

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037151**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.02.11

(51) Int. Cl. *A61K 47/48* (2006.01)

(21) Номер заявки
201790991

(22) Дата подачи заявки
2015.11.06

(54) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЕГИЛИРОВАННОГО ИНТЕРФЕРОНА**

(31) **14192114.8**

(56) **US-A-5738846**

(32) **2014.11.06**

US-A-5382657

(33) **EP**

US-A1-20120310140

(43) **2017.11.30**

US-A1-20090035273

(86) **PCT/US2015/059410**

(87) **WO 2016/073825 2016.05.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ФАРМАЭССЕНТИЯ КОРПОРЕЙШН
(TW)**

(72) Изобретатель:

**Кладе Кристоф, Загрийчук Олег (AT),
Линь Ко-Чун (US)**

(74) Представитель:

Агуреев А.П., Фелицына С.Б. (RU)

(57) В изобретении представлен пегилированный интерферон типа I для применения в лечении инфекционного заболевания, рака или миелопролиферативного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, в котором субъекту вводят пегилированный интерферон типа I в дозе от 50 до 540 мкг с регулярным интервалом в течение периода лечения, интервалом, равным от 3 до 8 недель.

037151

B1

037151

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Пегилированный интерферон типа I для применения в лечении инфекционного заболевания, рака или миелопролиферативного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, в котором субъекту вводят пегилированный интерферон типа I в дозе от 50 до 540 мкг с регулярным интервалом в течение периода лечения, интервалом, равным от 3 до 8 недель.

Предшествующий уровень техники

Интерфероны (IFN) представляют собой белки, синтезируемые и высвобождаемые клетками-хозяевами в ответ на присутствие таких патогенов, как вирусы, бактерии, паразиты или опухолевые клетки. В типичном сценарии инфицированные вирусом клетки будут высвобождать интерфероны, вызывая усиление антивирусной защиты соседними клетками.

IFN принадлежат к большому классу гликопротеинов, известных как цитокины. Интерфероны были так названы за их способность "вмешиваться" в вирусную репликацию, защищая клетки от вирусной инфекции. Более двадцати различных генов и белков IFN были идентифицированы у животных, включая людей. Как правило, их разделяют на три класса: IFN типа I, IFN типа II и IFN типа III. IFN всех трех классов важны для борьбы с вирусными инфекциями и для регуляции иммунной системы.

Были разработаны рекомбинантные IFN, и они коммерчески доступны.

Благодаря их разнообразным биологическим активностям, было предложено использовать IFN для лечения ряда состояний, таких как инфекционные заболевания и раки. Однако применение IFN в целом было ограничено рядом недостатков, включая иммуногенность, которая могла приводить к образованию нейтрализующих антител, потере клинического ответа и к короткому периоду полураспада, а это означает, что для поддержания терапевтически эффективных концентраций белка был необходим частый прием доз.

Эти проблемы были частично решены путем конъюгирования IFN с полимерами, такими как полиэтиленгликоль. Несколько различных типов IFN в настоящее время утверждены для применения у людей, включая пегилированный интерферон-альфа-2b ("Pegintron") и пегилированный интерферон-альфа-2a ("Pegasys"). Данные пегилированные лекарственные средства вводят один раз в неделю, а не два или три раза в неделю, как это было необходимо для обычного интерферона-альфа. При применении вместе с противовирусным лекарственным средством рибавирином пегилированный интерферон эффективен при лечении гепатита С.

Однако, несмотря на то, что конъюгаты интерферон-полимер клинически полезны, они также имеют ряд неблагоприятных побочных эффектов, таких как гриппоподобные симптомы, повышение температуры тела, плохое самочувствие, усталость, головная боль, мышечная боль, судороги, головокружение, истончение волос и депрессия. Также в месте инъекции часто наблюдают покраснение, боль и уплотнение.

Когда требуется длительное лечение, побочные эффекты представляют собой особенно важные факторы. Снижение частоты введения и общего суммарного введенного количества может уменьшить побочные эффекты и повысить переносимость. Однако предыдущие подобные попытки не показали какой-либо удовлетворительной терапевтической эффективности.

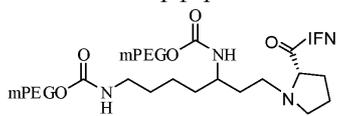
Сущность изобретения

В одном из аспектов, описанном в настоящем документе, обеспечен способ лечения инфекционного заболевания, рака или миелопролиферативного заболевания у субъекта, способ, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту от 50 до 540 мкг дозы пегилированного интерферона типа I с регулярным интервалом, равным от 2- до 4-х недель, в течение периода лечения (т.е. 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель).

В одном из воплощений миелопролиферативные заболевания представляют собой миелофиброз, истинную полицитемию или идиопатическую тромбоцитемию.

В одном из аспектов, охваченных в настоящем документе, обеспечен способ лечения миелопролиферативного заболевания у субъекта, способ включающий введение нуждающемуся в этом субъекту от 50 до 540 мкг дозы пегилированного интерферона типа I на первом регулярном интервале в течение первого периода лечения, первый интервал продолжительностью от 1 до 4 недель и введение субъекту от 50 до 540 мкг дозы пегилированного интерферона типа I на втором регулярном интервале в течение второго периода лечения, второй интервал продолжительностью от 3 до 8 недель.

В одном из воплощений пегилированный интерферон типа I представляет собой структуру



в которой mPEG имеет молекулярную массу, равную 20 кДа, и IFN представляет собой интерферон-α2b.

Общее количество пегилированного интерферона типа I, вводимого субъекту на определенный период в течение второго периода лечения, было ниже, чем общее количество, вводимое на определенный период в течение первого периода лечения.

В воплощении первый период лечения продолжается до тех пор, пока субъект проявляет (i) норма-

лизацию по меньшей мере одного гематологического параметра и/или (ii) по меньшей мере 50%-ное снижение аллельной нагрузки JAK2V617F.

В одном из конкретных воплощений первый интервал равен от 1 до 2 недель и второй интервал равен 4 неделям.

Также в настоящем документе описан пегилированный интерферон типа I для применения в лечении инфекционного заболевания, рака или миелопролиферативного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, в котором от 50 до 540 мкг дозы пегилированного интерферона типа I вводят субъекту с регулярным интервалом в течение периода лечения, интервалом, равным от 3 до 8 недель.

Подробные изложения одного или нескольких воплощений приведены на прилагаемых чертежах и в приведенном ниже описании. Другие признаки, задачи и преимущества воплощений будут очевидны из описания и чертежей и из формулы изобретения.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой гистограмму, показывающую поддержание любого гематологического ответа до и после переключения на 4-недельную схему приема лекарственного средства.

Фиг. 2 представляет собой гистограмму, показывающую поддержание любого молекулярного ответа до и после переключения на 4-недельную схему приема лекарственного средства.

Осуществление изобретения

Данные, описанные ниже, показали, что введение пегилированного интерферона типа I с большими интервалами неожиданно может обеспечить эффективные и даже повышенные ответы у субъектов по сравнению с режимом введения один раз в неделю или один раз в две недели. Снижение частоты инъекций также явно и значительно улучшает переносимость и снижает побочные эффекты. Кроме того, результаты показали, что непрерывное введение низких доз пегилированного интерферона представляет собой важную переменную для индукции молекулярных ответов. Кроме того, было показано, что эффекты долгосрочного применения пегилированного интерферона типа I в низких дозах плеiotропны, например вызывают индукцию иммунного надзора.

Соответственно в настоящем документе описаны способы, которые включают введение пегилированного интерферона типа I с регулярным интервалом для лечения нуждающегося в этом субъекта (например, субъекта с инфекционным заболеванием, раком или миелопролиферативным заболеванием).

Пегилированный интерферон типа I, вводимый с регулярными интервалами, выбирают из группы, состоящей из интерферона- α , интерферона- β , интерферона- ω , интерферона- λ и интерферона- τ . Более конкретно, он представляет собой интерферон- $\alpha 2b$ или 2a.

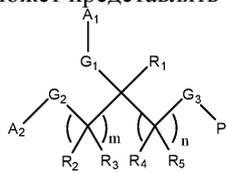
В предпочтительном воплощении пегилированный интерферон- $\alpha 2b$ вводят в течение периода лечения.

Лиофилизированные композиции, содержащие пег-интерферон- $\alpha 2b$, безводный двухосновной фосфат натрия, дигидрат одноосновного фосфата натрия, сахарозу и полисорбат 80, поставляются на рынок компанией Schering Corporation, Kenilworth, NJ в виде флаконов PEGIntron® и PEG-Intron® Redipen (смотри, PEG-Intron® Product Information, Rev. 2/05). Redipen® представляет собой двухкамерный стеклянный картридж, содержащий лиофилизированный PEGIntron в одной камере и стерильную воду для инъекций в другой камере. Производитель рекомендует хранение при комнатной температуре для флаконов PEG-Intron® (т.е. 25°C) и хранение при пониженной температуре для картриджей PEG-Intron Redipen (т.е. от 2 до 8°C).

Пегилированный интерферон- $\alpha 2b$, изготовленный из белков человека, доступен, например, под торговым названием Pegasys®.

В одном из воплощений монопегилированный, пролин-замещенный интерферон- $\alpha 2b$ вводят через регулярные промежутки времени.

Пегилированный интерферон типа I может представлять собой конъюгат формулы I

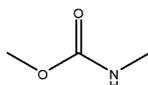


формула I

в которой каждый из R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅, независимо, представляет собой H, C₁₋₅-алкил, C₂₋₅-алкенил, C₂₋₅-алкинил, арил, гетероарил, C₃₋₈-циклоалкил или C₃₋₈-гетероциклоалкил; каждый из A₁ и A₂, независимо, представляет собой фрагмент полимера; каждый из G₁, G₂, и G₃, независимо, представляет собой связь или связывающую функциональную группу; P представляет собой фрагмент интерферона- α ; m равен 0 или целому числу из 1-10 и n представляет собой целое число из 1-10.

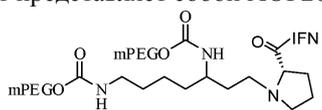
Ссылаясь на приведенную выше формулу, конъюгат может иметь одну или несколько из следующих характеристик: G₃ представляет собой связь и P представляет собой фрагмент интерферона- α , в котором аминогруппа на N-конце присоединена к G₃; A₁ и A₂ представляют собой группировки полиалки-

лен оксида, с молекулярной массой, равной 2-100 кДа (предпочтительно 10-30 кДа), каждый из G_1 и G_2 представляет собой



(в которой О присоединен к A_1 или A_2 и NH присоединен к атому углерода, как показано в формуле I) или каждый из G_1 и G_2 представляет собой мочевины, сульфонамид или амид, (в которой N присоединен к атому углерода, как показано в формуле I); m равен 4, n равен 2 и каждый из R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , и R_5 представляет собой H; и группировка интерферона- α представляет собой модифицированную группировку интерферона- α , содержащую 1-4 дополнительных аминокислотных остатка.

В одном из воплощений конъюгат представляет собой AOP2014/P1101, который имеет формулу



в которой mPEG имеет молекулярную массу, равную 20 кДа, и IFN представляет собой интерферон- $\alpha 2b$ (например, человеческий интерферон- $\alpha 2b$).

Конъюгат формулы I подробно описан в WO2009/023826A1. В особенности, WO2009/023826A1 раскрывает способ изготовления AOP2014/P1101.

В любом из способов и применений, описанных в настоящем документе, пегилированный интерферон типа I может быть введен любыми способами, известными в данной области техники, например через подкожный или внутривенный путь введения. Пегилированный интерферон типа I может находиться в составе композиции для инъекции.

В одном из аспектов пегилированный интерферон типа I вводят нуждающемуся в этом субъекту в течение некоторого периода времени (т.е. периода лечения) в дозе, равной от 50 до 540 мкг в течение периода лечения, который равен по меньшей мере 3 неделям, например по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более неделям. Например, доза может быть введена каждые 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель. Интервал, который определяется в днях или месяцах, также рассматривается. Регулярный интервал, равный от 21 до 56 дней (например, 21, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 35, 42, 49 и 56 дней), один месяц или два месяца может быть применен в способе.

Термин "доза" относится к количеству соединения, вводимого субъекту в одно время.

Термин "интервал" относится к промежутку времени между введением двух последовательных доз.

Период лечения может равняться по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более месяцам.

В одном из воплощений период лечения равен 2, 3 или более годам.

Доза, вводимая во время периода лечения, варьирует от 50 до 540 мкг. Доза может быть равна 50, вплоть до 55, конкретно, вплоть до 60, конкретно, вплоть до 65, конкретно, вплоть до 75, конкретно, вплоть до 80, конкретно, вплоть до 85, конкретно, вплоть до 90, конкретно, вплоть до 95, конкретно, вплоть до 100, конкретно, вплоть до 105, конкретно, вплоть до 110, конкретно, вплоть до 115, конкретно, вплоть до 120, конкретно, вплоть до 125, конкретно, вплоть до 130, конкретно, вплоть до 135, конкретно, вплоть до 140, конкретно, вплоть до 145, конкретно, вплоть до 150, конкретно, вплоть до 155, конкретно, вплоть до 160, конкретно, вплоть до 165, конкретно, вплоть до 170, конкретно, вплоть до 175, конкретно, вплоть до 180, конкретно, вплоть до 185, конкретно, вплоть до 190, конкретно, вплоть до 195, конкретно, вплоть до 200, конкретно, вплоть до 205, конкретно, вплоть до 210, конкретно, вплоть до 215, конкретно, вплоть до 225, конкретно, вплоть до 230, конкретно, вплоть до 235, конкретно, вплоть до 240, конкретно, вплоть до 245, конкретно, вплоть до 250, конкретно, вплоть до 255, конкретно, вплоть до 260, конкретно, вплоть до 265, конкретно, вплоть до 270, конкретно, вплоть до 275, конкретно, вплоть до 280, конкретно, вплоть до 285, конкретно, вплоть до 290, конкретно, вплоть до 295, конкретно, вплоть до 300, конкретно, вплоть до 305, конкретно, вплоть до 310, конкретно, вплоть до 315, конкретно, вплоть до 320, конкретно, вплоть до 325, конкретно, вплоть до 330, конкретно, вплоть до 335, конкретно, вплоть до 340, конкретно, вплоть до 345, конкретно, вплоть до 350, конкретно, вплоть до 400, конкретно, вплоть до 450, конкретно, вплоть до 500 или вплоть до 540 мкг.

В альтернативном воплощении, доза вводимого во время периода лечения равна от 50 до 500 мкг, конкретно, от 50 до 100 мкг, альтернативно, от 100 до 150 мкг, альтернативно, от 150 до 200 мкг, альтернативно, от 200 до 250 мкг, альтернативно, от 250 до 300 мкг, альтернативно, от 300 до 350 мкг, альтернативно, от 350 до 400 мкг, альтернативно, от 400 до 450 мкг, альтернативно, от 450 до 500 мкг или от 500 до 540 мкг.

В течение любого периода лечения пегилированный интерферон типа I могут вводить в постоянной дозе, что означает, что дозу вводят каждый раз или вводят только минимально отличающиеся дозы (например, изменение дозы или отклонение от дозы было менее чем 10%, конкретно, менее чем 5%, конкретно, менее чем 1%). Альтернативно, различные дозы могут быть введены через регулярные промежутки времени во время периода лечения. Например, интерферон может быть введен в конкретной дозе с регулярным интервалом в течение определенного времени, и затем его могут вводить в другой дозе (вы-

ше или ниже, чем первая доза) в те же регулярные промежутки времени.

Субъект может представлять собой субъекта, который ранее не получал лечения интерфероном, или субъекта, которому предварительно вводили дозу (например, 12,5, 15, 18,75 или 25 мкг) интерферона типа I один раз в неделю или каждые две недели.

Введение пегилированного интерферона типа I с регулярным интервалом может быть применено для лечения миелопролиферативного заболевания (MPD), выбираемого из миелопролиферативных новообразований (MPN), конкретно, из хронической миелоидной лейкемии, BCR-ABL1-положительной, хронической нейтрофильной лейкемии, истинной полицитемии, первичного миелофиброза, идиопатической тромбоцитемии, хронической эозинофильной лейкемии, без дополнительных уточнений, мастоцитоза, миелопролиферативных новообразований, не поддающихся классификации; миелоидных и лимфоидных новообразований, связанных с эозинофилией и нарушениями в PDGFRA, PDGFRB или FGFR1, конкретно, миелоидных и лимфоидных новообразований, связанных с перестройкой PDGFRA, миелоидных новообразований, связанных с перестройкой PDGFRB, миелоидных и лимфоидных новообразований, связанных с нарушениями в FGFR1; миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований (MDS/MPN), конкретно, хронической миеломоноцитарной лейкемии, атипичной хронической миелоидной лейкемии, BCR-ABL1-негативной, ювенильной миеломоноцитарной лейкемии, предположительной формы: рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом; миелодиспластического синдрома (MDS), конкретно, рефрактерной цитопении с однолинейной дисплазией, рефрактерной анемии, рефрактерной нейтропении, рефрактерной тромбоцитопении, рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами, рефрактерной цитопении с мультилинейной дисплазией, рефрактерной анемии с избытком бластов, миелодиспластического синдрома с изолированным del(5q), миелодиспластического синдрома, не поддающегося классификации, детского миелодиспластического синдрома; острой миелоидной лейкемии и родственных новообразований, конкретно, острой миелоидной лейкемии с повторяющимися генетическими аномалиями, AML с t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1, AML с inv(16)(p13,1q22) или t(16;16)(p13,1;q22); CBFB-MYH11, APL с t(15;17)(q22;q12); PML-RARA, AML с t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL, AML с t(6;9)(p23;q34); DEKNUP214, AML с inv(3)(q21q26,2) или t(3;3)(q21;q26,2); RPN1-EV11, AML (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1, острой миелоидной лейкемии с изменениями, связанными с миелодисплазией, связанных с терапией миелоидных новообразований, острой миелоидной лейкемии, без дополнительных уточнений, AML с минимальной дифференциацией, AML без созревания, AML с созреванием, острой миеломоноцитарной лейкемии, острой монобластной/моноцитарной лейкемии, острой эритроидной лейкемии, истинной эритроидной лейкемии, эритролейкемии, эритроидной/миелоидной, острой мегакариобластной лейкемии, острой базофильной лейкемии, острого панмиелоза с миелофиброзом, миелоидной саркомы, миелоидных пролиферации, относящихся к синдрому Дауна, транзиторного аномального миелопоэза, миелоидной лейкемии, связанной с синдромом Дауна, бластных новообразований плазмочитов дендритных клеток; острых лейкозиев неопределенного происхождения, конкретно, острых недифференцированных лейкозиев, острой лейкозиев смешанного фенотипа с t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1, острой лейкозиев смешанного фенотипа с t(v;11q23); перестроенной MLL, острой лейкозиев смешанного фенотипа, В-миелоидной, NOS, острой лейкозиев смешанного фенотипа, Т-миелоидной, NOS, В-лимфобластной лейкозиев/лимфомы, конкретно, В-лимфобластной лейкозиев/лимфомы, NOS, В-лимфобластной лейкозиев/лимфомы с повторяющимися генетическими аномалиями, В-лимфобластной лейкозиев/лимфомы с t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL 1, В-лимфобластной лейкозиев/лимфомы с t(v;11q23); перестроенной MLL, В-лимфобластной лейкозиев/лимфомы с t(12;21)(p13;q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1), В-лимфобластной лейкозиев/лимфомы с гипердиплоидией, В-лимфобластной лейкозиев/лимфомы с гиподиплоидией, В-лимфобластной лейкозиев/лимфомы с t(5;14)(q31;q32) IL3-IGH, В-лимфобластной лейкозиев/лимфомы с t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1.

В одном из воплощений субъект имеет такие миелопролиферативные заболевания, как миелофиброз, истинная полицитемия или идиопатическая тромбоцитемия.

Субъекта, нуждающегося в этом, можно лечить пегилированным интерфероном типа I, применяя одну схему приема в течение некоторого периода времени и затем переходя на другую схему приема.

Более конкретно, от 50 до 540 мкг дозы пегилированного интерферона типа I вводят нуждающемуся в этом субъекту на первом регулярном интервале в течение первого периода лечения, первый интервал равен от 1- до 4-х недель (например, 1, 2, 3 или 4 недели), и, впоследствии, от 50 до 540 мкг дозы пегилированного интерферона типа I вводят субъекту на втором регулярном интервале в течение второго периода лечения, второй интервал равен по меньшей мере 3 недели (например, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель).

Субъектов, которые демонстрируют хороший ответ на схему приема пегилированный интерферон типа I, можно переключить на другой режим, в котором интерферон вводят в меньшей дозе или с большим интервалом или и то, и другое.

В одном из воплощений общее количество пегилированного интерферона типа I, вводимого субъекту на определенный период (например, 1, 2, 4 недели, 1 или 2 месяца) в течение второго периода лечения, было ниже (например, ниже на 20, 30, 40, 45, 50% или более), чем общее количество, вводимое за тот же определенный период в течение первого периода лечения. Например, ежемесячное общее количе-

ство интерферона, вводимого в течение второго периода лечения, может быть ниже (например, на 20, 30, 40, 45, 50% ниже или еще ниже), чем ежемесячное общее количество, вводимое в течение первого периода лечения.

Доза, вводимая в течение первого периода лечения, и доза, вводимая в течение второго периода лечения, может быть одинаковой, но ее вводят с разными интервалами. Альтернативно, доза, вводимая в течение второго периода лечения, может быть ниже, чем доза, вводимая в течение первого периода лечения.

Первый период лечения и второй период лечения могут быть по отдельности равны по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более месяцам (например, 2, 3 или более годам).

Первый период лечения может продолжаться до тех пор, пока субъект демонстрирует хороший ответ на лечение. Хорошо ли отвечает субъект на лечение, может быть определено практикующим специалистом в данной области техники на основании принятых в данной области техники критериев.

В одном из воплощений субъекта переводят на второй режим лечения, если он или она демонстрируют (i) нормализацию по меньшей мере одного гематологического параметра и/или (ii) по меньшей мере 50%-ное снижение аллельной нагрузки JAK2V617F.

Конкретно, дальнейшее снижение аллельной нагрузки JAK2V617F может быть достигнуто благодаря переключению на второй режим лечения, в котором интервал лечения равен от 3 до 8 недель. Более конкретно, указанное снижение аллельной нагрузки JAK2V617F может быть равно 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или вплоть до 99%, конкретно, в рамках периода лечения, равного 1, 2 или более лет.

Гематологический параметр представляет собой "нормализованный" параметр, когда его значение считается достаточным для облегчения связанного с болезнью неблагоприятного события (например, тромбоза или анемии) или для снижения его риска у субъекта. Гематокрит, количество лейкоцитов и количество тромбоцитов представляют собой типичные гематологические параметры. Гематокрит, равный менее чем 45% (без флеботомии в двух предыдущих месяцах), количество тромбоцитов, равное менее чем $400 \times 10^9/\text{л}$, и количество лейкоцитов, равное менее чем $10 \times 10^9/\text{л}$, каждое может рассматриваться как нормализованный гематологический параметр.

Другие признаки хорошего ответа могут включать нормальный размер селезенки (измеренный с помощью ультразвука), отсутствие каких-либо тромбозомболических осложнений и снижение требования к флеботомии по меньшей мере на 50%.

Если субъект продолжает демонстрировать хороший ответ при втором режиме лечения, субъекта можно перевести на еще один режим, который дополнительно уменьшает частоту введения или дозу (или и то, и другое) пегилированного интерферона типа I.

Приведенный ниже конкретный пример должен рассматриваться как просто иллюстративный, а не ограничивающий каким бы то ни было образом остальную часть раскрытия. Без дальнейших уточнений, считается, что специалист в данной области техники может на основе приведенного в настоящем документе описания применить настоящее раскрытие в его полном объеме. Все публикации, процитированные в данном документе, настоящим включены в качестве отсылки во всей своей полноте.

Пример 1.

AOP2014/P1101 представляет собой долгодействующий пегилированный IFN- α -2b нового поколения, состоящий преимущественно из одной изоформы, в отличие от других коммерчески доступных пегилированных интерферонов.

План исследования.

Неконтролируемое исследование с увеличением дозы фазы I/II с расширением когорты, включавшей 51 пациента с PV, которые или могли не подвергаться циторедуктивной терапии, или получали предварительное лечение. AOP2014/P1101 вводили подкожно в диапазоне доз 50-540 мкг каждые две недели. Главными целями было определение максимальной переносимой дозы, а также наблюдение за долгосрочной безопасностью и эффективностью в терминах нормализации показателей крови и молекулярных нарушений.

Вариант переключения на график "один раз каждые четыре недели" был осуществлен в измененном протоколе для пациентов, которые хорошо реагировали на лечение и участвовали в исследовании в течение более одного года. Доза лекарственного средства исследования должна оставаться неизменной после переключения, что приведет к уменьшению (примерно наполовину) общего воздействия лекарственного средства. Результаты этого переключения представлены здесь.

Результаты.

Пациенты получали дозу каждые две недели на основании правил приема препарата фазы II (период A - средняя продолжительность воздействия равна 34 недели, и средняя ежемесячная доза равна 484 мкг) до опции переключения. 33 пациента получали дозу каждые две недели в течение первого года (период B - средняя продолжительность воздействия равна 12 недель и средняя ежемесячная доза равна 413 мкг), и продемонстрировав пользу от лечения, были оценены как имеющие право на переключение. Затем 28 пациентов переключали на график один раз каждые четыре недели (период C - средняя продолжительность воздействия равна 42 недели и средняя ежемесячная доза равна 221 мкг). После переключе-

ния девять пациентов получали дозу, равную 100 мкг или менее, каждый. Исходные характеристики включенных пациентов показаны в табл. 1.

Таблица 1

Исходная информация

Параметр	Величина
Выборка для оценки безопасности, пациенты (всех лечили)	51
Возраст на момент начала исследования, годы, средний (мин-макс)	56 (35-82)
Мужчины, n (%)	31 (61%)
Спленомегалия (длина >12 см по сонографии), пациенты (%)	31 (61%)
Длина селезенки по сонографии, средняя в см (мин-макс)	13,1 (8,0-22,0)
Пациенты с флеботомией за 3 месяца перед скринингом, n (%)	31 (61%)
Количество флеботомий за 3 месяца перед скринингом, среднее (диапазон)	2 (1-8)
История PV до вступления в исследование, месяцев, средняя (Q1-Q3)	17,0 (3,6-68,8)
Основные сердечнососудистые события в медицинской истории, пациенты (%)	11 (22%)
Предварительная обработка HU, пациенты (%)	17 (33%)
Hct, %, средняя (мин-макс)	44,8 (36,9-53,8)
Тромбоциты, г/л, средняя (мин-макс)	429 (148-1016)
WBC, г/л, средняя (мин-макс)	11,1 (4,7-30,9)
JAK2V617F-положительные	100%
% аллельной нагрузки V617F, средний (мин-макс)	41% (2%-100%)
Выборка для оценки безопасности, пациенты	51
Включены в фазу I	25
Включены в фазу II	26
Длительность наблюдения, недель, средняя (мин-макс)	80 (4-170)
Оцениваемые пациенты с продолжительностью лечения > 1 года	30
Группы пациентов, проанализированные для текущего сравнения	
Период А, 2-недельная схема приема: все пациенты за исключением тех, которые выбыли до недели 18 (V5)	45
Период В, 2-недельная схема приема – ПОДДЕРЖИВАЕТСЯ для цели: завершили один год лечения и получили право на переключение, но не были переключены в течение определенного срока.	33
Период С, 4-недельная схема приема: все пациенты, которые были переключены на 4-х недельный график.	28

Замечание: один и тот же пациент мог быть посчитан дважды в рамках способствующих периодов, если не был сразу переключен, но оставался на 2-недельной схеме приема на первом году и был переключен на 4-недельную схему приема позднее.

После переключения показатели крови нормализовались и оставались стабильными после одного года лечения и могли быть поддержаны (гематокрит, среднее, % - период А: 43, период В: 43, период С: 42; WBC, среднее, г/л - период А: 6,1, период В: 5,9, период С: 5,7; тромбоциты, среднее, г/л - период А: 246, период В: 211, период С: 204), длина селезенки оставалась стабильной в пределах нормального диапазона после переключения у большинства пациентов (среднее, в см - период А: 11,4, период В: 8,3, период С: 10,3).

Полный ответ, как наилучший индивидуальный ответ, можно поддерживать у 42% пациентов периода А, 55% периода В и 67% периода С, в то время как для пациентов, давших частичный гематологический ответ на лечение, результаты были равны 60, 71 и 67% соответственно. Молекулярный ответ непрерывно улучшается с течением времени, при поддержании на лучшем индивидуальном уровне 31% у пациентов периода А, по сравнению с 42% у пациентов периода В и 75% у пациентов периода С. Снижение частоты применения и общей дозы воздействия приводило к уменьшению числа случаев неблагоприятных событий, связанных с применением лекарственного средства от 0,17/0,09 (период А) и 0,3/0,09 (период В) до 0,08/0,03 (период С) (измеренных как среднее количество неблагоприятных событий [АЕ] на пациента при воздействии в течение недели).

Поддержание любого гематологического ответа до и после переключения на 4-недельную схему приема лекарственного средства показано на фиг. 1 и в табл. 2.

Таблица 2

Поддержание любого гематологического ответа между тремя группами сравнения

4 недели против 2 недель p (Мак-Немар) = 0,782		2 недели		
		Не поддерживается	Поддерживается	Сумма
4 недели	Не поддерживается	3 10,7%	6 21,4%	9 32,1%
	Поддерживается	7 25,0%	12 42,9%	19 67,9%
	Сумма	10 35,7%	18 64,3%	28 100,0%
4 недели против 2 недель – ПОДДЕРЖИВАЕТСЯ p (Мак-Немар) = 0,564		2 недели – ПОДДЕРЖИВАЕТСЯ		
		Не поддерживается	Поддерживается	Сумма
4 недели	Не поддерживается	3 11,5%	5 19,2%	8 30,8%
	Поддерживается	7 26,9%	11 42,3%	18 69,2%
	Сумма	10 38,5%	16 61,5%	26 100,0%

Поддержание любого гематологического ответа до и после переключения на 4-недельную схему приема лекарственного средства показано на фиг. 2 и в табл. 3.

Таблица 3

Поддержание любого молекулярного ответа между тремя группами сравнения

4 недели против 2 недель p (Мак-Немар) = 0,020		2 недели		
		Не поддерживается	Поддерживается	Сумма
4 недели	Не поддерживается	4 14,3%	3 10,7%	7 25,0%
	Поддерживается	12 42,9%	9 32,1%	21 75,0%
	Сумма	16 57,1%	12 42,9%	28 100,0%
4 недели против 2 недель – ПОДДЕРЖИВАЕТСЯ p (Мак-Немар) = 0,052		2 недели – ПОДДЕРЖИВАЕТСЯ		
		Не поддерживается	Поддерживается	Сумма
4 недели	Не поддерживается	4 15,4%	3 11,5%	7 26,9%
	Поддерживается	10 38,5%	9 34,0%	19 73,1%
	Сумма	14 53,8%	12 46,2%	26 100,0%

Данные от конечных точек, предварительно определенных в проспективном исследовании, продемонстрировали целесообразность дальнейшего снижения частоты введения AOP2014/P1101 до одного раза в неделю каждые четыре недели у отвечающих пациентов, предварительно получавших лечение каждые две недели. Снижение частоты инъекций не связано с отсутствием ответа, но явно улучшает переносимость. Наконец, непрерывное снижение аллельной нагрузки JAK2 у субъектов показало, что скорее продолжительность воздействия интерферона, а не доза, важна для индукции молекулярных ответов. Описанные выше полученные результаты позволяют предположить, что эффекты, связанные с интерфероном- α в PV, представляют собой плеiotропные эффекты (например, индуцируют иммунный надзор), которые могут непрерывно поддерживаться на низких уровнях AOP2014/P1101.

Пример 2.

Неконтролируемое исследование с увеличением дозы фазы I/II с расширением когорты включает по меньшей мере 30 пациентов с идиопатической тромбоцитемией, которые или могли не подвергаться циторедуктивной терапии или получали предварительное лечение. AOP2014/P1101 вводили подкожно в диапазоне доз 50-540 мкг каждые две недели. Наблюдали за максимальной переносимой дозой, а также за долгосрочной безопасностью и эффективностью в терминах нормализации показателей крови и молекулярных нарушений.

Вариант переключения на график "один раз каждые четыре недели" был осуществлен для пациентов, которые хорошо реагировали на лечение и участвовали в исследовании в течение более одного года. Пациентов, которые получали дозу каждые две недели в течение первого года и демонстрировали пользу от лечения, оценивали как имеющих право на переключение. Затем пациентов переключали на график один раз каждые четыре недели. Доза лекарственного средства исследования должна оставаться неизменной после переключения, что приведет к снижению (примерно наполовину) общего воздействия лекарственного средства.

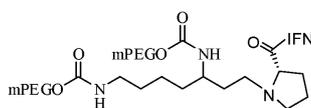
Другие воплощения

Все признаки, раскрытые в данном описании, могут быть объединены в любом сочетании. Каждый признак, раскрытый в данном описании, может быть заменен альтернативным признаком, служащим той же, эквивалентной или аналогичной цели. Таким образом, если прямо не указано иное, каждый раскрытый признак представляет собой только пример из общего ряда эквивалентных или сходных признаков.

Из приведенного выше описания специалист в данной области техники может легко определить основные характеристики описанных воплощений, и без отступления от его сущности и объема может вносить в воплощения различные изменения и модификации, чтобы адаптировать его к различным применениям и условиям. Таким образом, другие воплощения также находятся в пределах формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения миелопролиферативного заболевания у субъекта, где способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту от 50 до 540 мкг дозы конъюгата пегилированного интерферона типа I, с регулярным интервалом, равным от 3 до 8 недель в течение периода лечения, где субъекту предварительно вводят интерферон типа I с интервалом 2 недели в течение по меньшей мере от 2 до 12 месяцев и где конъюгат представляет собой



в котором mPEG имеет молекулярную массу, равную 20 кДа, и IFN представляет собой интерферон- α 2b.

2. Способ по п.1, в котором миелопролиферативное заболевание представляет собой миелопролиферативные новообразования (MPN), миелоидные или лимфоидные новообразования, связанные с эози-

нофилией и нарушениями в PDGFRA, PDGFRB или FGFR1, миелодиспластические или миелопролиферативные новообразования (MDS/MPN), миелодиспластический синдром (MDS), острую миелоидную лейкемию и родственные новообразования, острые лейкемии неоднозначного происхождения или В-лимфобластную лейкемию/лимфому.

3. Способ по п.2, в котором миелопролиферативные заболевания представляют собой миелофиброз, истинную полицитемию или идиопатическую тромбоцитемию.

4. Способ по п.3, в котором интервал равен от 4 до 8 недель.

5. Способ по п.4, в котором интервал равен 4 неделям.

6. Способ по любому из пп.3-5, в котором период лечения равен по меньшей мере от 2 до 12 месяцев.

7. Способ по п.6, в котором период лечения равен по меньшей мере 12 месяцам.

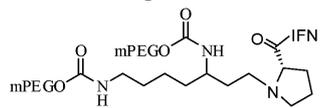
8. Способ по любому из пп.1-7, в котором вводят постоянную дозу пегилированного интерферона типа I.

9. Способ по любому из пп.1-8, в котором субъекту предварительно вводят от 12,5 до 25 мкг дозы интерферона типа I один раз в неделю в течение по меньшей мере от 2 до 12 месяцев.

10. Способ лечения миелопролиферативных заболеваний у субъекта, способ включающий введение нуждающемуся в этом субъекту от 50 до 540 мкг дозы пегилированного интерферона типа I на первом регулярном интервале в течение первого периода лечения, первый интервал, равный от 1 до 4 недели, и

введение субъекту от 50 до 540 мкг дозы пегилированного интерферона типа I на втором регулярном интервале в течение второго периода лечения, второй интервал, равный от 3 до 8 недель,

где общее количество пегилированного интерферона типа I, вводимое субъекту на определенный период в течение второго периода лечения, ниже общего количества, вводимого на определенный период в течение первого периода лечения, где конъюгат представляет собой



в котором mPEG имеет молекулярную массу, равную 20 кДа, и IFN представляет собой интерферон- α 2b.

11. Способ по п.10, в котором миелопролиферативное заболевание представляет собой миелофиброз, истинную полицитемию или идиопатическую тромбоцитемию.

12. Способ по п.10, в котором первый период лечения продолжается до тех пор, пока субъект демонстрирует (i) нормализацию по меньшей мере одного гематологического параметра и/или (ii) по меньшей мере 50%-ное снижение аллельной нагрузки JAK2V617F.

13. Способ по п.12, в котором по меньшей мере один гематологический параметр представляет собой гематокрит, количество лейкоцитов (WBC) или количество тромбоцитов.

14. Способ по п.13, в котором гематокрит меньше чем 45%, WBC меньше или равен $10 \times 10^9/\text{л}$ и количество тромбоцитов меньше или равно $400 \times 10^9/\text{л}$.

15. Способ по п.14, в котором первый интервал равен от 1 до 2 недель.

16. Способ по п.15, в котором второй интервал равен 4 неделям.

17. Способ по любому из пп.10-16, в котором второй период лечения равен по меньшей мере от 2 до 12 месяцев.

18. Способ по любому из пп.10-17, в котором первый период лечения равен по меньшей мере от 2 до 12 месяцев.

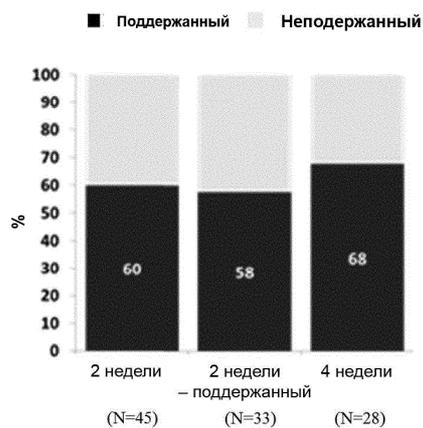
19. Способ по любому из пп.10-18, в котором постоянную дозу пегилированного интерферона типа I вводят в течение первого периода лечения.

20. Способ по любому из пп.10-19, в котором постоянную дозу пегилированного интерферона типа I вводят во время второго периода лечения.

21. Способ по п.19 или 20, в котором постоянная доза, вводимая в течение второго периода лечения, ниже постоянной дозы, вводимой во время второго периода лечения.

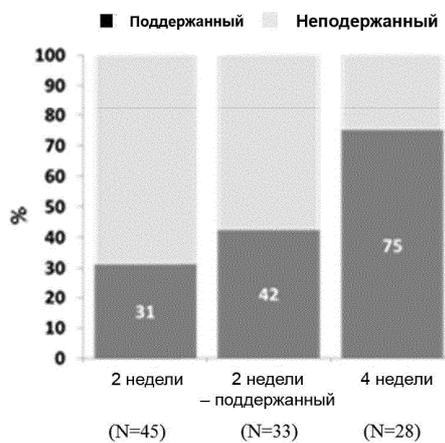
22. Способ по п.19 или 20, в котором одну и ту же постоянную дозу вводят в течение первого периода лечения и второго периода лечения.

% пациентов
с поддержанным гематологическим ответом



Фиг. 1

% пациентов
с поддержанным молекулярным ответом



Фиг. 2