уровней мРНК TP53 и/или белка p53 или приводит к снижению активности p53.

В соответствии с вариантами осуществления изобретения предлагаются способы лечения MDS или CMML у субъекта с *TP53mut*, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления такие способы включают введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее лечение MDS или CMML. В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта (например, общую медианную выживаемость) примерно со 130% до примерно 400% по сравнению с выживаемостью, полученной при лечении только гипометилирующим агентом. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта примерно до 130%, 135%, 140%, 145%, 150%, 155%, 160%, 165%, 170%, 175%, 180%, 185%, 190%, 195%, 200%, 205%, 210%, 215%, 220%,

225%, 230%, 235%, 240%, 245%, 250%, 255%, 260%, 265%, 270%, 275%, 280%, 285%, 290%, 295%, 300%, 305%, 310%, 315%, 320%, 325%, 330%, 335%, 340%, 345%, 350%, 355%, 360%, 365%, 370%, 375%, 380%, 385%, 390%, 395% или 400% или более, или в любом диапазоне, определенном между ними, по сравнению с выживаемостью, полученной при лечении только гипометилирующим агентом.

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает безлейкозную выживаемость у субъекта с TP53*mut* (например, медиану безлейкозной выживаемости) примерно до 130-400% по сравнению с безлейкозной выживаемостью, полученной при лечении только гипометилирующим агентом. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает безлейкозную выживаемость субъекта примерно до 130%, 135%, 140%, 145%, 150%, 155%, 160%, 165%, 170%, 175%, 180%, 185%, 190%, 195%, 200%, 205%, 210%, 215%, 220%, 225%, 230%, 235%, 240%, 245%, 250%, 255%, 260%, 265%, 270%, 275%, 280%, 285%, 290%, 295%, 300%, 305%, 310%, 315%, 320%, 325%, 330%, 335%, 340%, 345%, 350%, 355%, 360%, 365%, 370%, 375%, 380%, 385%, 390%, 395%, или 400% или более, или в любом диапазоне, определенном между ними, по сравнению с безлейкозной выживаемостью, полученной при лечении только гипометилирующим агентом.

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта с TP53*mut* примерно на 200% - примерно на 400% по сравнению с выживаемостью, достигаемой, когда субъект получает только наилучшую поддерживающую терапию (BSC). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введения эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость субъекта примерно до 200%, 205%, 210%, 215%, 220%, 225%, 230%, 235%, 240%, 245%, 250%, 255%, 260%, 265%, 270%, 275%, 280%, 285%, 290%, 295%, 300%, 305%, 310%, 315%, 320%, 325%, 330%, 335%, 340%, 345%, 350%, 355%, 360%, 365%, 370%, 375%, 380%, 385%, 390%, 395%, или 400%, или в любом диапазоне, определенном между ними, по сравнению с выживаемостью, полученной при использовании только BSC.

В некоторых вариантах осуществления введения эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает безлейкозную выживаемость субъекта с TP53*mut* (например, медиану безлейкозной выживаемости) примерно до 200-400% по сравнению с безлейкозной выживаемостью, достигаемой, когда

субъект получает только наилучшую поддерживающую терапию (BSC). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает безлейкозную выживаемость субъекта примерно до 200%, 205%, 210%, 215%, 220%, 225%, 230%, 235%, 240%, 245%, 250%, 255%, 260%, 265%, 270%, 275%, 280%, 285%, 290%, 295%, 300%, 305%, 310%, 315%, 320%, 325%, 330%, 335%, 340%, 345%, 350%, 355%, 360%, 365%, 370%, 375%, 380%, 385%, 390%, 395%, или 400%, или в любом диапазоне, определенном между ними, относительно безлейкозной выживаемости, полученной с использованием только BSC.

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина субъекту с MDS или CMML с моноаллельным *TP53mut* обеспечивает выживаемость субъекта (например, общую медианную выживаемость) или безлейкозную выживаемость по меньшей мере примерно 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 или 36 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина субъекту с MDS или CMML с биаллельным *TP53mut* обеспечивает выживаемость субъекта (например, общую медианную выживаемость) или безлейкозную выживаемость по меньшей мере примерно 10, 12, 14, 16, 18 или 20 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления изобретения введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина включает введение субъекту цедазуридина и децитабина в виде одной или нескольких пероральных дозированных форм по изобретению. В некоторых вариантах осуществления каждая пероральная дозированная форма представляет собой твердую пероральную дозированную форму. В некоторых вариантах осуществления вводят единичную твердую пероральную дозированную форму, которая включает цедазуридин и децитабин. В конкретных вариантах осуществления предусмотрены способы введения субъекту пероральной дозированной формы, содержащей цедазуридин (например, 100 мг) и децитабин (например, 35 мг) и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Любой режим введения, известный специалистам в данной области техники, для регуляции времени и последовательности доставки лекарственного средства может использоваться и повторяться по мере необходимости для осуществления лечения способами по изобретению. Например, пероральные дозированные формы можно вводить 1, 2, 3 или 4 раза в день, однократно, несколькими дискретными дозами или непрерывной инфузией. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере единичную твердую пероральную дозированную форму вводят один раз в день. В некоторых вариантах

осуществления введение по меньшей мере единичной твердой пероральной дозированной формы в соответствии с вариантом осуществления изобретения может осуществляться в течение одной или нескольких недель в течение 28-дневного цикла, например, одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель в течение 28-дневного цикла. Недели могут быть последовательными и/или непоследовательными. В конкретных вариантах осуществления цедазуридин и децитабин вводят ежедневно в течение 5 дней (дни 1-5) 28-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердую пероральную дозированную форму, содержащую цедазуридин и децитабин, вводят субъекту один раз в день в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, или более дней. В некоторых вариантах твердую пероральную дозированную форму, содержащую цедазуридин и децитабин, вводят субъекту один раз в день в течение 1-5 дней 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления на 1-5-ый дни цикла субъекту ежедневно вводят цедазуридин и децитабин, а на 6-28-й дни цикла ни цедазуридин, ни децитабин не вводят. Такие твердые пероральные дозированные формы могут быть введены одновременно, последовательно или в разное время в течение одного и того же дня. В конкретных вариантах осуществления все твердые пероральные дозированные формы вводят одновременно или приблизительно в одно и то же время (например, в течение 5, 10, 15, 20, 25, или 30 минут).

В некоторых вариантах осуществления единичная дозированная форма, содержащая 35 мг децитабина и 100 мг цедазуридина, может быть введена ежедневно в каждый из 1-5 дней цикла. Однако в некоторых вариантах осуществления дозы цедазуридина и децитабина могут варьировать. Это может быть уместно, например, когда для субъекта это второй или более поздний цикл. Более подробную информацию о возможных режимах дозирования и приема цедазуридина и децитабина можно найти в инструкции по применению Inqovi® и по адресу www.inqovi.com.

В некоторых вариантах осуществления период времени от 0 до 31 дня или более (например, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 или более) может проходить между несколькими циклами настоящего изобретения. Период времени без лечения может быть необходимым, чтобы позволить субъекту (например, пациенту-человеку) по настоящему изобретению иметь достаточное здоровье для продолжения лечения. Период времени между циклами лечения может быть определен врачом с использованием стандартных методов в данной области техники, и может быть определен индивидуально для каждого пациента, например, на основе адекватного анализа крови, например, адекватного отсутствия нейтропении (например,

абсолютного количества нейтрофилов (ANC) у пациента по меньшей мере $0,5 \times 10^9$ клеток/л или более), и может быть скорректировано в течение курса лечения на основании заключения лечащего врача. В некоторых вариантах осуществления период времени между циклами лечения может быть минимальным, например, отсутствовать, например, немедленно начиная со следующего 28-дневного периода времени. В некоторых вариантах осуществления период времени между циклами лечения может составлять 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель или более.

В некоторых вариантах осуществления схема введения может включать предварительное лечение и/или совместное введение по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом. В таком случае децитабин и цедазуридин могут быть введены по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом одновременно, отдельно или последовательно. Дополнительный терапевтический агент также может быть включен в состав одной или более твердых пероральных дозированных форм. Используемый здесь термин «дополнительные терапевтические агенты» включает, среди прочего, химиотерапевтические агенты и иммуномодулирующие агенты.

Примеры химиотерапевтических агентов включают, среди прочего, алкилирующие агенты (например, которые могут включать доксорубин, циклофосфамид, эстрамустин, кармустин, митомицин, блеомицин и т.п.); антиметаболиты (например, которые могут включать 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин, неларабин, флударабин, метотрексат и т.п.); платинирующие агенты (например, которые могут включать цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин и т.п.); ингибиторы топоизомеразы (например, которые могут включать топотекан, иринотекан, этопозид и т.п.); тубулиновые агенты (например, которые могут включать паклитаксел, доцетаксел, винорелбин, винбластин, винкристин, другие таксаны, эпотилоны и т.п.); ингибиторы передачи сигналов (например, ингибиторы киназы, антитела, ингибиторы фарнезилтрансферазы и т.п.); и другие гормональные или химиотерапевтические агенты (например, тамоксифен, антимитотические агенты, такие как ингибиторы polo-подобной киназы или ингибиторы аутогено-киназы и тому подобное). Примеры иммуномодулирующих агентов включают, среди прочего, антитела или ингибиторы CTLA-4, PD-1 и PDL-1, леналидомид и т.п.

Введение субъекту, нуждающемуся в этом, комбинации децитабина и цедазуридина (например, в твердой пероральной дозированной форме) в соответствии с вариантом осуществления изобретения может обеспечить множество полезных реакций у субъекта. Например, в некоторых вариантах осуществления введение снижает метилирование ДНК у субъекта по меньшей мере на 5% (например, по меньшей мере на 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, или на 15% или более, или на любое значение или диапазон в

нем) по сравнению с контрольным измерением, например, по сравнению с метилированием ДНК у субъекта до введения (например, «исходным» метилированием ДНК субъекта). Метилирование ДНК у субъекта может быть количественно и/или качественно оценено любым стандартным способом в данной области техники, например, измеренным с помощью маркера относительного глобального метилирования по сравнению с контролем, например, измеренным с помощью метилирования длинного диспергированного ядерного повтора-1 (LINE-1) по сравнению с контролем. Например, в некоторых вариантах осуществления введение снижает метилирование LINE-1 у субъекта по меньшей мере на 5% (например, по меньшей мере на 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, или на 15% или более) по сравнению с контрольным измерением, например, по сравнению с метилированием LINE-1 у субъекта до введения (например, исходным метилированием LINE-1 у субъекта). Например, в некоторых вариантах осуществления введение может снизить метилирование LINE-1 у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 8%, по меньшей мере на 10% или по меньшей мере на 15% или более. В некоторых вариантах осуществления введение может снизить метилирование LINE-1 у субъекта примерно на 5% - примерно на 20%, примерно на 6% - примерно на 15% или примерно на 8% - примерно на 10%.

В некоторых вариантах осуществления введение субъекту децитабина и цедазуридина позволяет снизить абсолютное количество нейтрофилов (ANC) у субъекта до менее чем $0,5 \times 10^9$ клеток/л крови в течение не более двух, трех или четырех недель (например, не более 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, или 1 день подряд, или любое значение или диапазон в нем) после 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления введение децитабина и цедазуридина субъекту снижает абсолютное количество нейтрофилов (ANC) у субъекта до менее чем $0,5 \times 10^9$ клеток/л крови в течение не более двух, трех или четырех недель во время лечения (например, между многократными, повторяющимися 28-дневными циклами).

В некоторых вариантах осуществления введение субъекту децитабина и цедазуридина увеличивает количество клеток, экспрессирующих гемоглобин F (т.е. F-клеток), по меньшей мере на 5% (например, по меньшей мере на 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, или 30% или более), при необходимости измеряемое в % F-клеток/эритроцитов на образец (например, в образце крови пациента) по сравнению с «исходным» контролем, % F-клеток/эритроцитов (например, по сравнению с % F-клеток/эритроцитов пациента до лечения, например, по сравнению со средним значением % F-клеток/эритроцитов популяции пациентов, не проходящих лечение (например, популяции здоровых

пациентов)). Например, в некоторых вариантах осуществления введение субъекту децитабина и цедазуридина позволяет увеличить количество F-клеток у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 8%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15% или по меньшей мере на 23% или более по сравнению с исходным контролем. В некоторых вариантах осуществления введение позволяет увеличить количество F-клеток у субъекта примерно на 5% - примерно на 30%, примерно на 6% - примерно на 24% или примерно на 8% - примерно на 20% по сравнению с исходным контролем.

В некоторых вариантах осуществления введение субъекту децитабина и цедазуридина увеличивает количество F-клеток до общего количества по меньшей мере от 10% до по меньшей мере 30% или более от общего количества эритроцитов (например, по меньшей мере 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, или 30% или более F-клеток/эритроцитов или любое значение или диапазон в них) на образец (например, в образце крови пациента). Например, в некоторых вариантах осуществления введение субъекту децитабина и цедазуридина позволяет увеличить количество F-клеток до общего количества по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 35% или более от общего количества эритроцитов в образце. В некоторых вариантах осуществления введение субъекту децитабина и цедазуридина позволяет увеличить количество F-клеток до общего количества примерно от 15% до примерно 30%, примерно от 18% до примерно 25% или примерно от 15% до примерно 35% от общего количества эритроцитов в образце.

В некоторых вариантах осуществления изобретения возраст субъекта составляет 75 лет или старше. В конкретных вариантах осуществления возраст субъекта составляет 18 лет или старше, и для субъекта непригодна индукционная химиотерапия из-за одного или нескольких сопутствующих заболеваний. Такие сопутствующие заболевания включают, например, (i) исходный статус Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG), равный 2 или 3, (ii) тяжелое сердечное заболевание (например, застойную сердечную недостаточность, требующую лечения, фракцию выброса 50% или менее, или хроническую стабильную стенокардию), (iii) тяжелое легочное заболевание (например, диффузионную емкость легких для монооксида углерода DLCO 65% или менее, или объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) 65% или менее, (iv) клиренс креатинина 30 мл/мин или более, и менее 45 мл/мин, и/или (v) умеренную печеночную недостаточность с уровнем общего билирубина более 1,5 и или равный 3,0-кратному верхнему пределу нормы или менее (ULN).

Уровни доз, способ введения и схема введения могут быть изменены специалистами в данной области техники с использованием известных методик, которые

считаются необходимыми для субъекта (например, пациента).

Пероральные дозированные формы

В способах, описанных в настоящей заявке, может быть использована любая форма децитабина и цедазуридина и/или фармацевтически приемлемая соль любого из соединений. Используемые здесь децитабин и цедазуридин и их фармацевтически приемлемые соли могут в совокупности именоваться «терапевтическими средствами». Дополнительно, когда упоминается терапевтическое средство, следует понимать, что фармацевтически приемлемые соли терапевтического средства также включены в эту ссылку. В некоторых вариантах осуществления терапевтические средства вводят в виде пероральных дозированных форм, таких как твердые пероральные дозированные формы. Такие пероральные дозированные формы могут включать каждое терапевтическое средство по отдельности или могут включать комбинированную дозированную форму. В конкретных вариантах осуществления субъектам вводят твердую пероральную дозированную форму, которая включает децитабин и цедазуридин.

В некоторых вариантах осуществления одна или более пероральных дозированных форм представляют собой твердую пероральную дозированную форму, такую как твердая пероральная единичная дозированная форма. Термин «твердая пероральная дозированная форма» означает, что фармацевтические композиции находятся в твердой форме и приготовлены для перорального применения. Можно использовать любую подходящую твердую пероральную дозированную форму. Примеры твердых пероральных дозированных форм согласно вариантам осуществления изобретения включают таблетки (например, предназначенные для буккальной, сублингвальной и системной абсорбции), каплеты, болусы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык, капсулы, включая твердые желатиновые капсулы и мягкие желатиновые капсулы, спреи для полости рта, пастилки, леденцы и гранулы. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены для немедленного, замедленного или контролируемого высвобождения.

В способах по изобретению можно использовать ряд возможных пероральных дозированных форм. Например, децитабин может присутствовать в пероральной дозированной форме в диапазоне примерно от 10 мг до примерно 100 мг, примерно от 20 мг до примерно 45 мг или примерно от 30 мг до примерно 40 мг (например, примерно 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90 или 100 мг). В качестве другого примера, цедазуридин может присутствовать в пероральной дозированной форме в диапазоне примерно от 10 мг до примерно 150 мг, примерно от 70 мг до 120 мг или примерно от 90 мг до примерно 110 мг (например, примерно 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 140, или 150 мг). Однако в некоторых вариантах осуществления

изобретения единичная твердая пероральная дозированная форма представляет собой единичную дозированную форму, которая содержит примерно 35 мг децитабина. В некоторых вариантах осуществления изобретения единичная твердая пероральная дозированная форма представляет собой единичную дозированную форму, которая содержит примерно 100 мг цедазуридина. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления единичная твердая пероральная дозированная форма представляет собой единичную дозированную форму (например, комбинацию фиксированных доз), которая содержит примерно 35 мг децитабина и примерно 100 мг цедазуридина. В некоторых вариантах осуществления изобретения единичная дозированная форма содержит примерно 35 мг децитабина и примерно 100 мг цедазуридина, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (фармацевтически приемлемый эксципиент).

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества хорошо известны в области фармацевтики и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa (e.g., 20th Ed., 2000), и Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., (e.g., 1st, 2nd and 3rd Eds., 1986, 1994 and 2000, соответственно). Как известно специалистам в данной области техники, вспомогательные вещества могут выполнять различные функции и могут быть описаны, например, как смачивающие агенты, буферные агенты, суспендирующие агенты, разбавители, связующие вещества, lubricants, глиданты, эмульгаторы, дезинтегранты, абсорбенты, консерванты, поверхностно-активные вещества, красители, ароматизаторы и подсластители. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают, среди прочего: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) и гидроксипропилцеллюлоза; (4) порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбитол, маннитол и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический физиологический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) рН-буферные растворы; (21) сложные полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды;

и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах.

Примеры разбавителей включают лактозу, лактозы моногидрат, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, сорбитол, кальция двухосновного фосфата дегидрат и кальция сульфата дегидрат. Примеры связующих веществ включают желатин, глюкозу, лактозу, целлюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу), гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, поливинилпирролидон, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу и аравийскую камедь. Примеры дезинтегрантов включают кроскармеллозу натрия, кросповидон, крахмалгликолят натрия и крахмал. Примеры глидантов включают коллоидный диоксид кремния, кукурузный крахмал и тальк. Примеры смазочных веществ включают стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция, тальк, парафин, лаурилсульфат натрия, бензоат натрия и полиэтиленгликоль.

В некоторых вариантах осуществления твердая пероральная дозированная форма включает один или несколько из разбавителя, связующего агента, дезинтегранта, глиданта и смазочного вещества. В некоторых вариантах осуществления твердая пероральная дозированная форма включает разбавитель, связующий агент, дезинтегрант, глидант и смазочное вещество. В конкретных вариантах осуществления изобретения твердая пероральная дозированная форма включает децитабин и/или цедазуридин и следующие вспомогательные вещества: моногидрат лактозы в качестве разбавителя; гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве связующего агента; кроскармеллозу натрия в качестве дезинтегранта; коллоидный диоксид кремния в качестве глиданта; и стеарат магния в качестве смазочного вещества. В некоторых вариантах осуществления изобретения такие компоненты формулируют в таблетку. В некоторых вариантах осуществления таблетка представляет собой таблетку немедленного высвобождения. Дополнительно, в конкретных вариантах осуществления, таблетка покрыта пленкой, которая может быть окрашенной. Может быть использовано любое фармацевтически приемлемое покрытие, но в некоторых вариантах таблетка покрыта покрытием Opadry®.

В некоторых вариантах осуществления цедазуридин присутствует в твердой пероральной дозированной форме в количестве около 17-22% по массе, например, приблизительно 17,0; 17,2; 17,4; 17,6; 17,8; 18,0; 18,2; 18,4; 18,6; 18,8; 19,0; 19,2; 19,4; 19,6; 19,8; 20,0; 20,2; 20,4; 20,6; 20,8; 21,0; 21,2; 21,4; 21,6; 21,8 или 22,0% по массе, или любой диапазон, например, приблизительно 19,42% по массе. В некоторых вариантах осуществления децитабин присутствует в твердой пероральной дозированной форме в количестве около 4-8% по массе, например, приблизительно 4,0; 4,2; 4,4; 4,6; 4,8; 5,0; 5,2; 5,4; 5,6; 5,8; 6,0; 6,2; 6,4; 6,6; 6,8; 7,0; 7,2; 7,4; 7,6; 7,8 или 8,0% по массе или любой

диапазон в них, например, приблизительно 6,8% по массе. В некоторых вариантах осуществления разбавитель (например, моногидрат лактозы) присутствует в твердой пероральной дозированной форме в количестве примерно 55-70% по массе, например, приблизительно 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 или 70% по массе или любой диапазон в них, например, приблизительно 62,62% по массе. В некоторых вариантах осуществления связующий агент (например, гипромеллоза) присутствует в твердой пероральной дозированной форме в количестве примерно 1-3% по массе, например, приблизительно 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2; 2,4; 2,6; 2,8 или 3,0% по массе, или любой диапазон в них, например, приблизительно 1,94% по массе. В некоторых вариантах осуществления дезинтегрант (например, кроскармеллоза натрия) присутствует в твердой пероральной дозированной форме в количестве примерно 3-7% по массе, например, приблизительно 3,0; 3,2; 3,4; 3,6; 3,8; 4,0; 4,2; 4,4; 4,6; 4,8; 5,0; 5,2; 5,4; 5,6; 5,8; 6,0; 6,2; 6,4; 6,6; 6,8 или 7,0% по массе, или любой диапазон в них, например, приблизительно 4,85% по массе. В некоторых вариантах осуществления глидант (например, коллоидный диоксид кремния) присутствует в твердой пероральной дозированной форме в количестве примерно 0,5-2% по массе, например, приблизительно 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; 1,9 или 2,0% по массе или любой диапазон в них, например, приблизительно 0,97% по массе. В некоторых вариантах осуществления смазочный агент (например, стеарат магния) присутствует в твердой пероральной дозированной форме в количестве примерно 0,1-2% по массе, например, приблизительно 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; 1,9 или 2,0% по массе, или любой диапазон в них, например, приблизительно 0,49% по массе.

В некоторых вариантах осуществления твердая пероральная дозированная форма содержит компоненты, перечисленные в таблице 1.

Таблица 1

| Компонент | Функция | Содержание (масс.%) |
|----------------------------|---------------------|---------------------|
| Цедазуридин | Активный ингредиент | 17-22 |
| Децитабин | Активный ингредиент | 4-8 |
| Лактозы моногидрат | Разбавитель | 55-70 |
| Гипромеллоза | Связующий агент | 1-3 |
| Кроскармеллоза натрия | Дезинтегрант | 3-7 |
| Коллоидный диоксид кремния | Глидант | 0,5-2 |
| Магния стеарат | Смазочный агент | 0,1-2 |

В некоторых вариантах осуществления твердая пероральная дозированная форма содержит компоненты, перечисленные в таблице 2.

Таблица 2

| Компонент | Функция | Содержание (масс.%) |
|----------------------------|---------------------|---------------------|
| Цедазуридин | Активный ингредиент | 19,42 |
| Децитабин | Активный ингредиент | 6,80 |
| Лактозы моногидрат | Разбавитель | 62,62 |
| Гипромеллоза | Связующий агент | 1,94 |
| Кроскармеллоза натрия | Дезинтегрант | 4,85 |
| Коллоидный диоксид кремния | Глидант | 0,97 |
| Магния стеарат | Любрикант | 0,49 |
| Общая сердцевина таблетки | | 97,09 |
| Покрытие | Пленочная оболочка | 2,91 |
| Вся таблетка с покрытием | | 100,0 |

Более подробную информацию о композициях и рецептурах цедазуридина и децитабина можно найти в инструкции по применению Inqovi® и по адресу www.inqovi.com.

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть получены с использованием известных материалов и технологий, которые могут включать, без ограничения указанными, смешивание и/или соединение децитабина и цедазуридина с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способы по изобретению выполняют с использованием набора, включающего по меньшей мере одну единичную дозированную форму, содержащую децитабин, и по меньшей мере одну единичную дозированную форму, содержащую цедазуридин. В конкретных вариантах осуществления набор включает по меньшей мере одну единичную дозированную форму, содержащую децитабин и цедазуридин. В некоторых вариантах осуществления набор включает единичную дозированную форму, которая содержит примерно 35 мг децитабина и примерно 100 мг цедазуридина, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Могут использоваться другие единичные дозированные формы, которые могут варьировать в зависимости от доступности. Для суточной дозы цедазуридина и/или децитабина может потребоваться более одной дозированной формы в день.

Набор может включать твердые пероральные дозированные формы для суточной дозы каждого терапевтического средства (например, одну таблетку, содержащую 35 мг децитабина и 100 мг цедазуридина). Набор может также включать единичные дозированные формы для более чем одного дня цикла (например, недели) или для полного цикла. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретения набор может включать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или более твердых пероральных дозированных форм, содержащих цедазуридин и децитабин в соответствии с вариантом осуществления изобретения. В некоторых

вариантах осуществления набор может включать 5 твердых пероральных дозированных форм, содержащих цедазуридин и децитабин (на 1-5-й дни цикла).

Набор может дополнительно содержать контейнер и/или упаковку, пригодную для коммерческой продажи. Контейнер может быть любой обычной формы, известной в данной области техники, изготовленной из фармацевтически приемлемого материала, такого как бумажная или картонная коробка, стеклянная или пластиковая бутылка или банка, повторно запечатываемый пакет или блистерная упаковка с индивидуальными дозировками для выдавливания из упаковки в соответствии с терапевтическим графиком. В одной упаковке можно использовать более одного контейнера. Например, таблетки могут содержаться в блистерной упаковке, которая, в свою очередь, находится в коробке. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой бутылку, например, 30 мл бутылки из белого полиэтилена высокой плотности, содержащие единичные дозированные формы (например, приблизительно 5 единичных дозированных форм). Бутылка может дополнительно содержать осушитель, например, контейнер с силикагелевым осушителем. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой блистерную упаковку, например, образованную алюминиевой фольгой на крышке из фольги, содержащую по одной таблетке на полость. Блистерные упаковки могут быть упакованы в картонную коробку.

Набор может дополнительно содержать информацию. Информация может быть представлена на удобочитаемом носителе. Удобочитаемый носитель может содержать этикетку. Информация может быть адресована врачу, фармацевту или пациенту. Информация может указывать на то, что единичная дозированная форма может вызывать одно или несколько побочных эффектов. Информация может содержать инструкции по введению единичной дозированной формы, например, способом, описанным в настоящей заявке. Эти инструкции могут быть предоставлены различными способами.

Информация может быть связана с контейнером, например, посредством того, что она написана на этикетке (например, этикетке рецепта или отдельной этикетке), приклеенной к контейнеру; включена внутрь контейнера в качестве письменного вкладыша в упаковку; нанесена непосредственно на контейнер, например, напечатана на упаковке, стенке коробки или блистерной упаковке; или прикрепляется путем завязывания или заклеивания скотчем, например, в виде карточки с инструкциями, прикрепленной к горлышку бутылки с помощью бечевки, шнура или другой лески, ленты или устройства типа привязи.

Специалистам в данной области техники будет очевидно, что конкретные варианты осуществления настоящего изобретения могут быть направлены на один, более или все из

указанных выше аспектов, а также на другие аспекты и могут охватывать один, более или все из указанных выше и ниже вариантов осуществления, а также другие варианты осуществления.

За исключением рабочих примеров или там, где указано иное, все цифры, выражающие количества ингредиентов, условия реакции и т.д., используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать, как изменяемые термином «приблизительно». Соответственно, если не указано обратное, такие числа являются приблизительными, которые могут варьировать в зависимости от необходимых свойств, которые должны быть получены с помощью настоящего изобретения. По крайней мере, и не в качестве попытки ограничить применение доктрины эквивалентов рамками формулы изобретения, каждый числовой параметр следует толковать в свете количества значащих цифр и обычных методов округления.

Хотя числовые диапазоны и параметры, определяющие широкую область применения изобретения, являются приблизительными, числовые значения, указанные в рабочих примерах, приведены настолько точно, насколько это возможно. Однако любое числовое значение по своей сути содержит определенные ошибки, неизбежно возникающие в результате стандартного отклонения, обнаруженного при соответствующих тестовых измерениях.

После описания настоящего изобретения то же самое будет объяснено более подробно в следующих примерах, которые включены в описание только в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения изобретения.

Пример 1. Пероральный прием децитабина/цедазуридина против внутривенного введения децитабина при MDS, включая MDS низкого риска и CMML (Клинические испытания 3 фазы)

Миелодиспластические синдромы (MDS) включают спектр миелоидных злокачественных новообразований, характеризующихся приобретением соматических мутаций, неэффективным кроветворением, цитопенией периферической крови и высоким риском прогрессирования в острый миелоидный лейкоз (AML).¹ Хотя единственным известным методом лечения является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), для многих пациентов непригодна HSCT, а ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (DNMTi) азацитидин и децитабин являются стандартом лечения в качестве модифицирующей заболевание терапии для пациентов с MDS высокого риска и для некоторых пациентов с MDS низкого риска². До недавнего времени оба препарата DNMTi, одобренные для применения при MDS, вводили парентерально, что требовало от пациентов обращения на лечение ежедневно в течение 5 или 7 дней подряд в рамках

каждого 28-дневного цикла лечения. Поскольку для поддержания ответа требуется постоянное лечение³, эти схемы парентерального введения представляют собой существенное бремя для пожилых людей, страдающих MDS (средний возраст на момент постановки диагноза составлял 73 года)². Пациентам может потребоваться транспортировка на прием и поддержка во время и после терапии⁴⁻⁶, а существующий риск заражения увеличился во время пандемии SARS-CoV-2^{7,8}

Биодоступность обоих DNMTi при пероральном приеме является низкой из-за элиминации при первом прохождении ферментом цитидиндезаминазой, обнаруженным в кишечнике и печени, и разработка доступного при пероральном приеме DNMTi была целью с момента появления этого класса лекарственных средств^{9,10}. Блокирование цитидиндезаминазы является одной из стратегий повышения системной экспозиции децитабина до терапевтических концентраций децитабина в плазме крови. Цедазуридин - синтетический нуклеозидный аналог, полученный из конкурентного ингибитора цитидиндезаминазы. В исследовании по определению дозы фазы 1 были определены дозы перорального приема децитабина и цедазуридина (30-40 и 100 мг, соответственно), которые обеспечивали системную экспозицию, наиболее близкую к таковой при стандартной 5-дневной схеме внутривенного введения децитабина при MDS.¹¹ Рандомизированное перекрестное исследование фазы 2 установило, что пероральный прием децитабина в дозе 35 мг и пероральный прием цедазуридина в дозе 100 мг одновременно в виде отдельных капсул, а затем в виде комбинации фиксированных доз обеспечивал экспозицию децитабина, деметилирование ДНК, и безопасность, сопоставимые с таковыми при внутривенном введении децитабина с клиническими реакциями, аналогичными тем, о которых сообщалось ранее при внутривенном введении децитабина^{12,13}. В настоящей заявке представлены результаты исследования фазы 3, в котором сравнивали общую системную экспозицию перорального децитабина/цедазуридина и внутривенного децитабина в течение 5 дней. Также оценивали фармакодинамику (деметилирование ДНК), клинический ответ, выживаемость и безопасность.

Методы

Дизайн исследования и надзор: Подходящие пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в одну из двух последовательностей для первых двух 28-дневных циклов лечения, которым вводили: пероральный децитабин/ цедазуридин (1 таблетка один раз в день, содержащая 35 мг децитабина и 100 мг цедазуридина в виде комбинации фиксированных доз) в цикле 1 и внутривенный децитабин (20 мг/м²/сут путем непрерывной 1-часовой внутривенной инфузии)¹⁴ в цикле 2 (последовательность А) или

наоборот (последовательность В). Каждое лечение проводили в течение первых 5 дней подряд в рамках 28-дневного цикла. После 2-го цикла пациенты получали пероральное лечение децитабином/цедазуридином в течение первых 5 дней каждого последующего 28-дневного цикла до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или прекращения лечения по другим причинам. В соответствии со стандартной клинической терапией при парентеральном введении DNMTi циклы могут быть отложены или дозы снижены, если это будет сочтено необходимым для гематологического или негематологического выздоровления.

Протокол доступен по адресу NEJM.org. Пациентам, которым был полезен пероральный прием децитабина/цедазуридина, была предложена возможность принять участие в дополнительном исследовании по оценке выживаемости и долгосрочной безопасности, которые описаны здесь (ClinicalTrials.gov Идентификатор: NCT04093570).

Институциональный наблюдательный совет или независимый комитет по этике в каждом из 37 участвующих исследовательских центров в Канаде (7 объектов) и Соединенных Штатах (30 объектов) одобрил протокол и поправки. Исследование проводили в соответствии с протоколом, рекомендациями Международного совета по гармонизации надлежащей клинической практики и применимыми местными требованиями. Каждый пациент дал информированное согласие. Клинический ответ оценивался независимым комитетом по обзору.

Приемлемость: Пациенты в возрасте ≥ 18 лет, которые были кандидатами на внутривенное введение децитабина (все франко-американо-британские подтипы ранее леченного или нелеченного MDS, хронический миеломоноцитарный лейкоз, который оценивается как промежуточный-1 или -2, или высокого риска по Международной системе прогностической оценки)¹⁴, с показателем по шкале Восточной объединенной группы онкологов 0 или 1, и ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 3 месяцев были пригодными для включения. Был разрешен один предшествующий цикл лечения децитабином или азациитидином. Пациенты, которые ранее получали более одного предшествующего цикла DNMTi, были исключены.

Критерии ответа и конечные точки: Первичной конечной точкой было сравнение общей экспозиции децитабина в течение 5 дней между пероральным приемом децитабина/цедазуридина и внутривенным введением децитабина для циклов 1 и 2, измеряемой как площадь под кривой (AUC). Вторичные параметры включали другие фармакокинетические измерения; фармакодинамику (деметилирование ДНК при пероральном приеме децитабина/цедазуридина по сравнению с внутривенным введением децитабина, измеренное с помощью анализа метилирования длинного диспергированного

ядерного повтора-1 [%LINE-1])¹⁵; клинический ответ (полный ответ [CR], CR костного мозга, частичный ответ и гематологическое улучшение), основанный на критериях ответа на MDS Международной рабочей группы 2006¹⁶; независимость от переливания эритроцитов (RBC) или тромбоцитов (определяется как ≥ 56 последовательных дней независимости от переливания после первой исследуемой дозы лечения у пациентов, зависимых от переливания на исходном уровне); отсутствие лейкоза и общая выживаемость (LFS и OS, соответственно); и безопасность.

Фармакокинетические и фармакодинамические конечные точки оценивали только на основе данных циклов 1 и 2 после того, как все пациенты, подлежащие оценке, завершили оба цикла. Конечные точки эффективности и безопасности рассчитывали с использованием всех данных до прекращения сбора данных. Прекращение сбора данных осуществляли после того, как все пациенты завершили наблюдение в течение ≥ 6 месяцев или окончательно прекратили лечение, в зависимости от того, что произошло раньше.

Статистический анализ: Первичный анализ состоял из двух односторонних тестов на эквивалентность для геометрического среднего значения наименьших квадратов (LSM) 5-дневной AUC децитабина в течение 0-24 часов (AUC₀₋₂₄) между пероральным введением децитабина/цедазуридина и внутривенным введением децитабина. Для этого анализа было запланировано в общей сложности 118 пациентов, чтобы обеспечить 90% мощность при уровне статистической значимости 0,05, предполагая, что истинное отношение средних геометрических значений равно 1,0, индивидуальный коэффициент вариации (CV) по нерегистрируемой шкале равен 0,55, а пределы эквивалентности 90% доверительного интервала (CI) для соотношения средних геометрических величин равны 0,8 и 1,25. Предполагая, что 10% пациентов не поддадутся оценке, планировалось рандомизировать 132 пациента. Значение CV, равное 0,55, было выбрано в качестве консервативного значения на основании предыдущего исследования, в котором значение CV у отдельных пациентов оценивалось как 0,5¹². Лечение считалось эквивалентным, если двусторонний 90% CI геометрического отношения LSM находился в пределах заданного диапазона 80%-125%.

Все статистические тесты и CI были двусторонними, с α равным 0,05. Для анализа использовали статистический пакет SAS® 9.4 (SAS Institute Inc., Кэри, Северная Каролина). Фармакокинетические анализы проводили с помощью препарата Phoenix® WinNonlin® 7.0 (или выше; Certara, Лос-Анджелес, Принстон, Нью-Джерси).

Анализ первичной конечной точки был основан на данных пациентов, которые получали полную лечебную дозу в циклах 1 и 2 и имели суточную AUC₀₋₂₄ децитабина как для перорального приема децитабина/цедазуридина, так и для внутривенного

введения децитабина (т.е. парные циклы). При пероральной терапии лечение должно было начаться в течение 3 часов после предполагаемого времени приема, без рвоты в течение 6 часов после приема. Для оценки требовалось по меньшей мере одно измерение AUC₀₋₂₄ децитабина на 1-й или 5-й день во время цикла внутривенного введения децитабина. Пиковые концентрации децитабина в плазме крови определяли через 1 час после перорального приема и внутривенного введения, за исключением 5-го дня после внутривенного введения, когда они достигались раньше, через 30 минут после лечения. Для фармакокинетических значений были рассчитаны описательные статистические данные.

Был проведен дисперсионный анализ 5-дневной AUC₀₋₂₄ децитабина с преобразованием по натуральному логарифму для перорального приема децитабина/цедазуридина по сравнению с внутривенным введением децитабина. Оценивали эффекты последовательности и цикла.

Результаты

Пациенты и лечение: всего было обследовано 173 пациента, и 138 были рандомизированы 1:1 между двумя последовательностями лечения (фиг. 1). Пять пациентов не получали лечения, а 133 были включены в анализ эффективности и безопасности. Большинство получивших лечение пациентов (n=110) были зачислены из центров, базирующихся в США; остальные 23 поступили из центров в Канаде. Средняя продолжительность наблюдения составила 966 дней (~2,6 года; диапазон 868-1208 дней).

У большинства пациентов (88%) был MDS (Таблица 1). Исходные характеристики, как правило, были сбалансированы между последовательностями лечения. В последовательности А (сначала пероральная терапия) была более низкая доля пациентов с CMML, более высокая доля с MDS высокого риска, более высокая доля с низким исходным уровнем нейтрофилов и более низкая доля с высоким исходным уровнем нейтрофилов.

Таблица 1. Исходные характеристики*

| | Последовательность А (n=66) | Последовательность В (n=67) | Всего (n=133) |
|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|
| Возраст; годы | | | |
| Среднее (SD) | 68,7 (10,22) | 70,7 (8,40) | 69,7 (9,37) |
| Медиана (диапазон) | 70,0 (44; 85) | 72,0 (49; 88) | 71,0 (44; 88) |
| Мужской пол; n (%) | 42 (64) | 45 (67) | 87 (65) |
| Раса; n (%) | | | |
| Белые | 60 (91) | 61 (91) | 121 (91) |
| Чернокожие | 1 (2) | 3 (4) | 4 (3) |
| Азиаты | 2 (3) | 1 (1) | 3 (2) |
| Нет данных | 3 (5) | 2 (3) | 5 (4) |

| | | | |
|---|--------------------|---------------------|---------------------|
| Медианная масса; фунты (диапазон) | 174,6 (99,2; 17,4) | 187,0 (111,3; 60,4) | 183,2 (99,2; 127,7) |
| Средняя площадь поверхности тела; м ² (SD) | 1,96 (0,26)*† | 2,00 (0,25) | 1,98 (0,26)†‡ |
| Заболевание и категория MDS IPSS; n (%) | | | |
| MDS | 61 (92) | 56 (84) | 117 (88) |
| Низкий риск ^{‡§} | 3 (5) | 2 (3) | 5 (4) |
| Промежуточный-1 | 30 (45) | 34 (51) | 64 (48) |
| Промежуточный-2 | 14 (21) | 13 (19) | 27 (20) |
| Высокий риск | 14 (21) | 7 (10) | 21 (16) |
| CMML | 5 (8) | 11 (16) | 16 (12) |
| Статус ECOG; n (%) | | | |
| 0 | 25 (38) | 30 (45) | 55 (41) |
| 1 | 41 (62) | 37 (55) | 78 (59) |
| Классификация цитогенетического риска; n (%) | | | |
| Плохая | 16 (24) | 17 (25) | 33 (25) |
| Промежуточная | 13 (20) | 19 (28) | 32 (24) |
| Лучшая | 30 (45) | 26 (39) | 56 (42) |
| Не оцениваемая/ отсутствует | 7 (11) | 5 (7) | 12 (9) |
| >5% костномозговых бластов; n (%) | 29 (45) | 27 (40) | 56 (42) |
| DNMTi ранее; n (%) | | | |
| Азацидин | 3 (5) | 3 (4) | 6 (5) |
| Децитабин | 3 (5) | 1 (1) | 4 (3) |
| Зависимые от переливания эритроцитов; n (%) | 27 (41) | 27 (40) | 54 (41) |
| Зависимые от переливания тромбоцитов; n (%) | 6 (9) | 6 (9) | 12 (9) |
| Медиана уровня гемоглобина; г/дл (диапазон) | 9,18 (7,15; 13,9) | 8,75 (6,4; 14,7) | 8,90 (6,4; 14,65) |
| <8,0 г/дл; n (%) | 11 (17) | 16 (24) | 27 (20) |
| 8,0-<10,0 г/дл; n (%) | 31 (47) | 31 (46) | 62 (47) |
| 10,0-<11,0 г/дл; n (%) | 14 (21) | 7 (10) | 21 (16) |
| ≥11,0 г/дл; n (%) | 10 (15) | 13 (19) | 23 (17) |
| Медиана уровня нейтрофилов; мкл; n (%) | 1230 (50; 9050) | 1485 (100; 7470) | 1370 (50; 9050) |
| <500 мкл; n (%) | 12 (18) | 15 (22) | 27 (20) |
| 500-<1000 мкл; n (%) | 16 (24) | 6 (9) | 22 (17) |
| 1000-1500 мкл; n (%) | 13 (20) | 14 (21) | 27 (20) |
| >1500-мкл; n (%) | 25 (38) | 32 (48) | 57 (43) |
| Медиана уровня тромбоцитов; 10 ³ /мкл (диапазон) | 71,8 (5-530) | 76,0 (10-730) | 72,5 (5-703) |
| <25 10 ³ /мкл; n (%) | 8 (12) | 7 (10) | 15 (11) |
| 25-<50 10 ³ /мкл; n (%) | 14 (21) | 12 (18) | 26 (20) |
| 50-<75 10 ³ /мкл; n (%) | 13 (20) | 14 (21) | 27 (20) |
| 75-<100 10 ³ /мкл; n (%) | 4 (6) | 9 (13) | 13 (10) |
| ≥100 10 ³ /мкл; n (%) | 27 (41) | 25 (37) | 52 (39) |

* Коэффициент пересчета SI массы: условные единицы × 0,453592; коэффициент пересчета SI гемоглобина: условные единицы × 0,1; коэффициент пересчета SI нейтрофилов: условные единицы × 0,001; коэффициент пересчета SI тромбоцитов: условные единицы × 1.

†n=65.

‡n=132.

§ Пациенты с миелодиспластическими синдромами низкого риска (MDS) были приемлемы в соответствии с франко-американо-британскими классификационными критериями в соответствии с маркировкой децитабина¹⁴.

BSA - площадь поверхности тела; CMML - хронический миеломоноцитарный лейкоз; ECOG - Восточная кооперативная онкологическая группа; DNMTi - ингибитор ДНК-метилтрансферазы; IPSS - Международная система оценки прогноза; RBC - эритроциты; SD - стандартное отклонение.

Большинство пациентов (n=129 [97%]) прошли по меньшей мере два цикла лечения. Пациенты прошли в среднем девять циклов лечения (диапазон 1-28). У большинства пациентов (n=100 [75%]) была отсрочена по меньшей мере одна доза; более чем у половины (n=72 [54%]) был по меньшей мере один цикл со снижением дозы. Средняя продолжительность лечения составила 8,18 месяца (диапазон 0,2–30,9), при этом 59% пациентов получали лечение в течение ≥ 6 месяцев и 39% пациентов получали лечение в течение >12 месяцев. Наиболее распространенной причиной прекращения лечения была трансплантация гемопоэтических клеток (20%; фиг. 1). В целом, у 123 из 133 получивших лечение пациентов были парные образцы ФК, и они были включены в анализ первичной конечной точки. Причинами исключения являются проблемы с целостностью образца или качеством данных (n=2 и n=5, соответственно; например, образцы, взятые из второго просвета линии внутривенного вливания) и получение только одного цикла лечения (внутривенно, n=3).

Фармакокинетика и фармакодинамика: Геометрическое соотношение LSM децитабина при 5-дневной AUC_{0-24} между пероральным введением децитабина/цедазуридина и внутривенным введением децитабина составило 98,9% (90% CI 92,7%; 105,6%), что находилось в пределах предварительно указанного диапазона 80-125% (таблица 2). Вторичные фармакокинетические параметры подтверждают эти выводы (таблица S2). Пиковые концентрации были выше после внутривенного введения по сравнению с пероральным (фиг. 2A). Концентрации в плазме крови оставались выше нижнего предела количественного определения в течение до 4 часов у большинства пациентов после внутривенного введения и до 6 часов у большинства пациентов после перорального приема (фиг. 2B).

Таблица 2. Фармакокинетика: 5-дневная AUC₀₋₂₄ децитабина для пероральных и в/в композиций

| | | Значение AUC ₀₋₂₄ в течение 5 дней для децитабина LSM; ч × нг/мл (n) | | Отношение; % (90% CI)* | Индивидуальный CV; % |
|--------------------------|---------------------|--|----------------|---------------------------|----------------------|
| | | Децитабин в/в | Перорально D/C | | |
| Первичная конечная точка | Парный [†] | 864,94 (123) | 855,69 (123) | 98,93 (92,66; 105,6) | 31,7 |
| Чувствительность | Непарный | 865,82 (131) | 848,40 (128) | 97,99 (91,84; 104,5) | 32,2 |
| | Парный [‡] | 869,96 (128) | 850,32 (128) | 97,74 (91,58; 104,3) | 32,2 |

*Соотношение (%) средних геометрических значений наименьших квадратов для перорального/внутривенного введения (LSM).
[†]Исключены данные от некоторых пациентов из-за проблем с достоверностью/качеством данных.
[‡]Включает данные, исключенные из первичной конечной точки по соображениям достоверности/качества данных.
AUC₀₋₂₄, площадь под кривой за последний 24-часовой интервал приема; D/C, пероральный прием децитабина/цедазуридина;
CI, доверительный интервал; CV, коэффициент вариации.

Разница в максимальном деметиловании %LINE-1 между пероральным введением децитабина/цедазуридина и внутривенным введением децитабина в циклах 1 и 2 составляла <1%, с узким CI, включающим 0 (таблица 3). Максимум деметилирования %LINE-1 был численно ниже для обоих методов лечения во 2-м цикле, чем в 1-м цикле; статистическое сравнение между этими значениями не проводили.

Таблица 3. Фармакодинамика: Средний максимум деметилирования %LINE-1

| Цикл | n | Лечение | Исходное среднее значение | Максимум деметилирования %LINE-1 | Разница между пероральной и В/В терапией |
|------|----|----------------|---------------------------|----------------------------------|--|
| | | | | LSM (95% CI) | Расчет (95% CI) |
| 1 | 62 | D/C перорально | 74,858 | 13,289 (11,798; 14,780) | -0,730 (-2,838; 1,378) |
| | 62 | Децитабин В/В | 75,523 | 14,019 (12,528; 15,510) | |
| 2 | 63 | D/C перорально | 73,249 | 11,151 (9,685; 12,616) | -0,818 (-2,890; 1,255) |
| | 63 | Децитабин В/В | 73,624 | 11,968 (10,503; 13,434) | |

D/C, децитабин/цедазуридин; CI, доверительный интервал; LINE-1, длинный диспергированный ядерный повтор-1; LSM, среднее значение по методу наименьших квадратов.

Эффективность: В целом, эффективность была оценена у 88% пациентов (117/133). Причины, по которым эффективность не была оценена, включали отсутствие результатов последующего исследования костного мозга или других данных, необходимых для полной оценки.

Общий показатель ответа составил 62% среди всей популяции, включая тех, кто не поддавался оценке на предмет ответа (133/133). Из 117 обследованных пациентов у 70% наблюдался клинический ответ, при этом у 25% был достигнут CR (таблица 4). Среднее

время до получения первого и наилучшего ответов составило ~2 месяца (58 дней [диапазон 7-340]) и ~3,3 месяца (100 дней [диапазон 28-570]), соответственно. Медиана продолжительности наилучшего ответа и CR составила ~1 год (371 день [95% CI 289, 439]) и ~14 месяцев (430 дней [95% CI 355, 568]), соответственно.

Таблица 4. Анализ наилучшего ответа

| Ответ; n (% [95% CI]) | Все пациенты (n=133) | Пациенты; подходящие для оценки (n=117) |
|---|----------------------|---|
| Полный ответ | 29 (22 [15,1; 29,8]) | 29 (25 [17,3; 33,6]) |
| Частичный ответ | 0 | 0 |
| Полный ответ костного мозга | 43 (32 [24,5; 41,0]) | 43 (37 [28,0; 46,2]) |
| Полный ответ костного мозга с гематологическим улучшением | 22 (17 [10,7; 24,0]) | 22 (19 [12,2; 27,1]) |
| Гематологическое улучшение | 10 (8 [3,7; 13,4]) | 10 (9 [4,2; 15,2]) |
| Эритроидный ответ | 2 (2 [0,2; 5,3]) | 2 (2 [0,2; 6,0]) |
| Нейтрофильный ответ | 1 (1 [0,0; 4,1]) | 1 (1 [0,0; 4,7]) |
| Тромбоцитарный ответ | 7 (5 [2,1; 10,5]) | 7 (6 [2,4; 11,9]) |
| Общее количество отвечающих на лечение* | 82 (62 [52,8; 69,9]) | 82 (70 [60,9; 78,2]) |
| Прогрессирующее заболевание | 6 (5 [1,7; 9,6]) | 6 (5 [1,9; 10,8]) |
| Нет ответа [†] | 29 (22 [15,1; 29,8]) | 29 (25 [17,3; 33,6]) |
| Не поддаются оценке | 16 (12 [7,0; 18,8]) | — |

*Общее количество всех категорий ответов. [†]Включает стабильное заболевание.

CI, доверительный интервал.

Фиг. 3 представляет собой график Каплана-Мейера для безлейкозной выживаемости субъектов. Фиг. 4 представляет собой график Каплана-Мейера для общей выживаемости субъектов. Фиг. 5 представляет собой график Каплана-Мейера для безлейкозной выживаемости субъектов с CMML, Int-1 или MDS низкого риска. Фиг. 6 представляет собой график Каплана-Мейера для общей выживаемости субъектов с CMML, Int-1 или MDS низкого риска. На фиг. 3-4 последовательность А относится к субъектам, получавшим перорально децитабин/цедазуридин в цикле 1 и внутривенно децитабин в цикле 2. Последовательность В относится к субъектам, получавшим децитабин внутривенно в 1-м цикле и перорально децитабин/цедазуридин во 2-м цикле.

Медиана общей выживаемости для всех пациентов с MDS (общая популяция) составляет 966 дней, или приблизительно 32 месяца. Это значительно выше, чем общая медиана выживаемости, наблюдаемая при лечении MDS азацитидином. Это также значительно выше, чем общая медиана выживаемости, наблюдаемая при лечении MDS только децитабином. Таким образом, пероральное применение цедазуридина и децитабина для лечения пациентов с MDS обеспечивает неожиданно значительное улучшение медианы общей выживаемости.

Среди получавших лечение пациентов 41% (54/133) были зависимы от переливания эритроцитов на исходном этапе. Более половины из этих 54 пациентов (n=28 [52%]) стали

независимыми от переливания эритроцитов в ходе исследования. Аналогичным образом, половина пациентов (6/12), которым исходно требовалось переливание тромбоцитов, стали независимыми от переливания тромбоцитов. Примерно 1/3 пациентов в каждой категории переливаний не зависели от переливания в течение ≥ 112 дней подряд.

Менее чем у половины получивших лечение пациентов (47%; 62/133) заболевание прогрессировало до AML или смерти. Медиана LFS и OS составила ~ 29 месяцев (889 дней) и ~ 32 месяца (966 дней), соответственно; 44% пациентов (n=58) умерли во время исследования.

Безопасность: Доля пациентов с любыми нежелательными явлениями (АЕ) в течение первых 2 циклов лечения была одинаковой при пероральной и внутривенной терапии (98% и 96%, соответственно; таблица 5). Наиболее серьезные АЕ считались не связанными с изучаемым лечением. Однако во время исследования у 8% пациентов (11/133) были серьезные АЕ, возникшие в результате лечения со смертельным исходом. Пять (5/11) из этих смертей были признаны связанными с приемом исследуемых препаратов, две - с пероральной терапией (сепсис и пневмония) и три - с внутривенным введением (септический шок [n=2] и пневмония [n=1]). Частота прекращения лечения из-за АЕ в течение первых 2 циклов лечения была низкой (по 1 пациенту в каждой группе) и одинаковой в каждой группе. Клинически значимого увеличения АЕ, связанных с пероральным лечением, не наблюдалось.

Таблица 5. Наиболее распространенные нежелательные явления, связанные с лечением: Циклы 1 и 2*

| Пациенты, n (%) | Децитабин в/в (n = 132) | D/C перорально (n=130) |
|--|----------------------------|---------------------------|
| ≥ 1 ТЕАЕ вне зависимости от лечения [†] | 127 (96) | 127 (98) |
| Тромбоцитопения | 52 (39) | 63 (48) |
| Нейтропения | 45 (34) | 52 (40) |
| Анемия | 47 (36) | 49 (38) |
| Утомляемость | 23 (17) | 26 (20) |
| Тошнота | 23 (17) | 23 (18) |
| Запор | 26 (20) | 22 (17) |
| Диарея | 14 (11) | 19 (15) |
| Головная боль | 19 (14) | 19 (15) |
| Снижение аппетита | 7 (5) | 14 (11) |
| Одышка | 13 (10) | 15 (12) |
| Фебрильная нейтропения | 9 (7) | 18 (14) |
| ≥ 1 Степень ≥ 3 ТЕАЕ вне зависимости от лечения [‡] | 89 (67) | 97 (75) |
| Нейтропения | 38 (29) | 50 (38) |
| Тромбоцитопения | 42 (32) | 50 (38) |
| Анемия | 42 (32) | 39 (30) |
| Лейкопения | 18 (14) | 23 (18) |
| Фебрильная нейтропения | 9 (7) | 18 (14) |
| Пневмония | 7 (5) | 7 (5) |

*Нежелательные явления, связанные с лечением (ТЕАЕ), были закодированы с

использованием Медицинского словаря для нормативной деятельности версии 22.0 и перечислены в порядке убывания частоты встречаемости у пациентов, принимающих децитабин/цедазуридин перорально (D/C).

* $\geq 10\%$ популяции, принимающей децитабин/цедазуридин перорально.

† $\geq 5\%$ популяции, принимающей децитабин/цедазуридин перорально.

Наиболее распространенными АЕ, возникающими в результате лечения, которые считались связанными с пероральным приемом децитабина/цедазуридина, были нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, утомляемость и тошнота. Снижение аппетита и тошнота наблюдались у значительно большей доли пациентов, получавших децитабин/цедазуридин перорально, чем децитабин внутривенно в течение первых 2 циклов лечения.

Обсуждение

Это исследование является первым испытанием фазы 3, демонстрирующим эквивалентное системное воздействие между пероральными и внутривенными препаратами DNMTi. Системные значения AUC были эквивалентны при пероральном и внутривенном введении (геометрическое соотношение LSM 99% [90% CI 93%, 106%; таблица 2). Скорость деметилирования отличалась менее чем на 1%, демонстрируя фармакодинамическую эквивалентность (таблица 3). Полученные данные показывают незначительную разницу в деметилировании между последовательностями (т.е. независимо от того, применяли ли сначала пероральную терапию или внутривенное введение). Эффекты аналогичны тем, о которых сообщалось в исследовании фазы 2, сравнивающем пероральную терапию децитабином/цедазуридином и внутривенную терапию децитабином¹². Эти данные подтверждают вывод о том, что биологические эффекты перорального приема децитабина/цедазуридина и внутривенного введения децитабина схожи.

Частота введения — один раз в день в течение первых 5 дней каждого 28-дневного цикла лечения — одинакова для обеих композиций. Основываясь на этих результатах, Управление по контролю за продуктами и лекарствами США одобрило пероральный прием децитабина/цедазуридина по тем же показаниям, что и внутривенный прием децитабина, в июле 2020^{14,17}.

Профиль безопасности перорального применения децитабина/цедазуридина был сопоставим с профилем безопасности внутривенного введения децитабина¹³. В то время как вызванные лечением АЕ и смертельные исходы были одинаковыми в обеих группах исследования, доля пациентов, сообщивших о ≥ 1 серьезных АЕ, связанных с лечением, в течение первых 2 циклов лечения, по-видимому, была выше среди пациентов, получавших

пероральную терапию (9% против 3%). У одного пациента развилось связанное с лечением серьезное АЕ во время приема пероральной терапии во 2-м цикле, но исследователь счел, что АЕ связано с внутривенным введением децитабина в 1-м цикле. Пересчет с учетом этой разницы привел к уровням серьезных АЕ 8% и 4% при пероральной и внутривенной терапии, соответственно.

У значительной части пациентов (7/11) серьезным нежелательным явлением, связанным с пероральной терапией, была фебрильная нейтропения. Пациенты, которые сначала получали пероральную терапию (цикл 1), имели более высокую частоту исходной нейтропении, что соответствует случаям фебрильной нейтропении. У пациентов, которые сначала получали пероральную терапию, также были более высокие показатели MDS высокого риска и предшествующего лечения децитабином, чем у тех, кто сначала получал внутривенную терапию. Однако неясно, повлияли ли эти факторы на результаты оценки безопасности. Дальнейший анализ показал, что случайная вариабельность может объяснять более высокую частоту серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением, среди пациентов, получавших пероральную терапию в течение первых 2 циклов.

Хотя следует проявлять осторожность при сравнении показателей ответа и выживаемости в разных исследованиях, общий показатель ответа в 62% в настоящем исследовании выгодно отличается от общего показателя ответа, о котором сообщалось в клинических исследованиях внутривенного введения децитабина (32%) и другого DNMTi - парентерального азациитидина (44%-60%)^{13,18-20}. Аналогичным образом, медиана выживаемости в 32 месяца в этом исследовании превышает предыдущие сообщения о применении децитабина внутривенно (14,0–19,4 месяца) и азациитидина парентерально (12,0–24,5 месяца) в клинических испытаниях^{13,18-21}. Реальная выживаемость, однако, ниже, чем наблюдаемая в клинических испытаниях. Медиана показателей OS в двух анализах на основе SEER-Medicare среди пациентов, получавших терапию DNMTi, составила 12,3 и 13,1 месяцев^{22,23}.

Доля пациентов в исследовании, которые перешли к трансплантации, достигла 20%, превысив показатели предыдущих трансплантаций у пациентов, получавших DNMTi для лечения MDS и CMML^{18,24}, и позволила предположить, что пероральный децитабин/цедазуридин может быть использован для перехода к трансплантации.

Пероральные препараты для лечения рака важны для качества жизни пациентов, связанного со здоровьем. Большинство пациентов, получавших парентеральную терапию DNMTi, сообщили в онлайн-опросе, что внутривенное и подкожное лечение мешало их социальной активности (72% и 81%, соответственно) и повседневной деятельности (70% и

87%) и вызывало боль (66% и 92%)⁴. В обзоре литературы сообщается, что в целом пациенты предпочитают пероральную терапию рака внутривенному введению и ценят удобство, а также возможность получать лечение дома²⁵. Эти данные могут объяснить, по меньшей мере частично, очевидное недостаточное использование DNMTi у пациентов с MDS высокого риска (N=1190; высокая частота отказа от начала [44%] и продолжения [25%; определяется как получение <4 циклов или интервал между циклами ≥ 90 дней] терапии DNMTi) в реальном исследовании с использованием ресурса данных, связанного с SEER-Medicare²². Пожилой возраст (>80 лет), состояние вне брака, наличие большего количества сопутствующих заболеваний и низкий уровень работоспособности были связаны с меньшей вероятностью использования терапии DNMTi. Подсчитано, что 45% пациентов с MDS, которые начинают терапию DNMTi, получают менее 4 циклов терапии, рекомендованных для каждого препарата, несмотря на доказательства того, что раннее прекращение лечения связано с рецидивом и плохим прогнозом²³. Эти результаты подчеркивают необходимость снижения бремени терапии для пациентов и улучшения качества жизни, связанного со здоровьем, во время лечения.

CC-486, пероральная форма азациитидина DNMTi, теперь доступна в качестве поддерживающей терапии AML после первого CR после демонстрации улучшения OS по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте >55 лет, которые получали в среднем один цикл консолидирующей химиотерапии при CR. CC-486 не одобрен для лечения MDS или CMML; однако он был протестирован при длительных схемах дозирования (например, 14-21 день из 28-дневного цикла при AML или MDS)^{26,27} и в исследовании фазы 3 при MDS низкого риска²⁸. В последнем исследовании, это привело к увеличению уровня ранней смертности, несмотря на улучшение независимости от переливания эритроцитов. Хотя CC-486/пероральный азациитидин активен, он не является биоэквивалентным или взаимозаменяемым с инъекционной формой азациитидина, используемой для лечения MDS и CMML. В настоящее время проводится пероральное применение комбинации цедазуридин/азациитидин у пациентов с MDS, CMML или AML (ClinicalTrials.gov NCT04256317).

Сильной стороной настоящего исследования является его перекрестный дизайн, в котором пациенты служили своим собственным контролем, тем самым облегчая внутрибольничное сравнение между пероральными и внутривенными препаратами в течение первых 2 циклов лечения. Все пациенты получали децитабин/цедазуридин перорально после 2-го цикла, и, таким образом, безопасность и эффективность пероральных и внутривенных препаратов не сравнивали в течение всего периода исследования. Учитывая биоэквивалентность перорального применения

децитабина/цедазуридина и парентерального введения децитабина, а также клинический профиль, соответствующий введению децитабина внутривенно, регулирующие органы не сочли необходимым проводить оценку соответствия.

Подводя итог, это первое исследование фазы 3, демонстрирующее фармакологическую эквивалентность между пероральным и внутривенным введением препарата DNMTi для использования в лечении пациентов с MDS или CMML. Готовятся данные фармакокинетического исследования перорального применения децитабина/цедазуридина у пациентов с рефрактерной анемией с избытком бластных клеток в стадии трансформации или AML с <30% бластных клеток. Доступность перорального DNMTi снижает нагрузку на пациентов при лечении, потенциально увеличивая начало и продолжительность этой терапии, а также улучшая общую выживаемость и качество жизни пациентов, связанное со здоровьем. Это также способствует разработке полностью пероральной комбинированной терапии MDS. Венетоклакс, пероральный белок В-клеточной лимфомы-2, изучается при MDS в комбинации с пероральным децитабином/цедазуридином (ClinicalTrials.gov NCT04655755).

Пример 2. Длительная выживаемость у пациентов с MDS с биаллельной мутацией *TP53*, получавших перорально децитабин/цедазуридин

Мутации *TP53* (*TP53mut*) у пациентов с MDS были охарактеризованы как независимый прогностический фактор неблагоприятного исхода. У этих пациентов могут быть сходные показатели ответа на гипометилирующие агенты (HMA), но заметно сниженная общая выживаемость (OS) по сравнению с пациентами со статусом *TP53* дикого типа (WT) (9,4 против 20,7 месяцев; см. Takahashi et al., *Oncotarget*, 2016, 7: 14172-14187). Дальнейшие анализы выявили моноаллельные (MA) и биаллельные (BA)/мультиаллельные популяции *TP53mut* с очень разными результатами выживаемости (8,4 против 30 месяцев; см. Bernard et al., *Nat. Med.*, 2020 Oct; 26 (10): 1549-1556). Пероральный прием децитабина/цедазуридина (ASTX727) представляет собой комбинацию децитабина в фиксированной дозе (35 мг) и ингибитора цитидиндезаминазы цедазуридина (100 мг) с фармакокинетической (ФК) экспозицией, эквивалентной стандартной схеме внутривенного введения (в/в) децитабина в дозе 20 мг/м² ежедневно в течение 5 дней в рамках 28-дневного цикла. В исследование ASSETTAIN были включены пациенты с MDS и хроническим миеломоноцитарным лейкозом (CMML), и была достигнута первичная конечная точка, демонстрирующая эквивалент ФК (AUC) перорального приема децитабина/цедазуридина по сравнению с внутривенным введением децитабина (см. Garcia-Manero et al., «Pharmacokinetic Exposure Equivalence and

Preliminary Efficacy and Safety from a Randomized Cross Over Phase 3 Study (ASCERTAIN study) of an Oral Hypomethylating Agent ASTX727 (cedazuridine/decitabine) Compared to IV Decitabine», ASH 2019); медиана общей выживаемости (mOS) составила 31,7 месяца (см. Savona et al., «Prolonged Survival Observed in 133 MDS Patients Treated with Oral Decitabine/Cedazuridine», 2021 Virtual 16th MDS Conference). Был проведен предварительный анализ мутационного профиля субъектов, включенных в программу ASSETTAIN, и было оценено влияние на общую выживаемость и безлейкозную выживаемость на основе панели NCCN MDS с акцентом на популяцию мутантов TP53.

Для уточнения были зарегистрированы 133 субъекта с MDS/CMML, которым случайным образом назначили либо внутривенное введение децитабина для 1-го цикла и пероральный прием децитабина/цедазуридина для 2-го цикла, либо противоположную последовательность лечения. Все пациенты, продолжающие лечение после 2-го цикла, получали пероральный децитабин/цедазуридин в течение всего последующего цикла до прекращения лечения в связи с прогрессированием заболевания, токсичностью, решением пациента или трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Цельная кровь, собранная до лечения, была использована для выделения ДНК и выявления молекулярных аномалий с помощью панели гематологических злокачественных новообразований следующего поколения (NGS), состоящей из 179 генов, включая 30 генов из панели NCCN MDS.

Из 133 получавших лечение субъектов анализ NGS был доступен для 125 субъектов. Процент субъектов с мутациями в следующих генах составил: TET2 (36,8%), TP53 (35,2%), ASXL1 (28%), DNMT3A (25,6%), SRSF2_MFSD11 (17,6%), SF3B1 (15,2%), STAG2 (12,8%), EZH2 (11,2%), RUNX1 (11,2%), U2AF1 (10,4%), BCOR (10,4%), CBL (8,8%). TP53, EZH2, RUNX1, CBL, DNMT3A, SF3B1 и ASXL1 были выбраны для дальнейшего анализа на основании сообщений об их негативном влиянии на OS и безлейкозную выживаемость (LFS). Мутации TP53 и CBL были тесно связаны с ухудшением OS (отношение рисков (HR) и 95% CI: 1,70 (1,00; 2,87) и 2,54 (1,19; 5,43), соответственно) и LFS (HR и 95% CI: 1,63 (0,98; 2,72) и 2,01 (0,95; 4,26), соответственно) по сравнению со статусом гена WT, в то время как субъекты с мутацией DNMT3A продемонстрировали тенденцию к преимущественному соотношению с OS и LFS по сравнению со статусом гена WT. Популяция TP53^{mut} (N=44) характеризовалась средним возрастом 70,5 лет; 63,6% мужчин; 36,4% женщин, 91% MDS: 9% CMML, категории IPSS: 20% HR, 30% Int-2, 39% Int-1, 2% LR, 9% NA, цитогенетика: 27% низкий риск, 18% промежуточный риск, 48% высокий риск, 5% не определено, ECOG 0: 39%, 1: 61%, MA 68%, ВА/множественные мутации 32%. Медиана OS и LFS в популяции TP53^{mut}

составила 25,5 и 22,1 месяца, соответственно, по сравнению с группой TP53 WT, а показатели mOS и LFS составили 33,7 и 31,7 месяца, соответственно (фиг. 7). Популяция TP53mut была дополнительно охарактеризована по аллельному статусу, и было обнаружено 14 субъектов с мутациями BA и 30 субъектов с мутациями MA TP53 без других хромосомных делеций. Соответствующие расчетные mOS и 95% CI в BA по сравнению с MA составили 13,0 (5,3; 29,1) месяцев против 29,2 (19,8; NE) месяцев (фиг. 8).

В заключение, мутационный профиль NGS у субъектов с MDS и CMML в исследовании ASSERTAIN включал 35% с TP53mut, и у этой группы выживаемость была хуже, чем у пациентов с WT TP53, что, по-видимому, обусловлено плохим исходом пациентов с BA TP53mut. По консервативным оценкам, лечение пероральным приемом децитабина/цедазуридина в исследовании ASSERTAIN привело к предполагаемой выживаемости в 13 месяцев при BA TP53mut, что выгодно отличается от исторических результатов.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что многочисленные и разнообразные модификации могут быть выполнены без отступления от сущности настоящего изобретения. Следовательно, следует четко понимать, что варианты настоящего изобретения являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Все публикации, патентные заявки, патенты на изобретения, патентные публикации, последовательности, идентифицированные с помощью регистрационных номеров базы данных GenBank®, и другие источники информации, цитируемые здесь, включены в настоящее описание путем ссылок во всей их полноте для разъяснения частей описания, в которых представлена ссылка.

Вышеизложенное является иллюстративным для настоящего изобретения и не должно толковаться как ограничивающее изобретение. Изобретение определяется следующими пунктами формулы с соответствующими эквивалентами.

Ссылки

1. Cazzola M. Myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2020;383:1358-74.
2. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. NCCN Guidelines® Insights: Myelodysplastic Syndromes, Version 3.2022. J Natl Compr Canc Netw 2022;20:106-17.

3. Cabrero M, Jabbour E, Ravandi F, et al. Discontinuation of hypomethylating agent therapy in patients with myelodysplastic syndromes or acute myelogenous leukemia in complete remission or partial response: retrospective analysis of survival after long-term follow-up. *Leuk Res* 2015;39:520-4.
4. Zeidan AM, Jayade S, Schmier J, et al. Injectable hypomethylating agents for management of myelodysplastic syndromes: patients' perspectives on treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022;22:e185-98.
5. Zeidan AM, Salimi T, Epstein RS. Real-world use and outcomes of hypomethylating agent therapy in higher-risk myelodysplastic syndromes: why are we not achieving the promise of clinical trials? *Future Oncol* 2021;17:5163-75.
6. Griffiths EA. Oral hypomethylating agents: beyond convenience in MDS. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021:439-47.
7. FDA approves new therapy for myelodysplastic syndromes (MDS) that can be taken at home. Silver Spring, MD: U.S. Food & Drug Administration, July 7, 2020. (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-therapy-myelodysplastic-syndromes-mds-can-be-taken-home>.)
8. Cinar P, Kubal T, Freifeld A, et al. Safety at the time of the COVID-19 pandemic: how to keep our oncology patients and healthcare workers safe. *J Natl Compr Canc Netw* 2020:1-6.
9. Mistry B, Jones MM, Kubiak P, et al. A Phase 1 study to assess the absolute bioavailability and safety of an oral solution of decitabine in subjects with myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* 2011;118:3801.
10. Garcia-Manero G, Gore SD, Cogle C, et al. Phase I study of oral azacitidine in myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:2521-7.

11. Savona MR, Odenike O, Amrein PC, et al. An oral fixed-dose combination of decitabine and cedazuridine in myelodysplastic syndromes: a multicentre, open-label, dose-escalation, phase 1 study. *Lancet Haematol* 2019;6:e194-203.
12. Garcia-Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, et al. Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study. *Blood* 2020;136:674-83.
13. Steensma DP, Baer MR, Slack JL, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3842-8.
14. Dacogen. Prescribing information. Otsuka America Pharmaceutical, Inc.; 2021.
15. Yang AS, Estécio MR, Doshi K, Kondo Y, Tajara EH, Issa JP. A simple method for estimating global DNA methylation using bisulfite PCR of repetitive DNA elements. *Nucleic Acids Res* 2004;32:e38.
16. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108:419-25.
17. Inqovi. Prescribing information. Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; 2020.
18. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223-32.
19. Hasegawa K, Wei AH, Garcia-Manero GM, et al. Clinical outcomes associated with azacitidine monotherapy for treatment-naive patients with higher-risk myelodysplastic syndrome (HR MDS): a systematic literature review and meta-analysis. Presented at EHA 2022; June 9-17, 2022; Vienna, Austria; abstr P774.

20. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002;20:2429-40.
21. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106:1794-803.
22. Corman S, Joshi N, Wert T, Kale H, Hill K, Zeidan AM. Under-use of hypomethylating agents in patients with higher-risk myelodysplastic syndrome in the United States: a large population-based analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21:e206-11.
23. Stein EM, Bonifacio G, Latremouille-Viau D, et al. Treatment patterns and outcomes in patients with myelodysplastic syndromes treated with hypomethylating agents: a SEER-Medicare analysis. *Leuk Lymphoma* 2021;62:1411-21.
24. Sekeres MA, Schoonen WM, Kantarjian H, et al. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: results of six cross-sectional physician surveys. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1542-51.
25. Eek D, Krohe M, Mazar I, et al. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient Preference Adherence* 2016;10:1609-21.
26. Savona MR, Kolibaba K, Conkling P, et al. Extended dosing with CC-486 (oral azacitidine) in patients with myeloid malignancies. *Am J Hematol* 2018;93:1199-206.
27. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 2020;383:2526-37.
28. Garcia-Manero G, Santini V, Almeida A, et al. Phase III, randomized, placebo-controlled trial of CC-486 (oral azacitidine) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2021;39:1426-36.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения миелодиспластических синдромов (MDS) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее лечение MDS,

при этом введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта примерно на 130% - примерно на 400% относительно выживаемости или безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых при лечении только гипометилирующим агентом.

2. Способ по п. 1, в котором возраст субъекта составляет по меньшей мере 75 лет.

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят каждое в виде твердой пероральной дозированной формы.

4. Способ по п. 3, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят вместе в комбинированной твердой пероральной дозированной форме.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят на 1-5-й дни 28-дневного цикла.

6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят во множестве 28-дневных циклов.

7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина присутствуют в твердой пероральной дозированной форме, которая содержит 100 мг цедазуридина, 35 мг децитабина и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина обеспечивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта в течение по меньшей мере примерно 28, 30, 32 или 34 месяцев.

9. Способ лечения MDS у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее лечение MDS,

при этом введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина обеспечивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта в течение по меньшей мере примерно 28, 30, 32 или 34 месяцев.

10. Способ по п. 9, в котором возраст субъекта составляет по меньшей мере 75 лет.

11. Способ по п. 9 или п. 10, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят каждое в виде твердой пероральной дозированной формы.

12. Способ по п. 11, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят вместе в комбинированной твердой пероральной дозированной форме.

13. Способ по любому из пп. 9-12, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят на 1-5-й дни 28-дневного цикла.

14. Способ по любому из пп. 9-13, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят во множестве 28-дневных циклов.

15. Способ по любому из пп. 9-14, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина присутствует в твердой пероральной дозированной форме, которая содержит 100 мг цедазуридина, 35 мг децитабина и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

16. Способ лечения MDS у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее лечение MDS,

при этом введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта примерно на 200% - примерно на 400% относительно выживаемости или безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых только за счет обеспечения наилучшей поддерживающей терапии.

17. Способ увеличения медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе пациентов с MDS, включающий

введение группе субъектов эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее увеличение медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе субъектов с MDS,

при этом введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает медиану общей выживаемости и/или медиану безлейкозной выживаемости в группе субъектов примерно на 130% - примерно на 400% относительно медианы выживаемости или медианы безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых при лечении только гипометилирующим агентом.

18. Способ увеличения медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе субъектов с MDS, включающий

введение группе субъектов эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее увеличение медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе субъектов с MDS,

при этом введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина группе субъектов обеспечивает медиану общей выживаемости и/или безлейкозной выживаемости в группе субъектов, составляющую по меньшей мере примерно 28, 30, 32 или 34 месяца.

19. Способ лечения MDS низкого риска у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее лечение MDS низкого риска,

при этом введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта примерно на 130% - примерно на 400% относительно выживаемости или безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых при лечении только гипометилирующим агентом.

20. Способ по п. 19, в котором возраст субъекта составляет по меньшей мере 75 лет.

21. Способ по п. 19 или п. 20, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят каждое в виде твердой пероральной дозированной формы.

22. Способ по п. 21, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят вместе в комбинированной твердой пероральной дозированной форме.

23. Способ по любому из пп. 19-22, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят на 1-5-й дни 28-дневного цикла.

24. Способ по любому из пп. 19-23, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят во множестве 28-дневных циклов.

25. Способ по любому из пп. 19-24, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина присутствует в твердой пероральной дозированной форме, которая содержит 100 мг цедазуридина, 35 мг децитабина и по

меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

26. Способ по любому из пп. 19-25, в котором введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина обеспечивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта в течение по меньшей мере примерно 28, 30, 32 или 34 месяцев.

27. Способ лечения MDS низкого риска у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее лечение MDS низкого риска,

при этом введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина обеспечивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта в течение по меньшей мере примерно 28, 30, 32 или 34 месяцев.

28. Способ по п. 27, в котором возраст субъекта составляет по меньшей мере 75 лет.

29. Способ по п. 27 или п. 28, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят каждое в виде твердой пероральной дозированной формы.

30. Способ по п. 29, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят вместе в комбинированной твердой пероральной дозированной форме.

31. Способ по любому из пп. 27-30, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят на 1-5-й дни 28-дневного цикла.

32. Способ по любому из пп. 27-31, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят во множестве 28-дневных циклов.

33. Способ по любому из пп. 27-32, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина присутствует в твердой пероральной дозированной форме, которая содержит 100 мг цедазуридина, 35 мг децитабина и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

34. Способ лечения MDS низкого риска у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее лечение MDS низкого риска,

при этом введение эффективного количества цедазуридина и эффективного

количества децитабина увеличивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта примерно на 200% - примерно на 400% относительно выживаемости или безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых только за счет обеспечения наилучшей поддерживающей терапии.

35. Способ увеличения медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе пациентов с MDS низкого риска, включающий

введение группе субъектов эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее увеличение медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе субъектов с MDS низкого риска,

при этом введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает медиану общей выживаемости и/или медиану безлейкозной выживаемости в группе субъектов примерно на 130% - примерно на 400% относительно медианы общей выживаемости или медианы безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых при лечении только гипометилирующим агентом.

36. Способ увеличения медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе субъектов с MDS низкого риска, включающий

введение группе субъектов эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающего увеличение медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе субъектов с MDS низкого риска,

при этом введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина группе субъектов обеспечивает в группе субъектов медиану общей выживаемости и/или медиану безлейкозной выживаемости, составляющую по меньшей мере примерно 28, 30, 32 или 34 месяца.

37. Способ лечения хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее лечение CMML,

при этом введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта примерно на 130% - примерно на 400% относительно выживаемости или безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых при лечении только гипометилирующим агентом.

38. Способ по п. 37, в котором возраст субъекта составляет по меньшей мере 75

лет.

39. Способ по п. 37 или 38, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят каждое в виде твердой пероральной дозированной формы.

40. Способ по п. 39, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят вместе в комбинированной твердой пероральной дозированной форме.

41. Способ по любому из пп. 37-40, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят на 1-5-й дни 28-дневного цикла.

42. Способ по любому из пп. 37-41, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят во множестве 28-дневных циклов.

43. Способ по любому из пп. 37-42, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина присутствует в твердой пероральной дозированной форме, которая содержит 100 мг цедазуридина, 35 мг децитабина и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

44. Способ по любому из пп. 37-43, в котором введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина обеспечивает у субъекта выживаемость и/или безлейкозную выживаемость в течение по меньшей мере примерно 28, 30, 32 или 34 месяцев.

45. Способ лечения СММЛ у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее лечение СММЛ,

при этом введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина обеспечивает у субъекта выживаемость и/или безлейкозную выживаемость в течение по меньшей мере примерно 28, 30, 32 или 34 месяцев.

46. Способ по п. 45, в котором возраст субъекта составляет по меньшей мере 75 лет.

47. Способ по п. 45 или п. 46, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят каждое в виде твердой пероральной дозированной формы.

48. Способ по п. 47, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят вместе в комбинированной твердой

пероральной дозированной форме.

49. Способ по любому из пп. 45-48, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят на 1-5-й дни 28-дневного цикла.

50. Способ по любому из пп. 45-49, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят во множестве 28-дневных циклов.

51. Способ по любому из пп. 45-50, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина присутствует в твердой пероральной дозированной форме, которая содержит 100 мг цедазуридина, 35 мг децитабина и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

52. Способ лечения СММЛ у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее лечение СММЛ,

при этом введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта примерно на 200% - примерно на 375% относительно выживаемости или безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых только за счет обеспечения наилучшей поддерживающей помощи.

53. Способ увеличения медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе пациентов с СММЛ, включающий

введение группе субъектов эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее увеличение медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе субъектов с СММЛ,

при этом введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает медиану общей выживаемости и/или медиану безлейкозной выживаемости в группе субъектов примерно на 130% - примерно на 400% относительно медианы общей выживаемости или медианы безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых при лечении только гипометилирующим агентом.

54. Способ увеличения медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе пациентов с СММЛ, включающий

введение группе субъектов эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее увеличение медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе субъектов с СММЛ,

при этом введение эффективного количества цедазуридина и эффективного

количества децитабина группе субъектов обеспечивает в группе субъектов медиану общей выживаемости и/или медиану безлейкозной выживаемости, составляющую по меньшей мере примерно 28, 30, 32 или 34 месяца.

55. Способ лечения MDS или CMML у субъекта, нуждающегося в этом, имеющего мутацию TP53, включающий

введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее лечение MDS или CMML,

при этом введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта примерно на 130% - примерно на 400% относительно выживаемости или безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых при лечении только гипометилирующим агентом.

56. Способ по п. 55, в котором возраст субъекта составляет по меньшей мере 75 лет.

57. Способ по п. 55 или п. 56, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят каждое в виде твердой пероральной дозированной формы.

58. Способ по п. 57, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят вместе в комбинированной твердой пероральной дозированной форме.

59. Способ по любому из пп. 55-58, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят на 1-5-й дни 28-дневного цикла.

60. Способ по любому из пп. 55-59, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят во множестве 28-дневных циклов.

61. Способ по любому из пп. 55-60, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина присутствует в твердой пероральной дозированной форме, которая содержит 100 мг цедазуридина, 35 мг децитабина и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

62. Способ по любому из пп. 55-61, в котором введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина обеспечивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта с моноаллельной мутацией TP53 в течение по меньшей мере примерно 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 или 36 месяцев или выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта с биаллельной мутацией TP53

в течение по меньшей мере примерно 10, 12, 14, 16, 18 или 20 месяцев.

63. Способ лечения MDS или CMML у субъекта, имеющего мутацию *TP53*, нуждающегося в этом, включающий

введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее лечение MDS или CMML,

при этом введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина обеспечивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта с моноаллельной мутацией *TP53* в течение по меньшей мере примерно 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 или 36 месяцев или выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта с биаллельной мутацией *TP53* в течение по меньшей мере примерно 10, 12, 14, 16, 18 или 20 месяцев.

64. Способ по п. 63, в котором возраст субъекта составляет по меньшей мере 75 лет.

65. Способ по п. 63 или п. 64, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят каждое в виде твердой пероральной дозированной формы.

66. Способ по п. 65, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят вместе в комбинированной твердой пероральной дозированной форме.

67. Способ по любому из пп. 63-66, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят на 1-5-й дни 28-дневного цикла.

68. Способ по любому из пп. 63-67, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят во множестве 28-дневных циклов.

69. Способ по любому из пп. 63-68, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина присутствует в твердой пероральной дозированной форме, которая содержит 100 мг цедазуридина, 35 мг децитабина и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

70. Способ лечения MDS или CMML у субъекта, имеющего мутацию *TP53*, нуждающегося в этом, включающий

введение субъекту эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее лечение MDS или CMML,

при этом введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость

субъекта примерно на 200% - примерно на 400% относительно выживаемости или безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых только за счет обеспечения наилучшей поддерживающей терапии.

71. Способ увеличения медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе субъектов с MDS или CMML, имеющих мутацию *TP53*, включающий

введение группе субъектов эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее увеличение медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе субъектов с MDS или CMML,

при этом введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина увеличивает медиану общей выживаемости и/или медиану безлейкозной выживаемости в группе субъектов примерно на 130% - примерно на 400% относительно медианы выживаемости или медианы безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых при лечении только гипометилирующим агентом.

72. Способ увеличения медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе субъектов с MDS или CMML, имеющих мутацию *TP53*, включающий

введение группе субъектов эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина, обеспечивающее увеличение медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе субъектов с MDS или CMML,

при этом введение эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина группе субъектов обеспечивает медиану общей выживаемости и/или медиану безлейкозной выживаемости, составляющую по меньшей мере примерно 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 или 36 месяцев, в группе субъектов с моноаллельной мутацией *TP53* или составляющую по меньшей мере примерно 10, 12, 14, 16, 18 или 20 месяцев в группе субъектов с биаллельной мутацией *TP53*.

73. Применение композиции, содержащей эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина, при приготовлении лекарственного средства для лечения миелодиспластических синдромов (MDS), при необходимости MDS низкого риска, у субъекта, нуждающегося в этом,

при этом эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина увеличивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта примерно на 130% - примерно на 400% относительно выживаемости или безлейкозной

выживаемости, соответственно, получаемых при лечении только гипометилирующим агентом.

74. Применение композиции, содержащей эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина, при приготовлении лекарственного средства для лечения миелодиспластических синдромов (MDS), при необходимости MDS низкого риска, у субъекта, нуждающегося в этом,

при этом эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина обеспечивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта в течение по меньшей мере примерно 28, 30, 32 или 34 месяцев.

75. Применение композиции, содержащей эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина, при приготовлении лекарственного средства для лечения миелодиспластических синдромов (MDS), при необходимости MDS низкого риска, у субъекта, нуждающегося в этом,

при этом эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина увеличивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта примерно на 200% - примерно на 400% относительно выживаемости или безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых только за счет обеспечения наилучшей поддерживающей терапии.

76. Применение композиции, содержащей эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина, при приготовлении лекарственного средства для увеличения медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе субъектов с MDS,

при этом эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина увеличивает медиану общей выживаемости и/или медиану безлейкозной выживаемости в группе субъектов примерно на 130% - примерно на 400% относительно медианы выживаемости или медианы безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых при лечении только гипометилирующим агентом.

77. Применение композиции, содержащей эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина, при приготовлении лекарственного средства для увеличения медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе субъектов с MDS,

при этом эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина обеспечивает в группе субъектов с MDS медиану общей выживаемости и/или безлейкозной выживаемости, составляющую по меньшей мере примерно 28, 30, 32 или 34 месяца.

78. Применение композиции, содержащей эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина, при приготовлении лекарственного средства для лечения хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML) у субъекта, нуждающегося в этом,

при этом эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина увеличивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта примерно на 130% - примерно на 400% относительно выживаемости или безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых при лечении только гипометилирующим агентом.

79. Применение композиции, содержащей эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина, при приготовлении лекарственного средства для лечения хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML) у субъекта, нуждающегося в этом,

при этом эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина для субъекта обеспечивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта в течение по меньшей мере примерно 28, 30, 32 или 34 месяцев.

80. Применение композиции, содержащей эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина, при приготовлении лекарственного средства для лечения хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML) у субъекта, нуждающегося в этом,

при этом эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина увеличивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта примерно на 200% - примерно на 375% относительно выживаемости или безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых только за счет обеспечения наилучшей поддерживающей терапии.

81. Применение композиции, содержащей эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина, при приготовлении лекарственного средства, увеличивающего медиану общей выживаемости и/или медиану безлейкозной выживаемости в группе субъектов с CMML,

при этом эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина увеличивает медиану общей выживаемости и/или медиану безлейкозной выживаемости в группе субъектов примерно на 130% - примерно на 400% относительно медианы общей выживаемости или медианы безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых при лечении только гипометилирующим агентом.

82. Применение композиции, содержащей эффективное количество цедазуридина и

эффективное количество децитабина, при приготовлении лекарственного средства, увеличивающего медиану общей выживаемости и/или медиану безлейкозной выживаемости в группе субъектов с CMML,

при этом эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина обеспечивает в группе субъектов медиану общей выживаемости и/или медиану безлейкозной выживаемости, составляющую по меньшей мере примерно 28, 30, 32 или 34 месяца.

83. Применение композиции, содержащей эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина, при приготовлении лекарственного средства для лечения MDS или CMML у субъекта, имеющего мутацию *TP53*, нуждающегося в этом,

при этом эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина увеличивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта примерно на 130% - примерно на 400% относительно выживаемости или безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых при лечении только гипометилирующим агентом.

84. Применение композиции, содержащей эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина, при приготовлении лекарственного средства для лечения MDS или CMML у субъекта, имеющего мутацию *TP53*, нуждающегося в этом,

при этом эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина обеспечивают выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта с моноаллельной мутацией *TP53* в течение по меньшей мере примерно 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 или 36 месяцев или выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта с биаллельной мутацией *TP53* в течение по меньшей мере примерно 10, 12, 14, 16, 18 или 20 месяцев.

85. Применение композиции, содержащей эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина, при приготовлении лекарственного средства для лечения MDS или CMML у субъекта, имеющего мутацию *TP53*, нуждающегося в этом,

при этом эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина увеличивает выживаемость и/или безлейкозную выживаемость субъекта примерно на 200% - примерно на 400% относительно выживаемости или безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых только за счет обеспечения наилучшей поддерживающей терапии.

86. Применение композиции, содержащей эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина, при приготовлении лекарственного средства для увеличения медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в

группе субъектов с MDS или CMML, имеющих мутацию *TP53*,

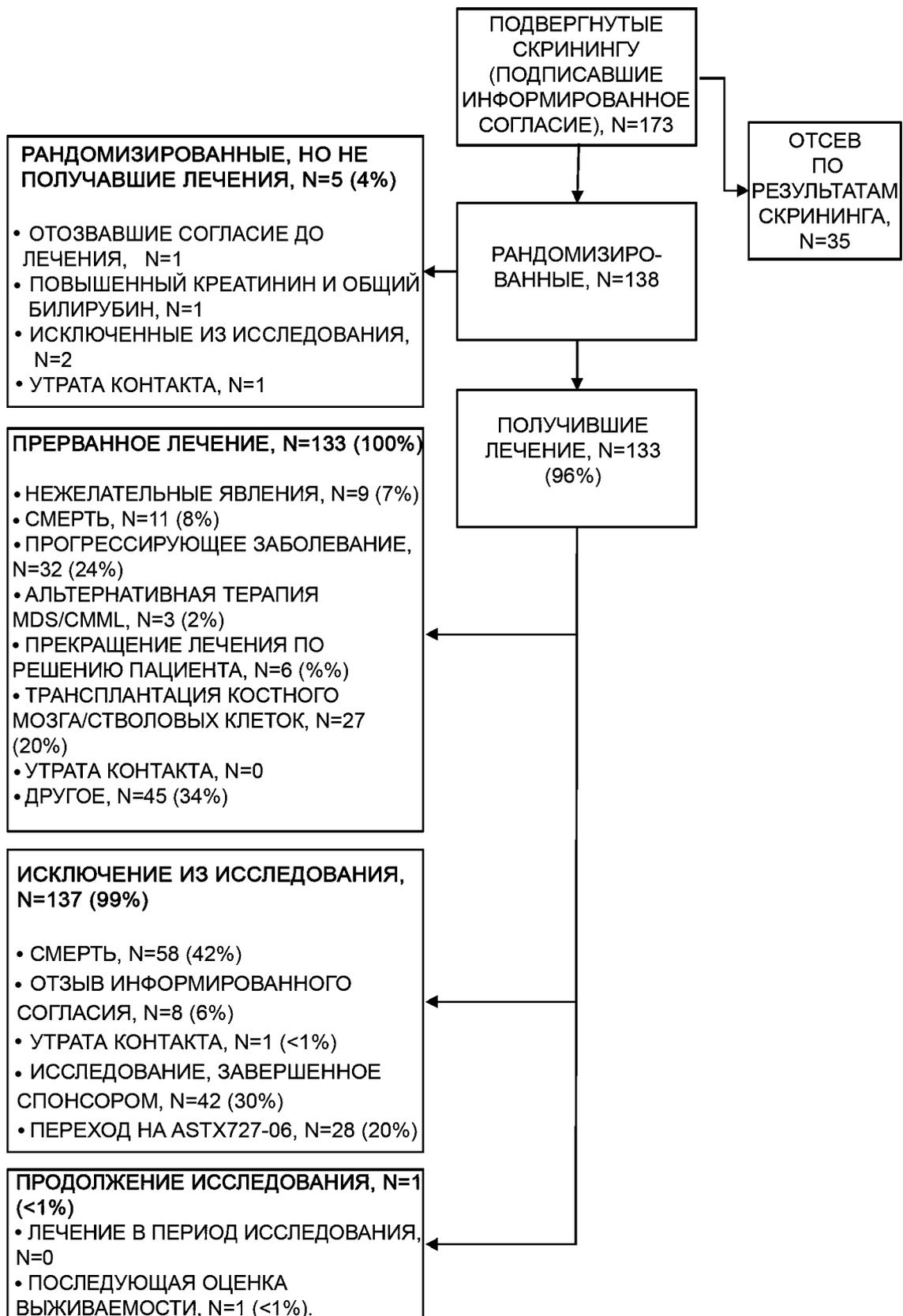
при этом эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина увеличивает медиану общей выживаемости и/или медиану безлейкозной выживаемости в группе субъектов примерно на 130% - примерно на 400% относительно медианы выживаемости или медианы безлейкозной выживаемости, соответственно, получаемых при лечении только гипометилирующим агентом.

87. Применение композиции, содержащей эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина, при приготовлении лекарственного средства для увеличения медианы общей выживаемости и/или медианы безлейкозной выживаемости в группе субъектов с MDS или CMML, имеющих мутацию *TP53*,

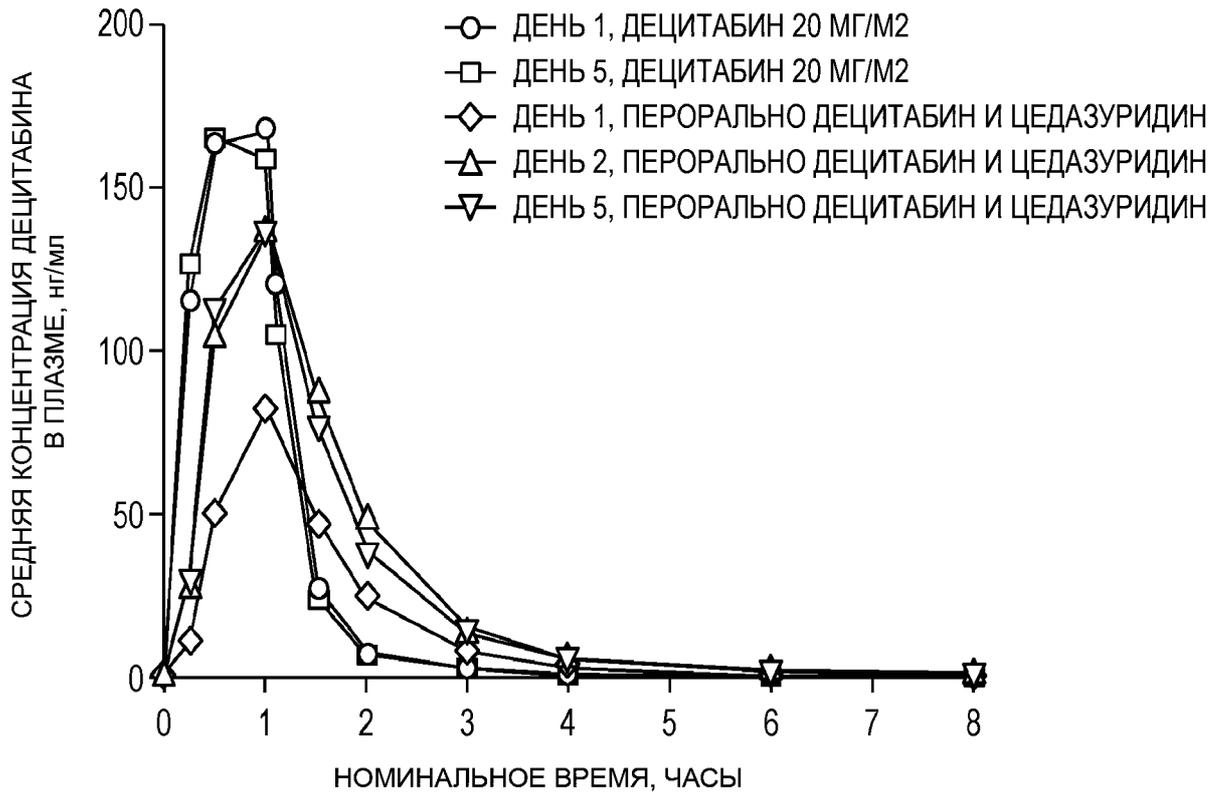
при этом эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина обеспечивает медиану общей выживаемости и/или безлейкозной выживаемости, составляющую по меньшей мере примерно 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 или 36 месяцев в группе субъектов с моноаллельной мутацией *TP53* или составляющую по меньшей мере примерно 10, 12, 14, 16, 18 или 20 месяцев в группе субъектов с биаллельной мутацией *TP53*.

88. Набор, содержащий одну или несколько доз (например, 1, 2, 3, 4 или 5) эффективного количества цедазуридина (например, 100 мг) и одну или несколько доз (например, 1, 2, 3, 4 или 5) эффективного количества децитабина (например, 35 мг) для применения в способах по любому из пп. 1-72.

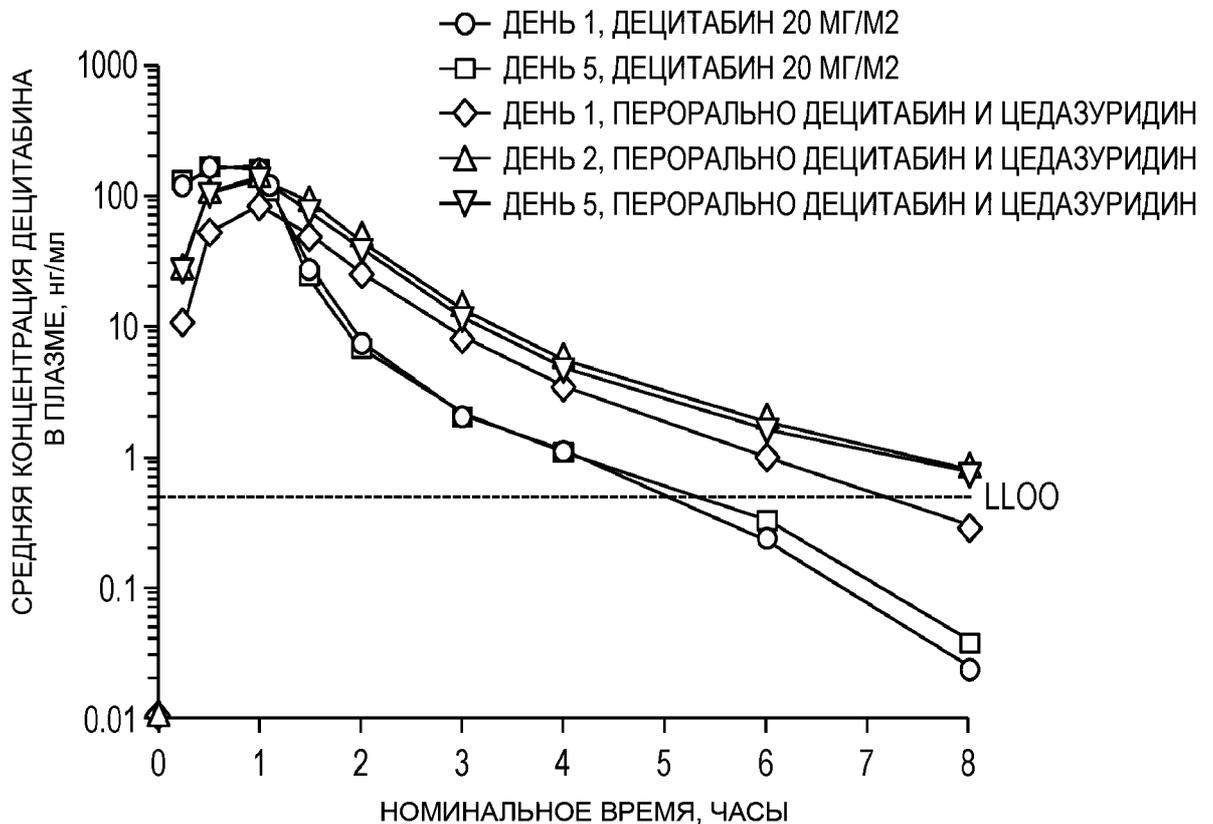
89. Комбинация, включающая одну или несколько доз (например, 1, 2, 3, 4 или 5) эффективного количества цедазуридина (например, 100 мг) и одну или несколько доз (например, 1, 2, 3, 4 или 5) эффективного количества децитабина (например, 35 мг) для применения в способах по любому из пп. 1-72.



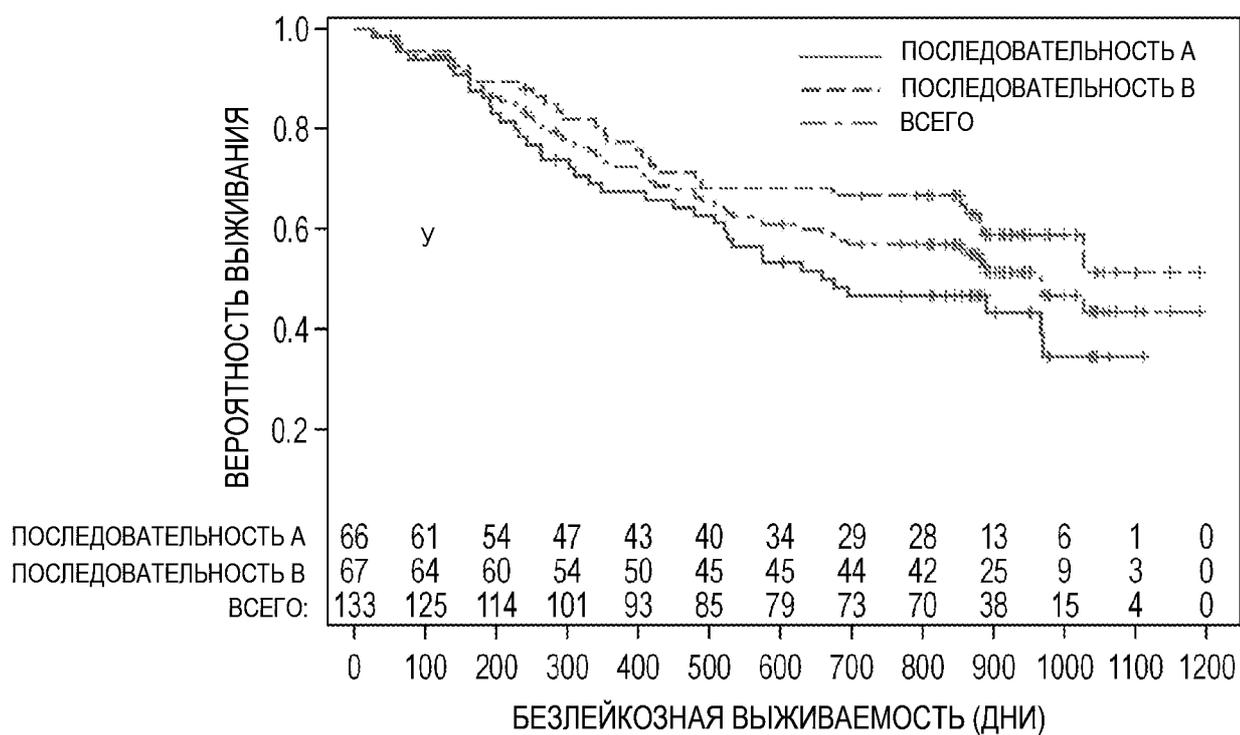
Фиг. 1



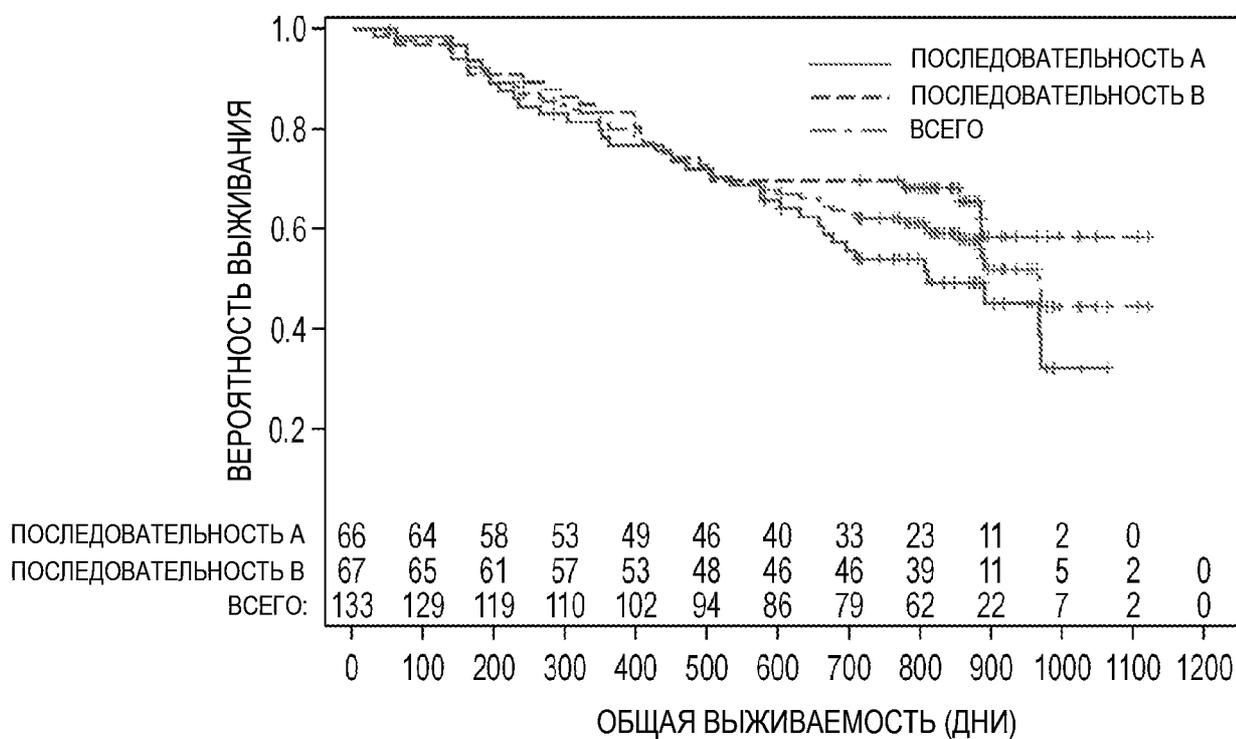
Фиг. 2А



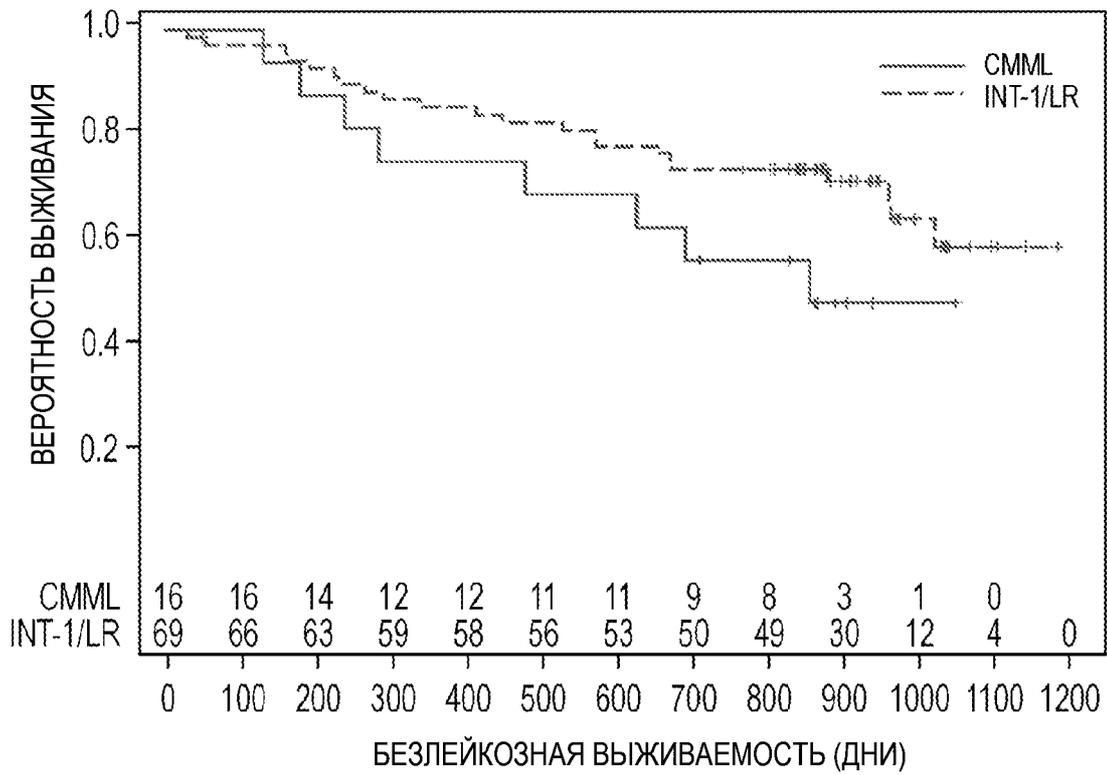
Фиг. 2В



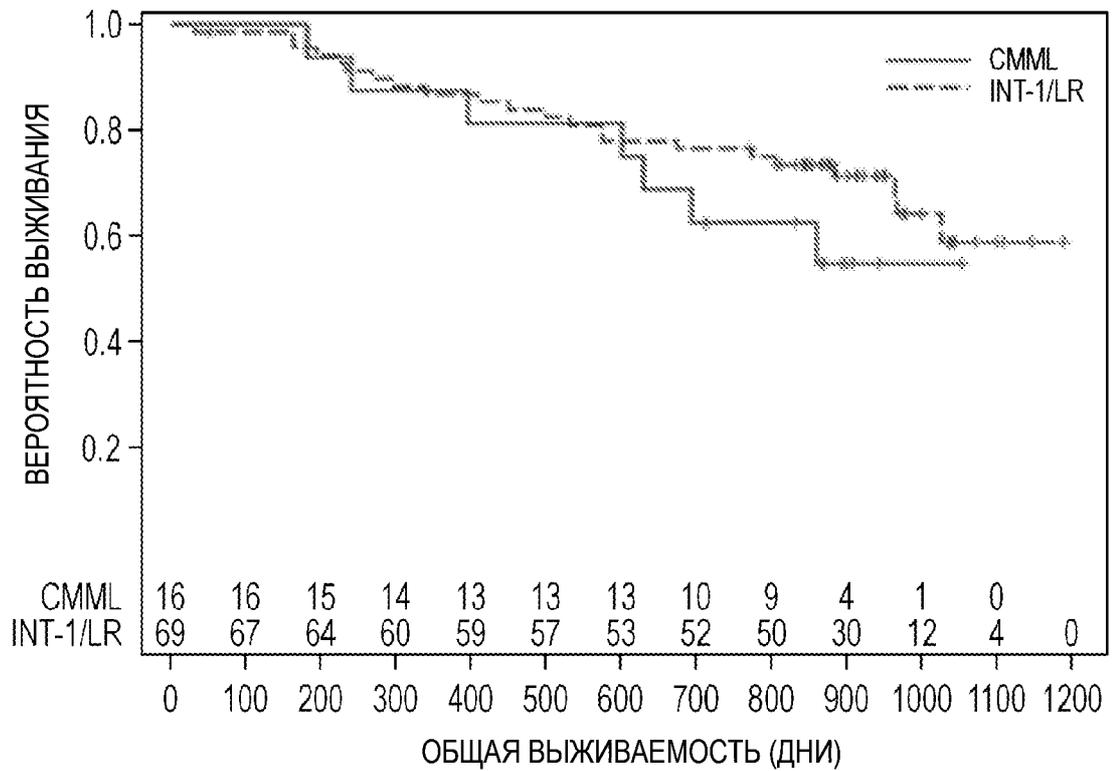
Фиг. 3



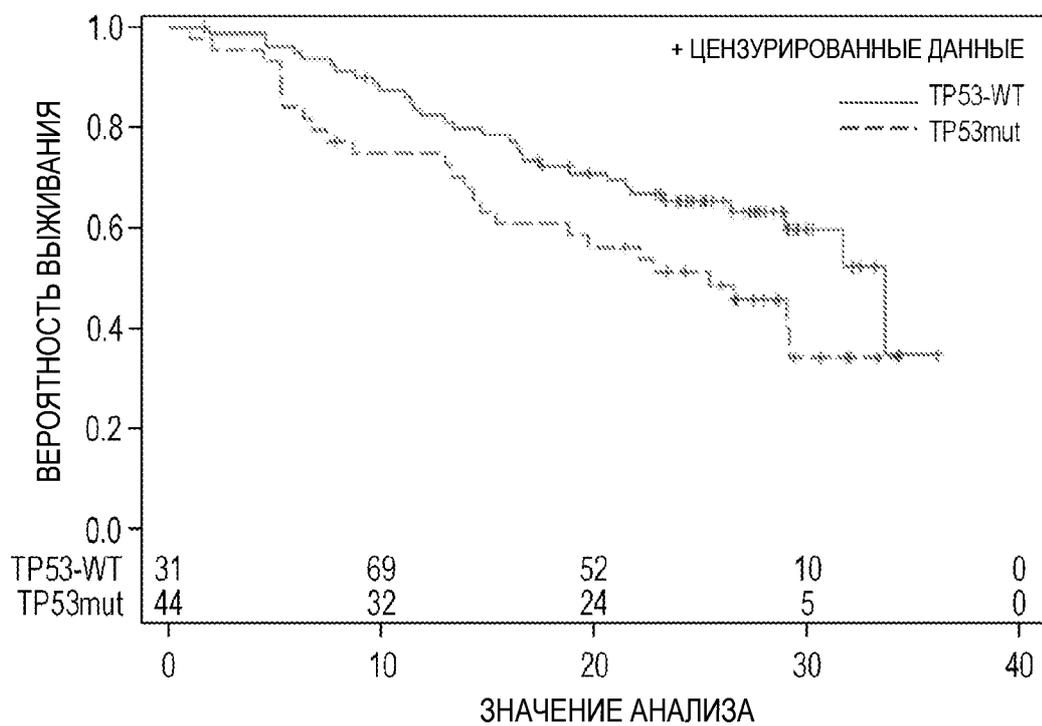
Фиг. 4



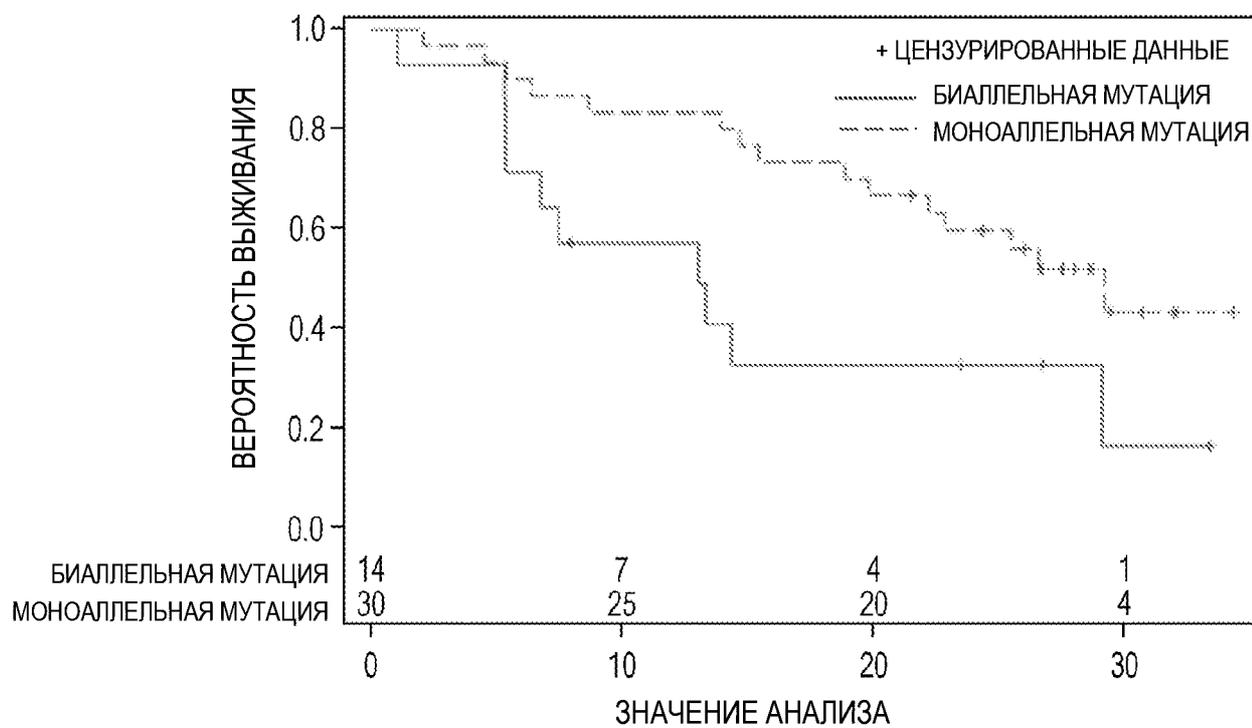
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8