

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190751 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.06.28

(51) Int. Cl. A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.09.24

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

(31) 62/736,349

(32) 2018.09.25

(33) US

(86) PCT/US2019/052607

(87) WO 2020/068754 2020.04.02

(71) Заявитель:
ИМПАКТ БИОМЕДИСИНС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Герике Торстен Гюнтер, Ризо
Александра (US)

(74) Представитель:

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

(57) В настоящем изобретении предложены способы лечения миелопролиферативного расстройства. В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложены способы лечения, стабилизации или уменьшения степени тяжести или прогрессирования одного или более миелопролиферативных расстройств, включающие введение пациенту, ранее получавшему лечение руксолитинибом, фармацевтически приемлемой композиции, содержащей соединение формулы I, также известного как федратиниб, или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

A1

202190751

202190751

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США под номером 62/736349, поданной 25 сентября 2018 г., содержание которой в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В настоящем изобретении предложены способы лечения, стабилизации или уменьшения степени тяжести или прогрессирования миелопролиферативного расстройства.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Поиску новых терапевтических средств в последние годы значительно способствовало получение более полного представления о структуре ферментов и других биомолекул, ассоциированных с заболеваниями. Одним из важных классов ферментов, являющихся предметом всестороннего исследования, являются протеинкиназы.

[0004] Протеинкиназы составляют большое семейство структурно родственных ферментов, которые отвечают за регуляцию многих процессов сигнальной трансдукции внутри клетки. Полагают, что в связи с консервативностью их структуры и каталитической функции протеинкиназы произошли от общего предкового гена. Почти все киназы содержат сходный каталитический домен из 250–300 аминокислот. Киназы можно категоризировать по семействам по типу фосфорилируемого ими субстрата (например, протеин-тирозина, протеин-серина/треонина, липидов и т. п.)

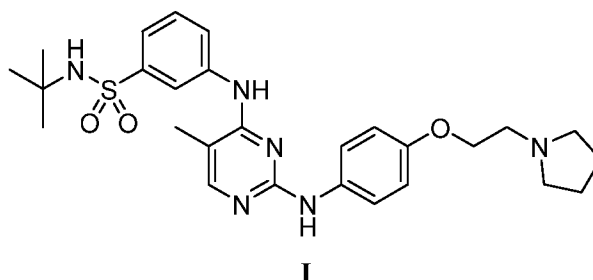
[0005] В общем случае протеинкиназы способствуют внутриклеточной передаче сигналов путем осуществления переноса фосфорильного остатка от нуклеозидтрифосфата к белковому акцептору, который участвует в сигнальном пути. Такие события фосфорилирования действуют как молекулярные переключатели состояния включено/выключено, которые могут модулировать или регулировать биологическую функцию целевого белка. В конечном итоге инициация таких событий фосфорилирования происходит в ответ на различные внеклеточные и иные стимулы. К примерам таких стимулов относятся средовые и химические стрессовые сигналы (например, осмотический шок, тепловой шок, ультрафиолетовое излучение, бактериальный эндотоксин и H_2O_2), цитокины (например, интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухолей α (TNF- α)), и факторы роста (например, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и фактор роста фибробластов (FGF)). Внеклеточный стимул может воздействовать на один или более клеточных ответов, связанных с ростом клеток, их миграцией, дифференцировкой, секрецией гормонов, активацией транскрипционных факторов, сокращением мышц, метаболизмом глюкозы, контролем синтеза белков и регуляцией клеточного цикла.

[0006] Многие заболевания связаны с аномальными клеточными ответами, инициированными описанными выше опосредованными протеинкиназой событиями. Такие заболевания включают, но не ограничиваются этим, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, костные заболевания, метаболические заболевания, неврологические и нейродегенеративные заболевания, рак, сердечно-сосудистые заболевания, аллергии и астму, болезнь Альцгеймера и гормональные расстройства. Вследствие этого сохраняется потребность в нахождении ингибиторов протеинкиназ, применимых в качестве терапевтических средств.

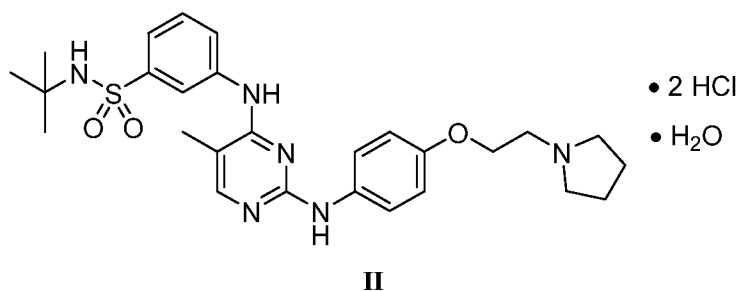
КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В настоящем изобретении предложены способы лечения, стабилизации или уменьшения степени тяжести или прогрессирования одного или более миелопролиферативных расстройств. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения пациента, ранее получавшего лечение руксолитинибом (Якафи®; (3*R*)-3-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропаннитрил).

[0008] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложены способы лечения, стабилизации или уменьшения степени тяжести или прогрессирования одного или более миелопролиферативных расстройств, включающие введение пациенту, ранее получавшему лечение руксолитинибом, фармацевтически приемлемой композиции, содержащей соединение формулы I:



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



[0009] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения миелопролиферативного расстройства, включающий введение пациенту, ранее получавшему лечение руксолитинибом, соединения I или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата (например соединения II).

[0010] В некоторых вариантах реализации пациент ранее получал лечение руксолитинибом в течение по меньшей мере 3 месяцев. В некоторых вариантах реализации пациент ранее получал лечение руксолитинибом в течение по меньшей мере 3 месяцев с недостаточной терапевтической эффективностью, определяемой как < 10 % уменьшение объема селезенки по данным МРТ или < 30 % снижение размера селезенки от исходного состояния при пальпации, или как повторный рост до этих параметров после

первоначального ответа. Пациенты с недостаточной терапевтической эффективностью считаются не поддающимися лечению. Пациенты с повторным ростом до предшествующих параметров считаются рецидивирующими.

[0011] В некоторых вариантах реализации пациент ранее получал лечение руксолитинибом в течение по меньшей мере 28 суток, осложненное

- i. развитием необходимости в переливании эритроцитов; или
- ii. нежелательными явлениями степени, ≥ 3 , включая тромбоцитопению, анемию, гематому и/или кровоизлияние, во время лечения руксолитинибом.

[0012] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ уменьшения объема селезенки по меньшей мере на 25 % у пациента с имеющимся или диагностированным у него миелопролиферативным расстройством. В некоторых вариантах реализации объем селезенки пациента уменьшается по меньшей мере на 35 %. В некоторых вариантах реализации объем селезенки определяют с помощью магнито-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ).

[0013] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ повышения общей выживаемости у пациента с имеющимся или диагностированным у него миелопролиферативным расстройством. В некоторых вариантах реализации происходит повышение общей выживаемости относительно показателей наилучшей доступной терапии.

[0014] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения пациента с имеющимся или диагностированным у него миелопролиферативным расстройством, который является резистентным к руксолитинибу или не поддающимся лечению руксолитинибом. В некоторых вариантах реализации во время лечения руксолитинибом пациент испытал или перенес одно или более из следующего: отсутствие ответа, прогрессирование заболевания или снижение ответа/терапевтического эффекта. В некоторых вариантах реализации о прогрессировании заболевания во время лечения руксолитинибом свидетельствует увеличение размера селезенки.

[0015] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения миелопролиферативного расстройства у пациента с непереносимостью руксолитиниба. В некоторых вариантах реализации о непереносимости руксолитиниба свидетельствует гематологическая токсичность (например, анемия, тромбоцитопения и т. д.) или негематологическая токсичность.

[0016] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения миелопролиферативного расстройства у пациента, ранее получавшего лечение руксолитинибом, причем у пациента наблюдается рецидив заболевания.

[0017] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ повышения частоты ответа в отношении симптомов у пациента с имеющимся или диагностированным у него миелопролиферативным расстройством. В некоторых таких вариантах реализации о частоте ответа в отношении симптомов свидетельствует по меньшей мере 50 % снижение общей оценки симптомов (TSS, англ. «total symptom score»), определение которой приведено ниже. В некоторых вариантах реализации происходит повышение частоты ответа в отношении симптомов относительно показателей наилучшей доступной терапии.

[0018] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ повышения медианной выживаемости у пациентов, у которых наблюдается рецидив заболевания или которые не

поддаются лечению руксолитинибом. В некоторых вариантах реализации происходит повышение медианной выживаемости относительно показателей наилучшей доступной терапии.

[0019] Активирующие мутации в псевдокиназном домене JAK2 происходят с высокой частотой при отрицательных по филадельфийской хромосоме миелопролиферативных расстройствах. Было показано, что повышение аллельной нагрузки V617F JAK2 коррелирует со степенью тяжести заболевания (дисфункцией костного мозга, органомегалией и конституциональными симптомами), что согласуется с гиперактивацией сигнализации JAK2, играющей главную роль при миелопролиферативных расстройствах. Вследствие этого в некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ уменьшения аллельной нагрузки у пациента, имеющего соматическую мутацию или клональный маркер, ассоциированные с или свидетельствующие о миелопролиферативном расстройстве. В некоторых вариантах реализации соматическая мутация выбрана из мутации в JAK2, мутации кальретикулина (CALR) или мутации вируса миелопролиферативного лейкоза (MPL). В некоторых вариантах реализации мутация JAK2 представляет собой V617F. В некоторых вариантах реализации мутация CALR представляет собой мутацию в экзоне 9. В некоторых вариантах реализации мутация MPL выбрана из W515K и W515L. В некоторых вариантах реализации происходит снижение аллельной нагрузки относительно аллельной нагрузки пациента до прохождения лечения соединением I или его фармацевтически приемлемой солью или гидратом.

[0020] В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное расстройство выбрано из MPN-ассоциированного миелофиброза промежуточного риска и MPN-ассоциированного миелофиброза высокого риска.

[0021] В некоторых вариантах реализации MPN-ассоциированный миелофиброз промежуточного риска выбран из первичного миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии (пост-ИП) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЭТ).

[0022] В некоторых вариантах реализации MPN-ассоциированный миелофиброз высокого риска выбран из первичного миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии (пост-ИП) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЭТ).

[0023] В некоторых вариантах реализации предложенные способы индуцируют полный ответ (ПО), определение которого приведено ниже. В некоторых вариантах реализации предложенные способы индуцируют частичный ответ, определение которого приведено ниже. В некоторых вариантах реализации предложенные способы индуцируют клиническое улучшение, определение которого приведено ниже. В некоторых вариантах реализации предложенные способы индуцируют ответ со стороны селезенки, определение которого приведено ниже.

[0024] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения миелопролиферативного расстройства у пациента, ранее получавшего лечение руксолитинибом, причем пациенту вводят около 400 мг соединения I. В некоторых вариантах реализации дозу соединения I уменьшают от около 400 мг до около 300 мг. В некоторых вариантах реализации дозу соединения I уменьшают от около 300 мг до около 200 мг. В некоторых вариантах реализации соединение I вводят один раз в сутки в течение одного или более 28-суточных циклов. В некоторых вариантах реализации соединение I вводят один раз в сутки в течение по меньшей мере шести 28-суточных циклов.

[0025] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ минимизации одного или более нежелательных явлений, относящихся к или возникших в результате лечения соединением

I. В некоторых вариантах реализации у пациента существует риск развития энцефалопатии Вернике. В некоторых таких вариантах реализации пациента отслеживают в отношении энцефалопатии Вернике.

Определения

[0026] В контексте данного документа предполагается, что термин «около», используемый в отношении измеряемой величины, такой как количество, временной интервал и т. п., охватывает вариации в пределах $\pm 10\%$ или менее, предпочтительно $\pm 5\%$ или менее, более предпочтительно $\pm 1\%$ или менее и еще более предпочтительно $\pm 0,1\%$ или менее от указанного значения, при условии, что такие вариации являются приемлемыми для осуществления настоящего изобретения. В качестве примера, в случаях использования термина «около» в сочетании с некоторым количеством суток, он включает указанное конкретное количество суток плюс или минус 1 сутки, например, выражение «около 6 суток» включает любое количество суток в пределах между 5 и 7. Следует понимать, что значение, к которому относится модификатор «около», само по себе также является явным образом и предпочтительно раскрываемым.

[0027] В контексте данного документа термины «лечить» или «лечение» относятся к частичному или полному облегчению, ингибированию, замедлению начала, предотвращению, уменьшению интенсивности и/или ослаблению расстройства или патологического состояния, или одного или более симптомов расстройства или патологического состояния. В контексте данного документа термины «лечение» и «лечить» относятся к частичному или полному облегчению, ингибированию, замедлению начала, предотвращению, уменьшению интенсивности и/или ослаблению расстройства или патологического состояния или одного или более симптомов расстройства или патологического состояния, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации лечение можно применять после развития одного или более симптомов. В некоторых вариантах реализации термин «лечение» включает предотвращение или приостановку прогрессирования патологии или расстройства. В других вариантах реализации лечение можно применять в отсутствие симптомов. Например, лечение можно применять в отношении пациента с предрасположенностью до начала симптомов (например, с учетом анамнеза симптомов и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности). Лечение также можно продолжать после устранения симптомов, например, для предотвращения или замедления их рецидива. Таким образом, в некоторых вариантах реализации термин «лечение» включает предотвращение рецидива или повторного появления заболевания или расстройства.

[0028] В контексте данного документа выражение «единичная дозированная форма» относится к физически дискретной единице состава по изобретению, подходящей для субъекта, подлежащего лечению. Однако следует понимать, что общее суточное применение композиций по настоящему изобретению устанавливается лечащим врачом по результатам тщательной медицинской оценки. Конкретный эффективный уровень дозы для любого отдельного субъекта или организма зависит от различных факторов, включая заболевание, лечение которого проводится, а также степень тяжести заболевания; активность конкретного применяемого активного средства; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион субъекта; время введения, скорость выведения конкретного применяемого активного средства; продолжительность лечения; лекарственные средства и/или дополнительные виды терапии, применяемые в комбинации или одновременно с конкретными применяемыми соединениями; а также подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

Миелофиброз

[0029] Ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием (MPN) миелофиброз (МФ) представляет собой тяжелое и опасное для жизни заболевание, которое может присутствовать как *de novo* или первичный миелофиброз (ПМФ) или развиваться из предшествующей истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press 2008). Это заболевание характеризуется клональной миелопролиферацией, неэффективным эритропоэзом, стромальными изменениями костного мозга, гепатоспленическим экстрамедуллярным гемопоэзом и аномальной экспрессией цитокинов (Tefferi A, Pardanani A. JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms: rationale, current data and perspective. *Blood Rev.* 2011 Sep;25(5):229-37). У пациентов, как правило, присутствует спленомегалия, конституциональные симптомы, умеренная или тяжелая анемия, тромбоцитопения и лейкоцитоз.

[0030] Первичный миелофиброз входит в группу отрицательных по филадельфийской хромосоме (Ph1) MPN, которая также включает истинную полицитемию (ИП) и эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) (Tefferi A. The recent advances in classic BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2007a;5:113-5). Почти все пациенты с ИП и около половины пациентов с ЭТ и ПМФ имеют мутацию JAK2, как правило, JAK2V617F. Другие мутации у пациентов с ПМФ включают CALR и MPL. Около 20 % пациентов с ПМФ не имеют обнаруживаемых мутаций в JAK2, CALR или MPL, и называются трижды негативными (Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell.* 2005;7:387-97; Wernig G, Mercher T, Okabe R, Levine L, Lee BH, Gilliland GL. Expression of JAK2V617F causes a polycythemia vera-like disease with associated myelofibrosis in a murine bone marrow transplant model. *Blood.* 2006;107:4274-81). Мутации в JAK2, CALR и MPL приводят к активации сигнального пути JAK/STAT, вызывая пролиферацию клеток и ингибируя гибель клеток. Последствием является клональная экспансия (Ilhe JN, Gilliland DG. JAK2: normal function and role in hematopoietic disorders. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2007;17:8-14). По этой причине ингибитор JAK2, который может осуществлять понижающую регуляцию сигнального пути JAK/STAT, должен способствовать снижению пролиферации клеток.

[0031] Истинная полицитемия (ИП) и эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) характеризуются повышенными уровнями красных кровяных клеток (RBC) и тромбоцитов. При этом у около 10 % пораженных пациентов развивается фиброз костного мозга, морфологически неотличимый от ПМФ. Такие патологические состояния называются постполицитемическим миелофиброзом (пост-ИП-МФ) и посттромбоцитемическим миелофиброзом (пост-ЭТ-МФ) (Campbell PJ, Green AR. Management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2005;201-8) и клинически называются MPN-ассоциированным миелофиброзом. Пациенты с MPN-ассоциированным миелофиброзом имеют прогноз выживаемости, подобный прогнозу для ПМФ, и около 10 % кумулятивный риск трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

[0032] Существует несколько прогностических систем оценки, прогнозирующих выживаемость пациентов с ПМФ. Международная прогностическая система оценки (IPSS, англ. «International Prognostic Scoring System») применяется для прогнозирования выживаемости при постановке диагноза, а Динамическая

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

[0033] Приблизительно 70 % индивидов с МФ относятся к категориям промежуточного риска 2 или высокого риска (Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J. Clin. Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):392-7), представляющим наибольшую неудовлетворенную медицинскую потребность. Симптоматическое увеличение селезенки и печени, необходимость в переливании эритроцитов (RBC), кахексия и другие МФ-ассоциированные симптомы приводят к существенному снижению качества жизни у таких пациентов (Mesa RA, Camoriano JK, Geyer SM, Wu W, Kaufmann SH, Rivera CE, et al. A phase II trial of tipifarnib in myelofibrosis: primary, post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2007 Sep;21(9):1964-70).

[0034] Аллогенная трансплантация стволовых клеток (ТСК) в настоящее время является единственным вариантом лечения, которое может индуцировать долгосрочную ремиссию у пациентов с МФ. Средний возраст при постановке диагноза МФ составляет 65 лет; таким образом, для большинства пациентов нельзя проводить ТСК. Следовательно, варианты лечения главным образом являются симптоматическими, помогающими уменьшить клинические проявления анемии, спленомегалии, конституциональных симптомов и, в более редких случаях, повышенные уровни тромбоцитов и лейкоцитов (WBC). До настоящего времени ни один из таких симптоматических вариантов лечения не продемонстрировал антиклональный эффект, хотя было продемонстрировано снижение размера селезенки и уменьшение дискомфорта в селезенке, симптомов и анемии (Vannucchi AM, Harrison CN. Emerging treatments for classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017 Feb 9;129(6):693-703).

[0035] К счастью расширилось представление о MPN и молекулярных механизмах заболевания. В 2005 году была обнаружена мутация JAK2V617F, наблюдаемая приблизительно у 50 % – 60 % пациентов с ПМФ или ЭТ, и 90 % – 95 % пациентов с ИП. Это открытие, наряду с выявлением других мутаций у пациентов с MPN, которые, как было обнаружено, активируют путь JAK/передатчиков сигнала и активаторов транскрипции (STAT) (экзон 12 JAK2, миелолипролиферативный лейкоз и адаптерный белок LNK) (Oh ST, Simonds EF, Jones C, Hale MB, Goltsev Y, Gibbs KD, Jr., et al. Novel mutations in the inhibitory adaptor protein LNK drive JAK-STAT signaling in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2010 Aug 12;116(6):988-92;

Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med.* 2006 Jul;3(7):e270; Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N. Engl. J. Med.* 2007 Feb 1;356(5):459-68), позволило установить, что дисрегуляция сигнального пути JAK дает основной вклад в патогенез MPN. Оно также трансформировалось в разработку низкомолекулярных ингибиторов JAK.

[0036] Ингибитор JAK1/2 руксолитиниб в настоящее время является единственной одобренной терапией МФ. Руксолитиниб рекомендован для лечения пациентов с MPN-ассоциированным миелофиброзом (МФ) промежуточного или высокого риска, включая первичный МФ, постполицитемический МФ и посттромбоцитемический МФ. Регистрация руксолитиниба была основана на 2 рандомизированных контролируемых исследованиях (COMFORT-I и COMFORT-II), в которых руксолитиниб сравнивали с плацебо и с показателями наилучшей доступной терапии (НДТ), соответственно (Harrison C, Vannucchi AD. Ruxolitinib: a potent and selective Janus kinase 1 and 2 inhibitor in patients with myelofibrosis. An update for clinicians. *Ther. Adv. Hematol.* 2012 Dec;3(6):341-54; Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012 Mar 1;366(9):799-807). Эти исследования продемонстрировали положительный эффект с большей долей субъектов в группах руксолитиниба, демонстрирующих ≥ 35 % снижение объема селезенки по определению методом магнито-резонансной томографии (МРТ) через 24 недели в COMFORT-I (41,9 % в группе руксолитиниба по сравнению с 0,7 % в группе плацебо) и через 48 недель в COMFORT-II (28,5 % в группе руксолитиниба по сравнению с 0 % в группе НДТ). В COMFORT-I наблюдали > 50 % улучшение общей оценки симптомов (TSS) по форме оценки симптомов миелофиброза (MFSAF, англ. «Myelofibrosis Symptom Assessment Form») через 24 недели у 45,9 % субъектов в группе руксолитиниба по сравнению с 5,3 % субъектов в группе плацебо. Положительная динамика выживаемости в группе, получавшей лечение руксолитинибом, по сравнению с НДТ также была продемонстрирована на основании последних данных 3-летнего периода последующего наблюдения из исследования COMFORT-II. Оцениваемая методом Каплана — Мейера вероятность выживания через 144 недель составляла 81 % в группе руксолитинибом и 61 % в группе НДТ (Cervantes F, Kiladjan JJ, Niederwieser D, Sirulnik A, Stalbovska V, McQuity M, et al. Long-Term Safety, Efficacy, and Survival Findings From Comfort-II, a Phase 3 Study Comparing Ruxolitinib with Best Available Therapy (НДТ) for the Treatment of Myelofibrosis (МФ). *Blood.* 2012;120(21):801). Улучшение состояний фиброза костного мозга наблюдали через 24 месяца у 15 % субъектов, получавших руксолитиниб, по сравнению с 5 % субъектов, получающих НДТ; однако через 48 месяцев у небольшого числа субъектов, которые были доступны для последующего наблюдения, улучшение снижалось. Неясно, достигали ли какие-либо из субъектов, включенных в это исследование, клинического разрешения проблем с селезенкой и симптомов (Kvasnicka HD. WHO classification of myeloproliferative neoplasms (MPN): A critical update. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2013 Dec;8(4):333-41).

[0037] Руксолитиниб одобрен в Соединенных Штатах (США) и в Европейском союзе (ЕС) для лечения MPN-ассоциированного миелофиброза.

[0038] В США руксолитиниб (Якафи®) был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами (FDA) в ноябре 2011 г. для лечения пациентов с миелофиброзом промежуточного или высокого риска, включая первичный миелофиброз, постполицитемический миелофиброз и посттромбоцитемический миелофиброз. Руксолитиниб был также одобрен для лечения истинной

полицитемии у пациентов, которые имели недостаточный ответ или имеют непереносимость к гидроксимочевине.

[0039] В ЕС руксолитиниб (Якафи®) был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) в августе 2012 г. для лечения вызванной заболеванием спленомегалии или симптомов у взрослых пациентов с первичным миелофиброзом (также известным как хронический идиопатический миелофиброз), постполицитемическим миелофиброзом и посттромбоцитемическим миелофиброзом.

[0040] MPN-ассоциированный миелофиброз, особенно промежуточного или высокого риска, представляет собой тяжелое и летальное патологическое состояние. В то время как клинические результаты лечения руксолитинибом в терминах ответа со стороны селезенки и улучшения конституциональных симптомов являются существенными, руксолитиниб также связан с рисками возникновения связанной с лечением анемии (40,4 % по сравнению с 12,3 % для НДТ) и тромбоцитопении (44,5 % по сравнению с 9,65 % для НДТ) (Harrison C, Vannucchi AD. Ruxolitinib: a potent and selective Janus kinase 1 and 2 inhibitor in patients with myelofibrosis. An update for clinicians. *Ther. Adv. Hematol.* 2012 Dec;3(6):341-54). Уровень прекращения приема препарата через 1, 2 и 3 года составляет 49 %, 71 % и 86 %, соответственно. Основными причинами для прекращения приема являются: снижение терапевтического эффекта, отсутствие ответа и индуцированные лекарственным средством цитопении (Tefferi A, Pardanani A. JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms: rationale, current data and perspective. *Blood Rev.* 2011 Sep;25(5):229-37). Кроме того, ответы на руксолитиниб наблюдаются, как правило, в течение первых 3–6 месяцев после начала терапии (Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012 Mar 1;366(9):799-807; Harrison C, Vannucchi AM. Ruxolitinib: a potent and selective Janus kinase 1 and 2 inhibitor in patients with myelofibrosis. An update for clinicians. *Ther. Adv. Hematol.* 2012 Dec;3(6):341-54), и было предположено, что для пациентов, которые не достигли уменьшения размера селезенки или улучшения симптомов после такого периода, следует рассматривать альтернативные варианты терапии (Keohane C, Radia DH, Harrison CN. Treatment and management of myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. *Biologics.* 2013;7:189-98; Harrison CN, Mesa RA, Jamieson C, Hood J, Bykowski J, Zuccoli G, et al. Case Series of Potential Wernicke's Encephalopathy in Patients Treated with Fedratinib. *Blood.* 2017b;130(Suppl 1), 4197. Доступ: 23 марта 2018 г. По данным http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/4197). Эффект руксолитиниба на общую выживаемость (ОВ) остается спорным, а неясные ограниченные эффекты на фиброз костного мозга и аллельную нагрузку драйверной мутации позволяют предположить, что модифицирующая течение болезни активность лекарственного средства, вероятно, является незначительной. Следовательно, неудовлетворенная медицинская потребность для пациентов, начавших лечение миелофиброза, остается высокой несмотря на наличие руксолитиниба, особенно для пациентов, имеющих низкое исходное количество тромбоцитов и предрасположенных к миелосупрессии/тромбоцитопении.

[0041] Для пациентов, ранее получавших лечение ингибитором JAK, отсутствует одобренная терапия, а прогноз является неблагоприятным (Newberry KJ, Patel K, Masarova L, Luthra R, Manshouri T, Jabbour E, et al. Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Blood.* 2017 Aug 31;130(9):1125-31). Механизмы резистентности к руксолитинибу остаются неясными. В доклиническом исследовании было показано, что миелофиброз является по своей природе более резистентным к ингибированию JAK2, чем истинная полицитемия или эссенциальная тромбоцитемия, и остается существенная неудовлетворенная медицинская потребность в ингибиторе JAK2, который являлся бы эффективным после неэффективного

лечения руксолитинибом. Кроме того, сообщалось, что медианная выживаемость пациентов с рецидивом и не поддающихся лечению пациентов, прекративших прием руксолитиниба, составляет 6 месяцев (Jabbour E, Hagop M, Kantarjian HM, Garcia-Manero G, Quintas-Cardama A, Cardena-Turanzas M, et al. Outcome of Patients (pts) With Myelofibrosis (МФ) After Ruxolitinib (Rux) Therapy. *Blood*. 2013;122(21):1584. Доступ: 25 марта 2018 г. По данным <http://www.bloodjournal.org/content/122/21/1584>). Примечательно, что после медианного периода последующего наблюдения в течение 10 месяцев после прекращения приема руксолитиниба только 27 пациентов (34 %) оставались живыми (Kantarjian HM, Silver RT, Komrokji RS, Mesa RA, Tacke R, Harrison CN. Ruxolitinib for myelofibrosis--an update of its clinical effects. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013 Dec;13(6):638-45). По истечении 5 лет от проведения исследования COMFORT-I только 27 % пациентов оставались на терапевтическом лечении. Перспективы для пациентов, прекративших прием руксолитиниба, в этой ситуации являются неблагоприятными, и такие пациенты имеют плохие результаты лечения.

[0042] В двух рандомизированных исследованиях оценивали применение ингибиторов JAK для субъектов с предыдущим лечением руксолитинибом по сравнению с НДТ, которая включала непрерывное или повторное лечение с применением руксолитиниба.

[0043] В исследовании PERSIST-2 субъекты с количеством тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ были рандомизированы по группам для получения пакритиниба по 400 мг один раз в сутки или по 200 мг дважды в сутки, или для НДТ, включающей руксолитиниб. В подгруппе субъектов ($n = 95$) с предыдущим лечением руксолитинибом ответ в отношении объема селезенки 35 % или более через 24 недели был получен через 24 недели у 2 субъектов (6 %) и 4 субъектов (13 %), а также у 1 субъекта с НДТ (3 %), соответственно (Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, Gerds AT, Stein B, Gupta V, et al. Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 May 1;4(5):652-9).

[0044] В исследовании SIMPLIFY-2 субъекты с МФ ($n = 156$) с предыдущим лечением руксолитинибом в течение по меньшей мере 28 суток, которым требовалось переливание эритроцитов во время применения руксолитиниба или снижение дозы руксолитиниба до менее чем 20 мг дважды в сутки, с по меньшей мере одним из тромбоцитопении, анемии 3 степени или кровотечением 3 степени или выше, были рандомизированы по группам в соотношении 2:1 для получения момелотиниба, или НДТ, включающей руксолитиниб.

[0045] Ответ в отношении объема селезенки 35 % или более через 24 недели был получен через 24 недели у 7 субъектов (7 %) и у 3 субъектов с НДТ (6 %) (Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, Cervantes F, Gupta V, Lavie D, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2018 Feb;5(2):e73-e81).

[0046] В настоящее время наилучшая доступная терапия (НДТ) для лечения пациентов с МФ, ранее получавших лечение руксолитинибом, ограничена. НДТ может включать повторное лечение руксолитинибом, химиотерапию (например гидроксимочевиной), применение анагРЕЛИДА, кортикостероидов, гемопоэтического фактора роста, иммуномодулирующих средств, андрогенов, интерферона, а также может включать режим «без лечения» и симптоматическое лечение.

[0047] Следовательно, для пациентов, ранее получавших лечение ингибитором JAK, остается неудовлетворенная медицинская потребность по причине низкой ожидаемой продолжительности жизни, исключительно высокого уровня прекращения приема руксолитиниба и миелосупрессии.

[0048] Синтез соединения I раскрыт в примере 90 патента США 7528143, выданного 5 мая 2009 г., содержание которого в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. Соединение I, также известное как федратиниб, представляет собой мощный и селективный ингибитор активности JAK2-киназы, который в клеточных анализах ингибирует сигнализацию JAK2, клеточную пролиферацию, обусловленную мутантным JAK2 или мутантным MPL, и индуцирует апоптоз в клетках, экспрессирующих конститутивно активный JAK2. Соединение I также ингибирует образование эритроидных колоний гемопоэтических предшественников, выделенных от пациентов с миелопролиферативными новообразованиями (MPN).

[0049] Было проведено 18 клинических исследований федратиниба. Федратиниб всесторонне изучали при лечении пациентов с MPN-ассоциированным миелофиброзом.

[0050] Федратиниб продемонстрировал клиническую эффективность в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 (JAKARTA [EFC12153]) у пациентов с МФ промежуточного 2 или высокого риска, которые ранее не получали лечения. Первичной конечной точкой являлась частота ответа, определяемая как доля субъектов, у которых до конца цикла 6 наблюдалось уменьшение объема селезенки ≥ 35 % относительно исходного уровня, подтверждаемое через 4 недели с данными MPT. Анализы ответа селезенки также проводили в конце цикла 6 (например, независимо от подтверждения), как рекомендовано по критериям IWG-MRT. Частота ответа в отношении симптомов (ЧОС) на основании инструмента оценки результатов лечения пациентом (PRO) по модифицированной форме оценки симптомов миелофиброза (MFSAF), в которой оценивали 6 ключевых симптомов, ассоциированных с МФ (ночная потливость, зуд, желудочно-кишечный дискомфорт, чувство быстрого насыщения, подреберная боль с левой стороны и боль в костях или мышцах), являлась ключевой вторичной конечной точкой. Значение ЧОС определяли как долю субъектов с ≥ 50 % снижением общей оценки симптомов (TSS) модифицированного ежедневника MFSAF относительно исходного уровня до конца цикла 6. Обе конечные точки являются показателями для демонстрации клинической пользы в предложенной популяции. Частота ответа для первичной конечной точки составила 36,5 % и 40,2 %, соответственно, при суточной дозе 400 мг (предложенной в этом исследовании) и 500 мг по сравнению с 1 % в группе плацебо. Частота ответа после цикла 6 согласно рекомендациям IWG-MRT составила 46,9 % и 49,5 % у пациентов, получавших суточные дозы 400 мг и 500 мг, соответственно. В общей сложности 36,3 % и 34,1 % субъектов исследования при дозировке 400 мг и 500 мг, соответственно, достигли ≥ 50 % снижения TSS по сравнению с 7,1 % субъектов, получавших плацебо. Медианная продолжительность ответа (≥ 35 % уменьшение объема селезенки) составила 10,4 месяца для демонстрирующих ответ пациентов из обеих активных групп (группы с дозировкой 400 мг и 500 мг). Наиболее распространенными нежелательными явлениями, возникшими на фоне лечения (НЯФЛ), всех степеней, зарегистрированные в группе с суточной дозой федратиниба 400 мг, были диарея в 65,6 % случаев, тошнота в 63,5 % случаев, анемия (степени 3 и 4) в 42,7 % случаев, рвота в 41,7 % случаев, усталость в 15,6 % случаев и периферические отеки в 15,6 % случаев. Было подтверждено, что доза 400 мг лучше переносится, чем доза 500 мг, в частности, меньше субъектов сообщали о НЯФЛ 3 или 4 степени (70,8 % и 78,4 %, соответственно), серьезных нежелательных явлениях, возникших на фоне лечения (СНЯ) (38,5 % и 44,3 %, соответственно) и НЯФЛ, приводящих к окончательному прекращению лечения (27,1% и 36,1%, соответственно) (Pardanani A, Tefferi A, Jamieson C, Gabrail NY, Lebedinsky C, Gao G, et al. A phase 2 randomized dose-ranging study of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503) in patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J.* 2015 Aug 7;5:e335).

[0051] В простое несравнительное исследование фазы 2 JAKARTA2 (ARD12181) были включены пациенты с MPN-ассоциированным миелофиброзом промежуточного 1 риска с симптомами, промежуточного 2 или высокого риска, которые ранее получали лечение руксолитинибом. Первичной конечной точкой являлась частота ответа, определяемая как доля субъектов, у которых наблюдалось $\geq 35\%$ уменьшение объема селезенки относительно исходного уровня до конца цикла 6 в определенной протоколом популяции.

[0052] Как и в исследовании JAKARTA фазы 3, одной из ключевых вторичных конечных точек являлась частота ответа в отношении симптомов (ЧОС), определяемая как доля субъектов с $\geq 50\%$ снижением TSS с использованием модифицированного ежедневника MFSAF от исходного уровня до конца цикла 6.

[0053] Резистентность к руксолитинибу определяли как любое из следующего: а) отсутствие ответа; б) прогрессирование заболевания (увеличение размера селезенки во время лечения руксолитинибом); или с) снижение ответа на любом этапе лечения руксолитинибом. Непереносимость руксолитиниба определяли как любое из следующего: а) гематологическая токсичность (анемия, тромбоцитопения и др.); б) негематологическая токсичность.

[0054] Общая частота ответа со стороны селезенки (доля пациентов с $\geq 35\%$ снижением объема селезенки относительно исходного уровня до конца цикла 6) составила 55,4 %. В общей сложности 25,6 % субъектов достигли $\geq 50\%$ снижения TSS.

[0055] Все 97 пациентов имели по меньшей мере 1 НЯФЛ (всех степеней); о НЯФЛ 3 или 4 степени сообщили 62,9 % пациентов. Наиболее распространенными негематологическими НЯФЛ (сообщаемыми $\geq 10\%$ пациентов) (всех степеней) были желудочно-кишечные расстройства, включая диарею (61,9 %), тошноту (55,7 %) и рвоту (41,2 %). Наиболее частыми гематологическими НЯФЛ (сообщаемыми $> 10\%$ пациентов) (всех степеней) были анемия (48,5 %) и тромбоцитопения (26,8 %). Тридцать восемь и одна десятая процента испытывали анемию 3 или 4 степени, а 21,6 % испытывали тромбоцитопению 3 или 4 степени. О гематологических НЯФЛ 5 степени не сообщалось. Противомикробные препараты для системного применения давали 55,7 % пациентов в исследовании (Harrison CN, McLornan DP. Current treatment algorithm for the management of patients with myelofibrosis, JAK inhibitors, and beyond. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2017 Dec 8;2017(1):489-97).

[0056] Миелофиброз представляет собой клональное заболевание, возникающее в результате мутаций в гемопоэтических стволовых клетках, которые способствуют аномальной пролиферации и миелоидной дифференцировке (Mead AJ, Mullally A. Myeloproliferative neoplasm stem cells. *Blood*. 2017 Mar 23;129(12):1607-16). Помимо JAK2V617F у пациентов с МФ было обнаружено несколько других мутаций в JAK2 и других генах, которые были связаны с прогнозом, прогрессированием ОМЛ и ответом на ингибитор JAK руксолитиниб (Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017 Feb 9;129(6):667-679, Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, Mannelli F, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2018 Mar 23; Spiegel JY, McNamara C, Kennedy JA, Panzarella T, et al. Impact of genomic alterations on outcomes in myelofibrosis patients undergoing JAK1/2 inhibitor therapy. *Blood*. 2017 Sep 8;129(17):1729-1738; Newberry KJ, Patel K, Masarova L, Luthra R, et al. Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Blood*. 2017 Aug 31;130(9):1125-1131; Patel KP, Newberry KJ, Luthra R, Jabbour E, et al. Correlation of mutation profile and response in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib. *Blood*. 2015 Aug 6;126(6):790-7; Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005;7:387-

97; Wernig G, Mercher T, Okabe R, Levine L, Lee BH, Gilliland GL. Expression of JAK2V617F causes a polycythemia vera-like disease with associated myelofibrosis in a murine bone marrow transplant model. *Blood*. 2006;107:4274-81; Mercher T, Wernig G, Moore SA, Levine RL, Gu TL, Fröhling S, Cullen D, Polakiewicz RD, Bernard OA, Boggon TJ, Lee BH, Gilliland DG. JAK2T875N is a novel activating mutation that results in myeloproliferative disease with features of megakaryoblastic leukemia in a murine bone marrow transplantation model. *Blood*. 2006 Oct 15;108(8):2770-9; Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N. Engl. J. Med.* 2007 Feb 1;356(5):459-68; Pardanani A, Tefferi A, Jamieson C, Gabrail NY, et al. A phase 2 randomized dose-ranging study of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503) in patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J.* 2015 Aug 7;5:e335). Сообщалось, что федратиниб снижает частоту мутаций JAK2V617F в неклинических моделях МФ (Wernig G, Kharas MG, Okabe R, Moore SA, Leeman DS, Cullen DE, et al. Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera. *Cancer Cell*. 2008 Apr;13(4):311-20) и у пациентов с МФ (Pardanani A, Gotlib JR, Jamieson C, Cortes JE, Talpaz M, Stone RM, et al. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *J. Clin. Oncol.* 2011 Mar 1;29(7):789-96).

[0057] Аномальная экспрессия цитокинов и фиброз костного мозга являются характерными признаками МФ (Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017 Feb 9;129(6):667-679; Mondet J, Hussein K, Mossuz P. Circulating Cytokine Levels as Markers of Inflammation in Philadelphia Negative Myeloproliferative Neoplasms: Diagnostic and Prognostic Interest. *Mediators Inflamm.* 2015;670580). Сообщалось, что высокие уровни провоспалительных и фиброгенных цитокинов способствуют стромальным изменениям костного мозга (KM), неэффективному эритропоэзу/экстрамедуллярному гемопоэзу и конституциональным симптомам при МФ (Mondet J, Hussein K, Mossuz P. Circulating Cytokine Levels as Markers of Inflammation in Philadelphia Negative Myeloproliferative Neoplasms: Diagnostic and Prognostic Interest. *Mediators Inflamm.* 2015;670580; Tefferi A, Pardanani A. JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms: rationale, current data and perspective. *Blood Rev.* 2011 Sep;25(5):229-37). Было обнаружено, что федратиниб модулирует уровни циркулирующих цитокинов у пациентов с МФ, ранее не получавших лечение ингибиторами JAK (Pardanani A, Tefferi A, Jamieson C, Gabrail NY, et al. A phase 2 randomized dose-ranging study of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503) in patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J.* 2015 Aug 7;5:e335). Модуляция цитокинов коррелировала с устойчивым вирусным ответом и улучшением конституциональных симптомов у таких пациентов (Pardanani A, Tefferi A, Jamieson C, Gabrail NY, et al. A phase 2 randomized dose-ranging study of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503) in patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J.* 2015 Aug 7;5:e335). Однако эффект федратиниба на уровни циркулирующих цитокинов у пациентов, ранее принимавших руксолитиниб, не был определен.

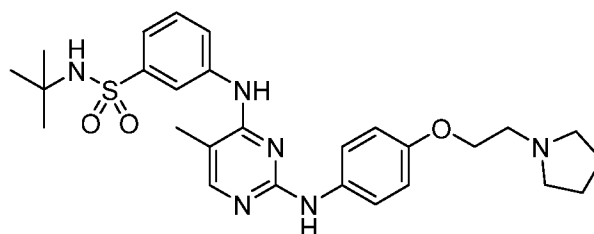
[0058] Недавние исследования начинают раскрывать иммунную регуляторную роль для JAK2V617F, а также для ингибиторов JAK, таких как руксолитиниб и федратиниб. Например, сообщалось, что JAK2V617F способствует уклонению миелоидных клеток MPN от иммунологического надзора за счет повышающей регуляции лиганда 1 белка запрограммированной гибели клеток (PD-L1) (Prestipino A, Emhardt AJ, Aumann K, O'Sullivan D, et. al. Oncogenic JAK2V617F causes PD-L1 expression, mediating immune escape in myeloproliferative neoplasms. *Sci. Transl. Med.* 2018 Feb 21;10(429)). Сообщалось, что руксолитиниб модулирует экспрессию PD-L1 в таких клетках (Prestipino A, Emhardt AJ, Aumann K, O'Sullivan D, et. al. Oncogenic JAK2V617F causes PD-L1 expression, mediating immune escape in myeloproliferative neoplasms. *Sci. Transl. Med.* 2018 Feb 21;10(429)). Сообщалось, что федратиниб модулирует экспрессию PD-L1 в опухолевых

клетках лимфомы (Hao Y, Chapuy B, Monti S, Sun HH, Rodig SJ, Shipp MA. Selective JAK2 inhibition specifically decreases Hodgkin lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma growth in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res.* 2014;20(10):2674-83). Доклинические и клинические данные показывают, что руксолитиниб может действовать как мощное иммунодепрессивное средство, подавляя болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ), снижая частоту и нарушая активацию Т- и NK-клеток у пациентов с МФ (Betts BC, Bastian D, Iamsawat S, Nguyen H, et al. Targeting JAK2 reduces GVHD and xenograft rejection through regulation of T cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Feb 13;115(7):1582-1587. Epub 2018; Schönberg K, Rudolph J, Vonnahme M, Parampalli et al. JAK Inhibition Impairs NK Cell Function in Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer Res.* 2015 Jun 1;75(11):2187-99; Parampalli Yajnanarayana S, Stübig T, Cornez I, Alchalby H, et al. JAK1/2 inhibition impairs T cell function in vitro and in patients with myeloproliferative neoplasms. *Br. J. Haematol.* 2015 Jun;169(6):824-33). Доклинические данные позволяют предположить, что федратиниб способен модулировать экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках лимфомы (Hao Y, Chapuy B, Monti S, Sun HH, Rodig SJ, Shipp MA. Selective JAK2 inhibition specifically decreases Hodgkin lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma growth in vitro and in vivo. *Clin. Cancer Res.* 2014 May 15;20(10):2674-83). В то же время неклинические данные показывают, что федратиниб оказывает слабое влияние на БТПХ (Betts BC, Veerapathran A, Pidala J, Yang H, et al. Targeting Aurora kinase A and JAK2 prevents GVHD while maintaining Treg and antitumor CTL function. *Sci. Transl. Med.* 2017 Jan 11;9(372)) и на развитие Т-клеток (Wernig G, Kharas MG, Okabe R, Moore SA, Leeman DS, Cullen DE, et al. Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera. *Cancer Cell.* 2008 Apr;13(4):311-20).

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

[0059] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения, стабилизации или уменьшения степени тяжести или прогрессирования одного или более миелопролиферативных расстройств. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения пациента, ранее получавшего лечение руксолитинибом (Якафи®; (3R)-3-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил] пропаннитрил).

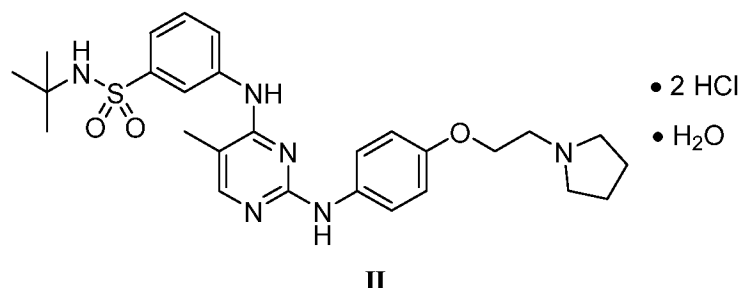
[0060] В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение пациенту, ранее получавшему лечение руксолитинибом, соединения I:



I

или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата. В некоторых вариантах реализации соединение I находится в форме дигидрохлоридной соли. Соединение I или его фармацевтически приемлемая соль могут существовать также в форме гидрата. В некоторых вариантах реализации соединение I находится в форме

дигидрохлорида моногидрата. Соответственно, в некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение нуждающемуся в этом пациенту соединения II:



[0061] В некоторых вариантах реализации пациент ранее получал лечение руксолитинибом в течение по меньшей мере 3 месяцев. В некоторых вариантах реализации пациент ранее получал лечение руксолитинибом в течение по меньшей мере 3 месяцев с недостаточной терапевтической эффективностью, определяемой как < 10 % уменьшение объема селезенки по данным МРТ. В некоторых вариантах реализации пациент ранее получал лечение руксолитинибом в течение по меньшей мере 3 месяцев с недостаточной терапевтической эффективностью, определяемой как < 30 % снижение размера селезенки относительно исходного состояния при пальпации. В некоторых вариантах реализации после первоначального ответа пациент демонстрировал повторный рост до < 10 % уменьшения объема селезенки по данным МРТ. В некоторых вариантах реализации после первоначального ответа пациент демонстрировал повторный рост до < 30 % снижения размера селезенки относительно исходного состояния при пальпации. Пациенты с недостаточной терапевтической эффективностью считаются не поддающимися лечению. Пациенты с повторным ростом до предшествующих параметров считаются рецидивирующими.

[0062] В некоторых вариантах реализации пациент ранее получал лечение руксолитинибом в течение по меньшей мере 28 суток, осложненное

- i. развитием необходимости в переливании эритроцитов; или
- ii. нежелательными явлениями степени, ≥ 3 , включая тромбоцитопению, анемию, гематому и/или кровоизлияние, во время лечения руксолитинибом.

[0063] В некоторых вариантах реализации у пациента имеется или диагностировано миелопролиферативное расстройство, которое является невосприимчивым к лечению руксолитинибом.

[0064] В некоторых вариантах реализации у пациента имеется или диагностировано миелопролиферативное расстройство, которое не поддается лечению руксолитинибом или является резистентным к нему.

[0065] В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается рецидив во время или после терапии руксолитинибом.

[0066] В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается непереносимость руксолитиниба. В некоторых вариантах реализации о непереносимости руксолитиниба свидетельствует гематологическая токсичность (например, анемия, тромбоцитопения и т. д.) или негематологическая токсичность.

[0067] В некоторых вариантах реализации пациент демонстрировал недостаточный ответ на гидроксимочевину или имеет непереносимость гидроксимочевины.

[0068] В некоторых вариантах реализации во время лечения руксолитинибом пациент испытывает или переносит, либо испытал или перенес, одно или более из следующего: отсутствие ответа, прогрессирование заболевания или снижение ответа на любом этапе лечения руксолитинибом. В некоторых вариантах

реализации о прогрессировании заболевания во время лечения руксолитинибом свидетельствует увеличение размера селезенки.

[0069] В некоторых вариантах реализации пациент, ранее получавший лечение руксолитинибом, имеет соматическую мутацию или клональный маркер, ассоциированные с или свидетельствующие о миелопролиферативном расстройстве. В некоторых вариантах реализации соматическая мутация выбрана из мутации JAK2, мутации CALR или мутации MPL. В некоторых вариантах реализации мутация JAK2 представляет собой V617F. В некоторых вариантах реализации мутация CALR представляет собой мутацию в экзоне 9. В некоторых вариантах реализации мутация MPL выбрана из W515K и W515L.

[0070] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения рецидивирующего или не поддающегося лечению миелопролиферативного расстройства, причем миелопролиферативное расстройство является рецидивирующим или не поддающимся лечению руксолитинибом.

[0071] В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное расстройство выбрано из MPN-ассоциированного миелофиброза промежуточного риска и MPN-ассоциированного миелофиброза высокого риска.

[0072] В некоторых вариантах реализации MPN-ассоциированный миелофиброз промежуточного риска выбран из первичного миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии (пост-ИП) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЭТ). В некоторых вариантах реализации MPN-ассоциированный миелофиброз является заболеванием промежуточного риска 1 (также обозначаемого как промежуточный-1 риск). В некоторых вариантах реализации MPN-ассоциированный миелофиброз является заболеванием промежуточного риска 2 (также обозначаемого как промежуточный-2 риск).

[0073] В некоторых вариантах реализации MPN-ассоциированный миелофиброз высокого риска выбран из первичного миелофиброза, миелофиброза после истинной полицитемии (пост-ИП) и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЭТ).

[0074] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ уменьшения объема селезенки по меньшей мере на 25 % у пациента с имеющимся или диагностированным у него миелопролиферативным расстройством. В некоторых вариантах реализации объем селезенки пациента уменьшается по меньшей мере на 35 %. В некоторых вариантах реализации объем селезенки определяют с помощью магнито-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ) и/или пальпации. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение объема селезенки по меньшей мере на 35 % до конца цикла 6.

[0075] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ повышения общей выживаемости у пациента с имеющимся или диагностированным у него миелопролиферативным расстройством. В некоторых вариантах реализации происходит повышение общей выживаемости относительно показателей наилучшей доступной терапии.

[0076] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ повышения частоты ответа в отношении симптомов у пациента с имеющимся или диагностированным у него миелопролиферативным расстройством. В некоторых таких вариантах реализации о частоте ответа в отношении симптомов свидетельствует по меньшей мере 50 % снижение общей оценки симптомов (TSS). В некоторых вариантах реализации о частоте ответа в отношении симптомов свидетельствует по меньшей мере 50 % снижение общей оценки симптомов (TSS) через 48 недель. В некоторых вариантах реализации о частоте

ответа в отношении симптомов свидетельствует по меньшей мере 50 % снижение общей оценки симптомов (TSS) через 24 недели. В некоторых вариантах реализации происходит повышение частоты ответа в отношении симптомов относительно показателей наилучшей доступной терапии.

[0077] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ увеличения медианной выживаемости в популяции пациентов, у которых наблюдается рецидив или которые не поддаются лечению руксолитинибом. В некоторых вариантах реализации медианная выживаемость в группе пациентов, у которых наблюдается рецидив или которые не поддаются лечению руксолитинибом, составляет более 6 месяцев. В некоторых вариантах реализации медианная выживаемость в группе пациентов, у которых наблюдается рецидив или которые не поддаются лечению руксолитинибом, составляет более 1 года. В некоторых вариантах реализации медианная выживаемость в группе пациентов, у которых наблюдается рецидив или которые не поддаются лечению руксолитинибом, составляет более 1,5 года. В некоторых вариантах реализации медианная выживаемость в группе пациентов, у которых наблюдается рецидив или которые не поддаются лечению руксолитинибом, составляет более 3 лет. В некоторых вариантах реализации медианная выживаемость в группе пациентов, у которых наблюдается рецидив или которые не поддаются лечению руксолитинибом, составляет более 5 лет. В некоторых вариантах реализации происходит повышение медианной выживаемости относительно показателей наилучшей доступной терапии.

[0078] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ снижения аллельной нагрузки у пациента, имеющего соматическую мутацию или клональный маркер, ассоциированные с или свидетельствующие о миелопролиферативном расстройстве. В некоторых вариантах реализации происходит снижение аллельной нагрузки относительно аллельной нагрузки пациента до прохождения лечения соединением I или его фармацевтически приемлемой солью или гидратом. В некоторых вариантах реализации соматическая мутация выбрана из мутации JAK2, мутации CALR или мутации MPL. В некоторых вариантах реализации мутация JAK2 представляет собой V617F. В некоторых вариантах реализации мутация CALR представляет собой мутацию в экзоне 9. В некоторых вариантах реализации мутация MPL выбрана из W515K и W515L.

[0079] В некоторых вариантах реализации предложенные способы индуцируют полный ответ (ПО). В некоторых вариантах реализации полный ответ включает одно или более из следующего:

- Костный мозг: * нормоцеллюлярность с поправкой на возраст; < 5 % бластов; миелофиброз ≤ 1 степени и
- Периферическая кровь: гемоглобин ≥ 100 г/л и ниже верхнего предела нормы (ВПН); количество нейтрофилов $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ и < ВПН;
- Количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ и < ВПН; < 2 % незрелых миелоидных клеток и
- Клинические показатели: Разрешение симптомов заболевания; селезенка и печень не пальпируются; нет признаков экстрамедуллярного гемопоэза (ЭМГ)

[0080] В некоторых вариантах реализации предложенные способы индуцируют частичный ответ (ЧО). В некоторых вариантах реализации частичный ответ включает одно или более из следующего:

- Периферическая кровь: гемоглобин ≥ 100 г/л и < ВПН; количество нейтрофилов $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ и < ВПН; количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ и < ВПН; и < 2 % незрелых миелоидных клеток и
- Клинические показатели: Разрешение симптомов болезни; селезенка и печень не пальпируются; нет признаков ЭМГ, или

- Костный мозг:* нормоцеллюлярность с поправкой на возраст; < 5 % бластов; миелофиброз ≤ 1 степени, и периферическая кровь: гемоглобин ≥ 85 , но < 100 г/л и < ВПН; количество нейтрофилов $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ и < ВПН; количество тромбоцитов ≥ 50 , но < $100 \times 10^9/\text{л}$ и < ВПН; < 2 % незрелых миелоидных клеток и
- Клинические показатели: Разрешение симптомов болезни; селезенка и печень не пальпируются; нет признаков ЭМГ

[0081] В некоторых вариантах реализации предложенные способы индуцируют клиническое улучшение (КУ). В некоторых вариантах реализации клиническое улучшение включает достижение анемии, ответа со стороны селезенки или симптомов без прогрессирования заболевания или увеличения тяжести анемии, тромбоцитопении или нейтропении.

[0082] В некоторых вариантах реализации предложенные способы индуцируют ответ со стороны селезенки. В некоторых вариантах реализации ответ со стороны селезенки включает одно или более из следующего:

- Спленомегалия которая пальпируется на исходном уровне на 5–10 см ниже левого реберного края (ЛРК), становится не пальпируемой; или
- Спленомегалия, которая пальпируется на исходном уровне на > 10 см ниже ЛРК, уменьшается на ≥ 50 %;
- Спленомегалия, которая пальпируется на исходном уровне на < 5 см ниже ЛРК, не подпадает под понятие ответа со стороны селезенки;
- Для оценки ответа со стороны селезенки требуется подтверждение методом МРТ или компьютерной томографии, демонстрирующее ≥ 35 % уменьшение объема селезенки

[0083] В некоторых вариантах реализации предложенные способы индуцируют выживаемость без прогрессирования заболевания и влияния на селезенку (SDPFS) по сравнению с наилучшей доступной терапией.

[0084] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ минимизации одного или более нежелательных явлений, относящихся к или возникших в результате лечения соединением I и/или соединением II. В некоторых вариантах реализации у пациента существует риск развития энцефалопатии Вернике. В некоторых таких вариантах реализации пациента отслеживают в отношении энцефалопатии Вернике.

[0085] В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное расстройство представляет собой миелофиброз. В некоторых вариантах реализации миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз. В некоторых вариантах реализации миелофиброз представляет собой вторичный миелофиброз. В некоторых вариантах реализации миелофиброз представляет собой миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии. В некоторых вариантах реализации миелофиброз представляет собой миелофиброз после истинной полицитемии.

[0086] В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное расстройство представляет собой истинную полицитемию. В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное расстройство представляет собой эссенциальную тромбоцитемию. В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное расстройство представляет собой острый миелоидный лейкоз.

[0087] В некоторых вариантах реализации соединение I вводят в виде гидрохлоридной соли. В некоторых вариантах реализации соединение I вводят в виде дигидрохлоридной соли. В некоторых вариантах

реализации соединение I вводят в виде дигидрохлорида моногидрата (например соединения II). Следует понимать, что подразумевается, что ссылки на соединение I в данном документе охватывают все соли и формы, включая форму гидрохлоридной соли, дигидрохлоридной соли и моногидрата дигидрохлорида.

[0088] В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) вводят пациенту в виде единичной дозированной формы. В некоторых вариантах реализации единичная дозированная форма соединения I или соединения II представляет собой молярный эквивалент массы свободного основания соединения. Например, доза 100 мг формы свободного основания соединения I соответствует около 117,30 мг соединения I в форме моногидрата дигидрохлорида (т. е. соединения II). В некоторых вариантах реализации единичная дозированная форма соединения I или соединения II представляет собой около 50 мг, около 100 мг, около 150 мг или около 200 мг, при этом количество соединения I или соединения II представляет собой молярный эквивалент массы свободного основания соединения. В некоторых вариантах реализации единичная дозированная форма соединения I или соединения II представляет собой 100 мг, причем количество соединения II представляет собой молярный эквивалент массы свободного основания соединения.

[0089] В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) вводят пациенту в виде пероральной дозированной формы. В некоторых таких вариантах реализации пероральная дозированная форма представляет собой капсулу. В некоторых вариантах указанная пероральная дозированная форма представляет собой таблетку.

[0090] В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) вводят один раз в сутки (р/с). В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) вводят пациенту в общей суточной дозе около 200 мг, около 300 мг или около 400 мг. В некоторых вариантах реализации соединение I или соединение II вводят пациенту в общей суточной дозе около 400 мг. В некоторых вариантах реализации соединение I или соединение II вводят пациенту в общей суточной дозе около 300 мг. В некоторых вариантах реализации соединение I или соединение II вводят пациенту в общей суточной дозе около 200 мг. В некоторых вариантах реализации общую суточную дозу соединения I или соединения II модифицируют вследствие нежелательного явления. В некоторых вариантах реализации общую суточную дозу соединения I или соединения II уменьшают. В некоторых вариантах реализации общую суточную дозу соединения I или соединения II уменьшают от около 400 мг до около 300 мг. В некоторых вариантах реализации общую суточную дозу соединения I или соединения II уменьшают до около 200 мг. Следует понимать, что количество (например общая суточная доза) соединения I или соединения II представляет собой молярный эквивалент, например, около 400 мг, около 300 мг или около 200 мг, массы свободного основания.

[0091] В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) вводят один раз в сутки в течение 28-суточного цикла. В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) вводят один раз в сутки в течение двух 28-суточных циклов. В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) вводят один раз в сутки в течение трех, четырех, пяти или более 28-суточных циклов. В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) вводят один раз в сутки в течение шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати или более 28-суточных циклов. В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую

соль или гидрат (например соединение II) вводят один раз в сутки в течение по меньшей мере шести 28-суточных циклов. В некоторых вариантах реализации соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат (например соединение II) вводят один раз в сутки до того момента, когда симптомы заболевания более не подлежат определению. В некоторых вариантах реализации соединение I или соединение II вводят на протяжении жизни пациента. В некоторых вариантах реализации соединение I или соединение II вводят один раз в сутки в течение одного или более 28-суточных циклов с последующим перерывом в приеме доз. В контексте данного документа «перерыв приеме доз» означает период времени, в течение которого соединение I или соединение II не вводят пациенту. В некоторых вариантах реализации перерыв приеме доз составляет одни сутки, одну неделю или один 28-суточный цикл. В некоторых вариантах реализации соединение I или соединение II вводят один раз в сутки в течение одного или более 28-суточных циклов с последующим перерывом в приеме доз, а затем возобновляют введение соединения I или соединения II один раз в сутки с сохранением уровня дозы, применяемого до перерыва в приеме доз. В некоторых вариантах реализации соединение I или соединение II вводят один раз в сутки в течение одного или более 28-суточных циклов с последующим перерывом в приеме доз, а затем возобновляют введение соединения I или соединения II один раз в сутки с уровнем дозы, на 100 мг меньшим, чем доза соединения I или соединения II, применяемая до перерыва в приеме доз. В некоторых вариантах реализации общую суточную дозу соединения I или соединения II титруют в сторону увеличения на 100 мг после предшествующего уменьшения дозы. Следует понимать, что количество (например общая суточная доза) соединения I или соединения II представляет собой молярный эквивалент, например, около 400 мг, около 300 мг или около 200 мг, массы свободного основания.

[0092] В некоторых вариантах реализации пациент имеет миелопролиферативное расстройство или паталогическое состояние. В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное расстройство или паталогическое состояние выбрано из первичного миелофиброза, вторичного миелофиброза, истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии. В некоторых вариантах реализации вторичный миелофиброз выбран из миелофиброза после истинной полицитемии и миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии. В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное расстройство представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). В некоторых вариантах реализации первичный миелофиброз представляет собой миелофиброз промежуточного или высокого риска по Динамической международной прогностической системе оценки (DIPSS). В некоторых вариантах реализации указанный способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту композиции, содержащей соединение I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат. В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение нуждающемуся в этом пациенту композиции, содержащей соединение II.

[0093] В некоторых вариантах реализации предшествующая терапия представляет собой лечение соединением I или его фармацевтически приемлемой солью или гидратом. В некоторых вариантах реализации предшествующая терапия была прекращена при появлении повышенных уровней амилазы, липазы, аспаратаминотрансферазы («АСТ»), аланинаминотрансферазы («АЛТ») и/или креатинина. В некоторых вариантах реализации предшествующая терапия была прекращена при появлении признаков гематологического паталогического состояния, выбранного из группы, состоящей из анемии, тромбоцитопении и нейтропении.

[0094] Содержание каждого из литературных источников, упомянутых в данном документе, в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

ПРИМЕРЫ

Пример 1.

[0095] Краткое содержание протокола. В исследовании будут участвовать приблизительно 192 субъекта, рандомизированных в соотношении 2:1 в одну из двух групп в многоцентровом открытом рандомизированном многонациональном исследовании с участием субъектов, ранее проходивших лечение руксолитинибом и имеющих первичный миелофиброз (ПМФ), постполицитемический миелофиброз (пост-ИП-МФ) или посттромбоцитемический миелофиброз (пост-ЭТ-МФ) промежуточного или высокого риска согласно DIPSS (Динамической международной прогностической системе оценки).

[0096] Цели. Первичная цель исследования заключается в оценке процентной доли субъектов исследования с уменьшением объема селезенки по меньшей мере на 35 % в группах федратиниба и наилучшей доступной терапии (НДТ). Вторичными целями исследования являются:

- Оценка (МФ)-ассоциированных симптомов миелофиброза, определяемых по форме оценки симптомов миелофиброза (MFSAF)
- Оценка процентной доли субъектов исследования с по меньшей мере 25 % уменьшением объема селезенки (УОС)
- Оценка безопасности федратиниба
- Оценка уменьшения размера селезенки при пальпации
- Оценка продолжительности ответа селезенки по данным МРТ/КТ и при пальпации
- Оценка продолжительности ответа в отношении симптомов
- Оценка выживаемости без прогрессирования заболевания и влияния на селезенку
- Оценка эффективности стратегии снижения рисков возникновения желудочно-кишечных явлений и энцефалопатии Вернике (ЭВ)
- Оценка связанного со здоровьем качества жизни (HRQoL) по опроснику по качеству жизни C30 Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-C30)
- Оценка результатов лечения по оценке пациента (PRO) по опроснику EQ-5D-5L
- Оценка общей выживаемости (ОВ)

[0097] Поисковыми целями исследования являются:

- Оценить время до развития ответа со стороны селезенки при пальпации
- Оценка ответа селезенки по данным МРТ/КТ с наилучшим ответом в течение первых 6 циклов
- Изучение фармакодинамических эффектов (например, циркулирующих цитокинов, профилирования гемопоэтических клеток) активности федратиниба в связи с параметрами эффективности
- Изучение прогностических маркеров (например, генных мутаций) в связи с параметрами эффективности
- Оценка популяционной фармакокинетики и зависимости «воздействие – ответ» федратиниба для субъектов, получающих лечение федратинибом
- Оценка влияния исследуемого лечения на выбранные связанные с лечением симптомы с точки зрения субъекта (диарея, тошнота, рвота, головокружение, головная боль), оцениваемые по

версии результатов лечения по оценке пациента по стандартным терминологическим критериям нежелательных явлений (PRO-CTCAE).

[0098] Исследуемая популяция. Приблизительно 192 субъекта исследования будут рандомизированы в соотношении 2:1 в группу федратиниба и в группу наилучшей доступной терапии (НДТ).

[0099] *Стратификация при рандомизации согласно:*

- Категории риска (DIPSS) прмж-1 и прмж-2 по сравнению с высоким риском
- Размер селезенки при пальпации: < 15 см ниже ЛРК в сопоставлении с ≥ 15 см ниже ЛРК
- Тромбоциты ≥ 100000 /мкл в сопоставлении с тромбоцитами < 100000/мкл

[00100] *Критерии включения.* Субъекты должны удовлетворять следующим критериям для их включения в исследование:

1. Субъекту исполнилось по меньшей мере 18 лет на момент подписания формы информированного согласия (ФИС)
2. Субъект имеет оценку общего состояния (ООС) по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0, 1 или 2
3. Субъекту поставлен диагноз первичного миелофиброза (ПМФ) в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г., или диагноз пост-ЭТ или пост-ИП миелофиброза в соответствии с критериями IWG-MRT 2007 г., подтвержденный последним местным патологическим заключением
4. Субъект имеет промежуточную или высокую оценку риска по DIPSS
5. Субъект имеет определяемую спленомегалию во время периода скрининга, о чем свидетельствует объем селезенки ≥ 450 см³ по оценкам МРТ или КТ-сканирования или пальпируемая селезенка, определяемая на ≥ 5 см ниже левого реберного края.
6. Субъект ранее принимал руксолитиниб и должен соответствовать по меньшей мере одному из следующих критериев (а или b)
 - a. Лечение руксолитинибом в течение ≥ 3 месяцев с недостаточной терапевтической эффективностью, определяемой как < 10 % уменьшение объема селезенки по данным МРТ или < 30 % снижение размера селезенки от исходного состояния при пальпации, или как повторный рост до этих параметров после первоначального ответа
 - b. Лечение руксолитинибом в течение ≥ 28 суток, осложненное любым из следующего:
 - Развитие необходимости в переливании эритроцитов (по меньшей мере 2 единицы/месяц в течение 2 месяцев) или
 - НЯ степени ≥ 3 , включая тромбоцитопению, анемию, гематому и/или кровоизлияние во время лечения руксолитинибом
7. Связанные с лечением проявления токсичности у субъекта, возникшие в результате предыдущей терапии, должны быть снижены до степени 1 или до предлечебного исходного состояния до начала последней терапии перед рандомизацией
8. Субъект должен понимать и добровольно подписать ФИС до проведения каких-либо связанных с исследованием оценок/процедур
9. Субъект готов и способен придерживаться режима визитов в течение исследования и других требований по протоколу

10. Женщина детородного потенциала (ЖДП) должна:

- а. Иметь два отрицательных теста на беременность, подтвержденных исследователем, во время периода скрининга до начала исследуемой терапии. Она должна дать согласие на постоянное тестирование на беременность в течение курса исследования и после окончания исследуемого лечения. Это требуется, даже если субъект практикует полное воздержание* от гетеросексуальных контактов.
- б. Принять обязательство полного воздержания* от гетеросексуальных контактов (что должно проверяться на ежемесячной основе и регистрироваться в первичной документации) или дать согласие использовать и быть в состоянии придерживаться приемлемой эффективной контрацепции** без прерывания за 14 суток до начала приема исследуемого продукта, во время исследуемой терапии (включая прерывание в приеме доз) и в течение 28 суток после прекращения исследуемой терапии.

Примечание: Женщина детородного потенциала (ЖДП) является женщиной, которая: 1) в какой-то момент времени достигла менархе, 2) не подвергалась гистерэктомии или двусторонней овариэктомии или 3) не достигла естественной постменопаузы (аменорея после терапии рака не исключает детородный потенциал) в течение по меньшей мере 24 последовательных месяцев (т. е. имела менструацию в любое время в течение предыдущих 24 последовательных месяцев).

11. Субъект мужского пола должен:

Практиковать полное воздержание *(что должно проверяться на ежемесячной основе) или согласиться на использование презерватива во время полового контакта с беременной женщиной или женщиной детородного потенциала во время участия в исследовании, во время перерывов в приеме препарата и в течение по меньшей мере 30 суток после прекращения приема исследуемого продукта или более, согласно требованиям для каждого соединения и/или согласно местным нормативам, даже если он перенес успешную вазэктомию.

* Полное воздержание является приемлемым при условии, что это соответствует предпочитаемому и обычному образу жизни субъекта. [Периодическое воздержание (например, календарный, овуляционный, симптотермальный, постовуляционный методы) и прерывание полового акта не являются приемлемыми методами контрацепции].

** Согласие на применение высокоэффективных методов контрацепции, которые по отдельности или в комбинации приводят к снижению показателя индекса Перля до менее 1 % в год при систематическом и правильном применении на протяжении всего исследования. Такие методы включают: комбинированные (содержащие эстроген и прогестин) гормональные контрацептивы: пероральные; интравагинальные; трансдермальные; гормональные контрацептивы, содержащие только прогестин, связанные с подавлением овуляции: пероральные; инъекционные гормональные контрацептивы; имплантируемые гормональные контрацептивы; размещение внутриматочного устройства (IUD); размещение внутриматочной системы высвобождения гормонов (IUS); двусторонняя окклюзия маточных труб; партнер после вазэктомии.

[00101] *Критерии исключения.* Наличие любого из следующего исключает участие субъекта в исследовании:

1. Любое из следующих отклонений лабораторных показателей от нормы:
 - а. Тромбоциты < 50000/мкл

- b. Абсолютное количество нейтрофилов (АКН) $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$
 - c. Миелобласты $\geq 5\%$ в периферической крови
 - d. Сывороточный клиренс креатинина < 30 мл/мин (по формуле модификации диеты при заболевании почек [MDRD])
 - e. Сывороточные амилаза и липаза $> 1,5$ х ВПН
 - f. Аспаратаминотрансфераза (АСТ) или аланинаминотрансфераза (АЛТ) > 3 х верхнего предела нормы (ВПН)
 - g. Общий билирубин $> 1,5$ х ВПН, общий билирубин субъекта $1,5 - 3,0$ х ВПН является приемлемым, если фракция прямого билирубина составляет $< 25\%$ от общего билирубина
2. Субъектом является беременная или кормящая женщина
 3. Субъект, ранее перенесший спленэктомию
 4. Субъект, ранее перенесший или планирующий трансплантацию гемопоэтических клеток
 5. Субъект с энцефалопатией Вернике (ЭВ) в анамнезе
 6. Субъект с признаками или симптомами ЭВ (например, тяжелая атаксия, паралич глаз или мозжечковые симптомы) без задокументированного исключения ЭВ по уровню тиамина и МРТ головного мозга
 7. Субъект с дефицитом тиамина, определяемым как уровни тиамина в цельной крови ниже нормального диапазона в соответствии с институциональным стандартом, который по имеющимся данным не был скорректирован до рандомизации.
 8. Субъект с сопутствующим лечением или применением фармацевтических, растительных средств или продуктов питания, которые, как известно, являются сильными индукторами цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), чувствительными субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном, чувствительными субстратами цитохрома P450 2C19 (CYP2C19) с узким терапевтическим диапазоном или чувствительными субстратами цитохрома P450 2D6 (CYP2D6) с узким терапевтическим диапазоном
 9. Субъект, получающий любую химиотерапию, иммуномодулирующую лекарственную терапию (например, талидомид, интерферон-альфа), анагрелид, иммуносупрессивную терапию, системные кортикостероиды > 10 мг/сутки, преднизон или эквивалентные препараты. Субъекты, которые ранее принимали гидроксимочевину (например, гидреа) в прошлом, могут быть включены в исследование, если они не принимали ее в течение 14 суток до рандомизации.
 10. Субъект принимал руксолитиниб в течение 14 суток до рандомизации.
 11. Субъект, ранее принимавший ингибитор(ы) Янус-киназы (JAK), отличный(е) от лечения руксолитинибом
 12. Субъект принимает аспирин в дозах > 150 мг в сутки.
 13. Субъект, перенесший серьезную операцию в течение 28 суток до рандомизации.
 14. Субъект с диагнозом хронического заболевания печени (например, хронической алкогольной болезни печени, аутоиммунного гепатита, склерозирующего холангита, первичного билиарного цирроза, гемохроматоза, неалкогольного стеатогепатита)
 15. Субъект с предшествующим злокачественным новообразованием, отличным от исследуемого заболевания, за исключением случаев, когда субъекту не требовалось лечение злокачественного

новообразования в течение по меньшей мере 3 лет до рандомизации. При этом могут быть включены субъекты со следующими анамнезом/сопутствующими патологическими состояниями при условии их успешного лечения: неинвазивный рак кожи, рак шейки матки *in situ*, карцинома молочной железы *in situ*, случайное гистологическое обнаружение рака простаты (T1a или T1b с использованием системы определения клинической стадии опухоли, узлов, метастазов [TNM]) или без заболевания и находящиеся только на гормональном лечении

16. Субъект с неконтролируемой застойной сердечной недостаточностью (классификация 3 или 4 Нью-Йоркской кардиологической ассоциации).
17. Субъект с установленным вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), установленным активным инфекционным гепатитом В (HepB) и/или установленным активным инфекционным гепатитом С (HepC)
18. Субъект, имеющий серьезную активную инфекцию
19. Субъект, имеющий какое-либо серьезное желудочное или другое расстройство, которое ингибировало бы всасывание пероральных лекарств
20. Субъект не способен проглотить капсулу
21. Субъект имеет какое-либо серьезное заболевание, отклонения лабораторных показателей от нормы или психическое заболевание, которые не позволили бы субъекту участвовать в исследовании
22. Субъект имеет любое состояние, в том числе наличие отклонений лабораторных показателей от нормы, которое подвергло бы субъекта неприемлемому риску, если бы он/она участвовали в исследовании, или любое патологическое состояние, которое затрудняет интерпретацию данных исследования
23. Субъект имеет какое-либо патологическое состояние, затрудняющее интерпретацию данных исследования
24. Субъект, участвующий в любом исследовании исследуемого средства (лекарственного средства, биологического препарата, устройства) в течение 30 суток до рандомизации

[00102] Дизайн исследования. Исследование включает:

- 28-суточный скрининговый период
- Рандомизация в соотношении 2:1 на федратиниб или наилучшую доступную терапию (НДТ)
- Стратификация при рандомизации согласно:
 - Категории риска (DIPSS) прмж-1 и прмж-2 по сравнению с высоким риском
 - Размер селезенки при пальпации: < 15 см ниже левого реберного края (ЛРК) в сопоставлении с ≥ 15 см ниже ЛРК
 - Тромбоциты ≥ 100000 /мкл в сопоставлении с тромбоцитами < 100000/мкл
- Период лечения в рамках исследования (время приема исследуемого препарата плюс 30 суток после последней дозы)
- Субъектам разрешается переход из группы НДТ в группу федратиниба после оценки ответа по циклу 6 или до оценки ответа по циклу 6 в случае подтвержденного прогрессирования спленомегалии по данным МРТ/КТ-сканирования.
- Период последующего наблюдения для оценки выживаемости в отношении прогрессирования и выживаемости

[00103] Ожидаемая продолжительность исследования составляет приблизительно 5 лет, которые включают приблизительно 24 месяца для полного включения и 30 месяцев для лечения и последующего наблюдения. Фактическая продолжительность исследования будет зависеть от медианной продолжительности лечения для субъектов.

[00104] Окончание исследования определяется как дата последнего визита последнего субъекта с целью завершения последующего наблюдения для оценки выживаемости или дата получения последних данных от последнего субъекта, которые необходимы для первичного, вторичного и/или поискового анализа, как предписано протоколом, в зависимости от того, какая дата является более поздней. Окончание исследования ожидается приблизительно через 2 года после рандомизации последнего субъекта. Исследование завершается после того, как были проанализированы все ключевые конечные точки и цели исследования. Субъекты, которые остаются на активном лечении и продолжают получать пользу, могут иметь доступный для них протокол дополнительного исследования или альтернативные средства предоставления им исследуемого лекарственного средства после закрытия исследования.

[00105] Период скрининга. Все включенные субъекты будут проходить процедуры скрининга в течение периода скрининга, который должен быть завершен в течение 28 суток до начала исследуемого лечения. Это послужит для определения допуска к участию в исследовании на основе всех критериев включения и исключения, определенных в протоколе. Для субъектов, которые получают руксолитиниб в течение периода скрининга или у которых во время скрининга были обнаружены потенциально обратимые отклонения лабораторных показателей от нормы (или другие критерии, исключающие участие пациента), период скрининга может быть продлен до 35 суток (дополнительные 7 суток). При необходимости, рандомизации будет предшествовать период постепенного прекращения предыдущего лечения в соответствии с информацией о назначении и времени выведения для предыдущего лечения согласно критериям включения и исключения, который следует начать не менее чем за 14 суток до скрининга с помощью МРТ/КТ-сканирования для исследования.

[00106] Рандомизация. После подтверждения допуска к участию субъектов будут рандомизировать в соотношении 2:1 в одну из следующих групп:

- Группа 1 (федратиниб) будет включать до 128 субъектов, получающих федратиниб, 400 мг
- Группа 2 (НДТ) будет включать до 64 субъектов, получающих наилучшую доступную терапию

[00107] Период лечения. Циклы определяются в административных целях как 4-недельные периоды (28 суток) независимо от назначенной группы лечения. Субъекты могут продолжать лечение исследуемым препаратом до достижения неприемлемой токсичности, отсутствия терапевтического эффекта, прогрессирования заболевания или до отзыва согласия.

[00108] Доза федратиниба составляет 400 мг/сутки п/о (4 капсулы по 100 мг) для самостоятельного перорального приема один раз в сутки непрерывно в амбулаторных условиях, предпочтительно вместе с ужином, в одно и то же время каждый день. В случае пропуска дозы следующую дозу следует принять на следующие сутки в то же время суток, что и ранее до пропуска дозы. Федратиниб вводят в форме моногидрата дигидрохлорида (т.е. соединения II).

[00109] Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с приемом федратиниба, являются гематологические и желудочно-кишечные. Гематологические нежелательные явления, связанные с ингибиторами JAK, зависят от дозы и механизма, а их контроль осуществляют посредством снижения дозы, прерывания приема дозы и трансфузий.

[00110] Если субъект не переносит терапию федратинибом после 2 снижений уровня дозы по сравнению с начальной дозой, его/ее следует исключить из исследуемого лечения. Если токсичность не будет устранена в течение периода, указанного в таблице схемы изменения дозы (таблица 1), субъектов следует исключить из исследуемого лечения. В некоторых случаях возможно повторное повышение доз, как определено в таблице «Схема изменения доз» (таблица 1). Суточная доза федратиниба не может превышать 400 мг/сутки.

[00111] Субъекты, получавшие лечение в группе со схемой наилучшей доступной терапии (НДТ), будут получать лечение в соответствии с местными предписаниями. НДТ может включать любое лечение, выбранное исследователем, и не ограничивается одобренными ингибиторами JAK (применяемыми в соответствии с предписаниями), химиотерапией (например, гидроксимочевиной), анагредидом, кортикостероидом, гемопоэтическим фактором роста, иммуномодулирующим средством, андрогенами, интерфероном, и также может включать «отсутствие лечения» и симптоматическое лечение. НДТ может не включать исследуемые средства, федратиниб (если он одобрен в ходе исследования) и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

[00112] Субъекты могут перейти из группы НДТ в группу федратиниба в любое время до оценки ответа по циклу 6 в случае подтвержденного прогрессирования спленомегалии (по данным МРТ/КТ-сканирования) или после оценки ответа по циклу 6. Подтвержденное прогрессирование спленомегалии определяется как увеличение объема селезенки по данным МРТ/КТ-сканирования (в течение 28 суток до перехода) $\geq 25\%$ по сравнению с исходным уровнем субъекта, оцениваемым центральной лабораторией визуализации. Субъектам в группе НДТ, которые прекращают лечение до оценки ответа по циклу 6 без подтвержденного прогрессирования спленомегалии, разрешается остаться в исследовании и в конечном итоге перейти к оценке ответа по циклу 6.

[00113] Наличие любого из следующих факторов исключает переход пациента на лечение федратинибом:

1. Любые из следующих отклонений лабораторных показателей от нормы, выявленные в течение 28 суток до перехода:
 - Тромбоциты $< 25000/\text{мкл}$ или тромбоциты $< 50000/\text{мкл}$, если это связано с обширным кровотечением
 - Абсолютное количество нейтрофилов (АКН) $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$
 - Миелобласты $\geq 5\%$ в периферической крови
 - Сывороточный клиренс креатинина < 30 мл/мин (по формуле модификации диеты при заболевании почек [MDRD])
 - Сывороточные амилаза или липаза $> 2,0 \times \text{ВПН}$
 - Аспаратаминотрансфераза (АСТ) или аланинаминотрансфераза (АЛТ) $> 3 \times \text{ВПН}$
 - Общий билирубин $> 1,5 \times \text{ВПН}$, общий билирубин субъекта $1,5 - 3,0 \times \text{ВПН}$ является приемлемым, если фракция прямого билирубина составляет $< 25\%$ от общего билирубина
2. Субъект с признаками, указывающими на трансформацию/прогрессирование миелофиброза в бластную фазу.
3. Субъект получал руксолитиниб, любой другой ингибитор JAK или гидроксимочевину в течение 14 суток до перехода.

4. Субъект с дефицитом тиамина, определяемым как уровни тиамина в цельной крови ниже нормального диапазона в соответствии с институциональным стандартом, который по имеющимся данным не был скорректирован до перехода.
5. Субъект с признаками или симптомами ЭВ (например, тяжелая атаксия, паралич глаз или мозжечковые симптомы) без задокументированного исключения ЭВ по уровню тиамина и МРТ головного мозга
6. Субъект с сопутствующим лечением или применением фармацевтических, растительных средств или продуктов питания, которые, как известно, являются сильными индукторами цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), чувствительными субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном, чувствительными субстратами цитохрома P450 2C19 (CYP2C19) с узким терапевтическим диапазоном или чувствительными субстратами цитохрома P450 2D6 (CYP2D6) с узким терапевтическим диапазоном
7. Субъект, имеющий серьезную активную инфекцию

[00114] Во время исследования всех субъектов будут контролировать на предмет нежелательных явлений. Всех субъектов, прекративших терапию по протоколу по любой причине, будут наблюдать в течение 30 суток после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства для сбора данных о безопасности.

[00115] Ожидается, что средний период лечения для каждого субъекта в группе федратиниба будет составлять приблизительно 12 месяцев. Субъекты, получающие НДТ, могут перейти на лечение федратинибом в любое время до оценки ответа по циклу 6 в случае подтвержденного прогрессирования спленоомегалии (по данным МРТ/КТ-сканирования) или после оценки ответа по циклу 6. Фактическая продолжительность исследования для отдельного субъекта будет зависеть от фактической продолжительности лечения и продолжительности последующего наблюдения для оценки выживаемости и, как ожидается, не будет превышать 5 лет.

[00116] Для сведения токсичности лекарственного средства к минимуму для отдельных субъектов можно применять гибкий режим модификации дозы с возможными суточными дозами 200 мг, 300 мг или 400 мг. Для субъектов с тяжелым нарушением функции почек и одновременным введением сильных или умеренных ингибиторов CYP3A4 дозу федратиниба корректируют, как описано ниже.

[00117] Схема модификации дозы федратиниба

[00118] Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с приемом федратиниба, являются гематологические и желудочно-кишечные явления. Гематологические нежелательные явления, связанные с ингибиторами JAK, зависят от дозы и механизма, а их контроль осуществляют посредством снижения дозы, прерывания приема дозы и трансфузий.

[00119] Если субъект испытывает токсичность лекарственного средства, как указано ниже в таблице 1, дозирование необходимо прервать; в некоторых случаях (т. е., когда это не является отклонением функциональной печеночной пробы (ФПП)) дозу можно титровать посредством снижения на 100 мг/сутки во время исследования, в зависимости от решения исследователя, до минимальной дозы 200 мг/сутки.

[00120] Если субъект не переносит терапию федратинибом после 2 снижений уровня дозы по сравнению с начальной дозой, его/ее следует исключить из исследуемого лечения. Если токсичность не будет устранена в течение периода, указанного ниже в таблице 1, субъектов следует исключить из исследуемого лечения.

Повторное повышение доз возможно в некоторых случаях. Суточная доза федратиниба не может превышать 400 мг/сутки (с учетом массы свободного основания).

Таблица 1. Схема модификации дозы федратиниба

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

Нежелательное явление	Контроль федратиниба	Восстановление	Доза федратиниба после восстановления
Печеночное (отклонения ФПП)			
АСТ, или АЛТ, или общий билирубин ≥ 3 степени	Приостановить прием федратиниба Еженедельное отслеживание ФПП, до устранения проблемы После возобновления приема федратиниба отслеживание ФПП каждые 2 недели в течение 3 последующих циклов как минимум	Степень ≤ 1	Приостановить прием федратиниба ≤ 14 суток: снижение дозы на 1 уровень дозы: снижение на 100 мг в сутки Последующее титрование дозы в сторону увеличения не допускается Приостановить прием федратиниба > 14 суток (НЯ не возвращалось до степени ≤ 1): прием федратиниба окончательно прекратить 4 степень при отсутствии очевидной причины: окончательно прекратить прием федратиниба
Рецидив отклонения ФПП (т. е. токсичность ≥ 3 степени) после снижения дозы	Окончательное прекратить прием федратиниба	-	-
Желудочно-кишечное			
Тошнота, рвота, диарея или запор 2 степени, которые не поддаются адекватным терапевтическим или поддерживающим мерам в течение 48 часов	Приостановить прием федратиниба до 14 суток	Токсичность снижена до степени ≤ 1	Рассмотреть возможность возобновления приема дозы на том же уровне после устранения нежелательного явления
Тошнота, рвота, диарея или запор ≥ 3 степени или их	Приостановить прием федратиниба до 14 суток	Токсичность снижена до степени ≤ 1	Рассмотреть возможность снижения уровня одной дозы

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

НЯ = нежелательное явление; АЛТ = аланинаминотрансфераза;
 АСТ = аспаратаминотрансфераза; ЖК = желудочно-кишечный; ФПП = функциональная печеночная проба.

[00121] *Корректировка дозы при одновременном применении с сильными и умеренными ингибиторами CYP3A4*

[00122] Одновременный прием федратиниба с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 может увеличить воздействие федратиниба. Повышенное воздействие федратиниба может повысить риск связанных с воздействием НЯ и требует особого внимания.

[00123] Для субъектов с одновременным введением сильного ингибитора СYP3A4 рекомендуется снижение начальной дозы федратиниба с 400 мг до 200 мг. В случаях, если во время лечения требуется введение сильного ингибитора СYP3A4, следует рассмотреть возможность снижения дозы на 2 уровня (например, с 300 мг до 100 мг). Сильные ингибиторы СYP3A4 включают без ограничения боцепревир, кобицистат, кониваптан, данопревир и ритонавир, элвитегравир и ритонавир, грейпфрутовый сок, индинавир и ритонавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир и ритонавир, паритапревир и ритонавир и (омбитасвир и/или дасабувир), позаконазол, ритонавир, саквинавир и ритонавир, телапревир, типранавир и ритонавир, тролеандомицин и вориконазол.

[00124] Для субъектов с одновременным приемом умеренного ингибитора СYP3A4 следует снизить начальную дозу федратиниба с 400 мг до 300 мг. В случаях, если во время лечения требуется введение умеренного ингибитора СYP3A4, следует рассмотреть возможность снижения дозы на 1 уровень (например, с 300 мг до 200 мг). Умеренные ингибиторы СYP3A4 включают без ограничения апрепитант, циметидин, ципрофлоксацин, клотримазол, кризотиниб, циклоспорин, дронедазон, эритромицин, флуконазол, флувоксамин, иматиниб, тофизопам и верапамил.

[00125] Если необходимо снизить дозу федратиниба ниже 100 мг в сутки на основании любых НЯ, связанных с федратинибом, вследствие потенциально повышенной концентрации федратиниба в плазме, следует рассмотреть возможность снижения средней суточной дозы посредством введения, например, 100 мг федратиниба через сутки, что эквивалентно средней суточной дозе 50 мг. Если после снижения дозы федратиниба НЯ сохраняются, следует рассмотреть возможность прерывания приема федратиниба или сильных ингибиторов СYP3A4 с учетом общего отношения польза/риск для пациента. В случаях, если одновременный прием с ингибитором СYP3A4 прекращают, дозу федратиниба следует соответственно повторно увеличить.

[00126] *Корректировка дозы при почечной недостаточности.* Для пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести корректировка дозы не рекомендуется. Для субъектов, у которых во время исследования развивается тяжелая почечная недостаточность, дозу федратиниба следует скорректировать на один уровень (например, с 400 мг до 300 мг один раз в сутки [p/c]). Субъектам, принимающим плановую дозу 200 мг 1 раз в сутки, разрешается снизить дозу до 100 мг.

[00127] Периферическую кровь и сыворотку будут собирать в целях поисковой оценки мутаций, цитокинов и профилей циркулирующих клеток крови на исходном уровне, а также во время лечения для оценки фармакодинамических эффектов федратиниба. Фармакодинамические показатели могут включать воспалительные цитокины (например, фактор некроза опухолей- α [TNF- α], интерлейкин-12 [IL-12]), иммуномодулирующие цитокины (например, IL-2, IL-6, IL-8 и IL-15) (Tefferi A, Pardanani A. JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms: rationale, current data and perspective. *Blood Rev.* 2011 Sep;25(5):229-37), маркеры фиброза (например, трансформирующий фактор роста- β [TGF- β]), сигнальные пути, экспрессию генов и/или другие молекулярные маркеры. Профили мутаций в крови на момент включения в исследование будут оценивать для классификации прогностического риска пациентов. Профили мутаций во время лечения будут оценивать для оценки молекулярных изменений, связанных с ответом и возвращением к терапии федратинибом. Фармакодинамические эффекты также будут оценивать в связи с ответом и возвращением к терапии федратинибом.

[00128] Обзор ключевых оценок эффективности.

[00129] Оценка размера селезенки. Объем селезенки будут оценивать в исследовательском центре (МРТ или КТ-сканирование, если МРТ противопоказана) во время скрининга и в конце цикла 3, 6, 12, 18, 24 и в конце визита во время лечения. Данные МРТ/КТ-сканирования будут рассматривать централизованно. Централизованное рассмотрение будет слепым в отношении назначения группы и лечения.

[00130] Размер селезенки также будут оценивать посредством пальпации во время скрининга и на 1 сутки каждого цикла лечения, в конце визита во время лечения и во время контрольного визита через 30 суток после приема последней дозы федратиниба.

[00131] Оценка связанных с МФ симптомов. Оценку симптомов, связанных с МФ, будут выполнять с использованием MFSAF версии 4.0 с 7-суточным периодом оценки (Gwaltney C, Paty J, Kwitkowski VE, Mesa RA, Dueck AC, Papadopoulos EJ, et al. Development of a harmonized patient-reported outcome questionnaire to assess myelofibrosis symptoms in clinical trials. Leuk Res. 2017 Aug;59:26-31).

[00132] Обзор ключевых показателей оценки безопасности. Безопасность федратиниба оценивают на основании частоты нежелательных явлений, возникших на фоне лечения (НЯФЛ), и изменений клинических лабораторных параметров, оценки общего состояния (ООС) по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), электрокардиограммы (ЭКГ) и показателей жизнедеятельности.

[00133] Оценка безопасности будет включать:

- Запись нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) при каждом посещении во время исследования
- Физикальное обследование, в том числе оценку аномальных движений глаз, аномалий мозжечка, массы тела
- Показатели жизнедеятельности
- Оценка когнитивных способностей: Краткая шкала оценки психического состояния (MMSE)
- Лабораторная оценка: гематология, биохимический анализ сыворотки, уровень тиамина, коагулограмма, анализ мочи, анализ сыворотки/мочи на беременность
- Электрокардиограмма (ЭКГ)

[00134] Обзор других результатов, сообщаемых пациентами. Оценки HRQoL/PRO будут проводить с использованием следующих инструментов:

- HRQoL и его различные домены будут оценивать с использованием анкеты по качеству жизни C30 Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-C30) версии 3 (Aaronsen et al, 1993).
- Состояние здоровья будут оценивать с использованием классификатора EQ-5D-5L по 5 уровням. Этот инструмент включает 5 пунктов, которые оценивают подвижность, уход за собой, обычную деятельность, боль/дискомфорт и тревогу/депрессию, а также визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) в отношении общего состояния здоровья.
- 5 выбранных симптомов, связанных с лечением, с точки зрения субъекта (диарея, тошнота, рвота, головокружение, головная боль) будут оценивать с помощью PRO-CTCAE.

[00135] Все оценки HRQoL/PRO будут проводить на месте на 1 сутки каждого цикла лечения, в конце лечения (КЛ) и при контрольном посещении через 30 суток после приема последней дозы исследуемого

препарата. Все эти оценки качества жизни необходимо проводить до того, как исследователь или назначенное лицо проведут какие-либо другие оценки во время визита.

[00136] Таблица 2. Конечные точки исследования

Конечная точка	Название	Описание	Временные рамки проведения оценки
Первичная	Частота ответа (ЧО) в отношении объема селезенки	Доля субъектов, у которых наблюдается уменьшение объема селезенки (ОС) на $\geq 35\%$ в конце цикла 6	От скрининга до конца цикла 6
Ключевая вторичная	Частота ответа в отношении симптомов (ЧОС)	Доля субъектов с $\geq 50\%$ снижением общей оценки симптомов, определяемой по шкале MFSAF в конце цикла 6	От C1D1 до конца цикла 6
	Частота ответа (ЧО25) в отношении объема селезенки	Доля субъектов, у которых наблюдается уменьшение объема селезенки на $\geq 25\%$ в конце цикла 6	От скрининга до конца цикла 6
Вторичная	Профиль безопасности федратиниба	Частота возникновения и тяжесть НЯ всех степеней согласно NCI CTCAE Частота и тяжесть НЯ 3–4 степени согласно NCI CTC, включая лабораторные параметры	От момента подписания ФИС до 30 суток после введения последней дозы В случае НЯ, связанных с федратинибом — в любое время до последнего визита во время исследования
	Частота ответа со стороны селезенки при пальпации (ЧОП)	Доля субъектов, у которых при пальпации наблюдается уменьшение размера селезенки на $\geq 50\%$ в конце цикла 6	От C1D1 до конца цикла 6
	Продолжительность ответа со стороны селезенки (ПО) по данным МРТ	Продолжительность уменьшения объема селезенки на $\geq 35\%$	От скрининга до визита окончания лечения

Конечная точка	Название	Описание	Временные рамки проведения оценки
	Продолжительность ответа со стороны селезенки при пальпации (ПОП)	Продолжительность уменьшения размера селезенки на $\geq 50\%$ при пальпации для субъектов, у которых селезенка пальпируется не менее чем на 5 см ниже края левого реберного края (ЛРК) на исходном уровне	С C1D1 до 30-суточного периода последующего наблюдения после визита для введения последней дозы
	Продолжительность ответа в отношении симптомов (ПОС)	Продолжительность снижения общей оценки симптомов на $\geq 50\%$, определяемая по шкале MFSAF	С C1D1 до 30-суточного периода последующего наблюдения после визита для введения последней дозы
	Выживаемость без прогрессирования заболевания и влияния на селезенку (SDPFS)	Время от рандомизации до летального исхода по любой причине или прогрессирования заболевания (модифицированная шкала IWG-MRT 2013, включая увеличение объема селезенки на $\geq 25\%$ по данным МРТ/КТ)	От рандомизации до конца периода последующего наблюдения для оценки выживаемости
	Оценка эффективности стратегии снижения рисков возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и возможного развития энцефалопатии Вернике (ЭВ)	Число пациентов с тошнотой, диареей или рвотой ≥ 3 степени согласно СТCAE или возникновением ЭВ (подтвержденной МРТ головного мозга или результатами вскрытия). Оценка уровней тиамина на момент скрининга на 1 сутки первых 3 циклов и каждого третьего цикла после этого, а также во время визита окончания лечения	От момента подписания ФИС до 30-суточного периода последующего наблюдения после визита для введения последней дозы

Конечная точка	Название	Описание	Временные рамки проведения оценки
	HRQoL по определению по доменам EORTC QOL-C30	Средние изменения в оценках функциональных и симптоматических доменов HRQoL в ходе исследования по сравнению с исходным уровнем	С C1D1 до 1 суток каждого цикла, во время визита окончания лечения до 30-суточного периода последующего наблюдения после визита для введения последней дозы
	PRO по определению по EQ-5D-5L	Средние изменения в оценках пользы для здоровья в ходе исследования по сравнению с оценкой на момент включения по определению по EQ-5D-5L	С C1D1 до 1 суток каждого цикла, во время визита окончания лечения до 30-суточного периода последующего наблюдения после визита для введения последней дозы
	Общая выживаемость	Время от рандомизации до летального исхода по любой причине	От рандомизации до визита в рамках завершения периода последующего наблюдения для оценки выживаемости
Поисковая	Время до ответа со стороны селезенки при пальпации (ВОП)	Время от исходного уровня до уменьшения размера селезенки на $\geq 50\%$ при пальпации для субъектов, у которых селезенка пальпируется не менее чем на 5 см ниже ЛРК на исходном уровне	С C1D1 до ответа со стороны селезенки
	Наилучший ответ в отношении объема селезенки	Наилучший ответ в отношении объема селезенки (мл) по данным МРТ/КТ-сканирования	От скрининга до конца цикла 6

Конечная точка	Название	Описание	Временные рамки проведения оценки
	Фармакодинамика	- Циркулирующие белки, включая цитокины в крови - Иммунофенотипы гемопоэтических клеток в крови, включая подсчет количества CD34+ клеток и молекулярное профилирование (например, экспрессию генов)	От скрининга до визита окончания лечения
	Прогностические маркеры	Генетические изменения, включая цитогенетику и секвенирование генов в крови	От скрининга до визита окончания лечения
	Популяционная ФК и зависимость «воздействие – ответ»	Нелинейные модели со смешанными эффектами характеризуют данные зависимости «концентрация – время» и «воздействие – ответ»	С C1D1 до цикла 6
	Симптомы, связанные с лечением, с точки зрения субъекта	Оценка 5 выбранных симптомов, связанных с лечением, с точки зрения субъекта (диарея, тошнота, рвота, головокружение и головная боль) с использованием PRO-CTCAE	С C1D1 до 1 суток каждого цикла, во время визита окончания лечения до 30-суточного периода последующего наблюдения после визита для введения последней дозы

НЯ = нежелательные явления; C1D1 = 1 сутки 1 цикла; КТ = компьютерная томография; CTCAE =

Стандартные терминологические критерии нежелательных явлений; EORTC QLQ-C30 = инструмент для оценки качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака; HRQoL = опросник по качеству жизни, обусловленному состоянием здоровья; ФИС = форма информированного согласия; ЛРК = левый реберный край; MFSAF = Форма оценки симптомов миелофиброза; МРТ = магнитно-резонансная томография; NCI = Национальный институт рака; ФК = фармакокинетика; PRO = результат лечения по оценке пациента; PRO-CTCAE = версия результата лечения по оценке пациента по стандартным терминологическим критериям нежелательных явлений; ЭВ = энцефалопатия Вернике

[00137] *Анализ эффективности.*

[00138] Популяция ИТТ: данная популяция будет состоять из всех субъектов, прошедших рандомизацию. Это популяция для первичного анализа переменных эффективности. Все анализы с использованием данной популяции будут основаны на лечении, назначенном с применением технологии интерактивного ответа (ТИО).

[00139] Частота ответа в отношении объема селезенки (35 %) по данным МРТ/КТ. Первичный анализ частоты ответа в отношении объема селезенки по данным МРТ/КТ будет основан на популяции ИТТ. Прекращение сбора данных по ЧО произойдет, когда последний рандомизированный субъект завершит 6 циклов терапии федратинибом или НДТ. Субъекты с отсутствующими данными МРТ/КТ по объему селезенки в конце цикла 6, включая тех, которые соответствуют критериям прогрессирования спленомегалии до конца цикла 6, будут считаться не отвечающими на лечение. По субъектам, перешедшим на другое лечение, будут включены только данные, полученные до перехода. Для сравнения федратиниба с НДТ при одностороннем уровне значимости 2,5 % будет применен критерий Кохрена — Мантеля — Гензел (КМГ). Для каждой группы будут представлены ЧО и 95 % доверительные интервалы (ДИ), а также разница в ЧО и 95 % доверительном интервале между федратинибом и НДТ. Кроме того, будет представлен описательный анализ обобщенных данных по измерениям объема селезенки и процентному изменению по сравнению с исходным уровнем.

[00140] Частота ответа в отношении объема селезенки (25 %) по данным МРТ/КТ. Доля субъектов, у которых наблюдается уменьшение объема селезенки на ≥ 25 % в конце цикла 6 (ЧО25), является ключевой вторичной конечной точкой и будет обобщена с использованием того же метода, который используют для ЧО. Субъекты с отсутствующими данными МРТ/КТ по объему селезенки в конце цикла 6, включая тех, которые соответствуют критериям прогрессирования спленомегалии до конца цикла 6, будут считаться не отвечающими на лечение. По субъектам, перешедшим на другое лечение, будут включены только данные, полученные до перехода. Анализ будет проводиться с использованием ИТТ и популяции с подлежащей оценке эффективностью (подгруппа субъектов популяции ИТТ, которые прошли лечение и у которых есть подлежащие оценке измерения объема селезенки по данным МРТ/КТ-сканирования на исходном уровне и по меньшей мере одна оценка ответа по данным МРТ/КТ-сканирования после исходного уровня. Все анализы с использованием этой популяции будут основаны на фактическом полученном лечении. Данную популяцию будут использовать в качестве популяции для вторичного анализа первичных и выбранных вторичных переменных эффективности).

[00141] Частота ответа со стороны селезенки при пальпации (ЧОП). Частота ответа со стороны селезенки при пальпации — это доля субъектов с ответом со стороны селезенки согласно IWG-MRT 2013 в конце цикла 6 по сравнению с исходным уровнем. Данный показатель будет рассчитываться для субъектов с увеличенной селезенкой (≥ 5 см ниже ЛРК) на исходном уровне. Субъекты с отсутствующими данными по оценке размера селезенки в конце цикла 6, включая тех, которые соответствуют критериям прогрессирования спленомегалии до конца цикла 6, будут считаться не отвечающими на лечение. Для каждой группы будут представлены ЧО при пальпации и 95 % ДИ, а также разница в ЧО и 95 % ДИ между федратинибом и НДТ. Анализ будет проводиться на основании популяций ИТТ.

[00142] Частота ответа в отношении симптомов (ЧОС). ЧОС является ключевой вторичной конечной точкой и определяется как доля субъектов со снижением общей оценки симптомов (TSS) на ≥ 50 % относительно исходного уровня до конца цикла 6, измеренной по шкале MFSAF, версия 4.0. Субъекты без TSS > 0 на исходном уровне будут считаться не поддающимися оценке (по причине отсутствия возможности для уменьшения симптомов) для анализа ЧОС. Субъекты с отсутствующим показателем TSS в конце цикла 6 или у которых заболевание прогрессировало до конца цикла 6, будут считаться не отвечающими на лечение. Для субъектов, перешедших на другое лечение до оценки в конце цикла 6, для сравнения с группой приема федратиниба будут включены только данные до даты перехода. Для сравнения федратиниба с НДТ при

одностороннем уровне значимости 2,5 % будет применен критерий КМГ. Для каждой группы будут представлены доли субъектов и 95 % ДИ, а также разница в долях субъектов и 95 % ДИ между федратинибом и НДТ. Для перешедших субъектов показатель ЧОС во время периода приема федратиниба будет обобщен отдельно с использованием того же метода, который описан выше. Формальное статистическое тестирование для сравнения с НДТ проводиться не будет. Анализ будет основан на популяции для оценки эффективности после перехода на другое лечение с поддающимся оценке показателем TSS на момент перехода.

[00143] Продолжительность ответа со стороны селезенки при пальпации. Продолжительность ответа со стороны селезенки при пальпации (ПОП) определяется как время от первого задокументированного пальпируемого ответа согласно IWG-MRT 2013 до времени первого задокументированного снижения ответа согласно IWG-MRT 2013. Продолжительность ответа со стороны селезенки при пальпации согласно критериям IWG-MRT 2013 будет рассчитана для субъектов, которые имели увеличенную селезенку на исходном уровне (≥ 5 см ниже ЛРК) и, у которых наблюдается ответ со стороны селезенки при пальпации. В случае отсутствия явления (т. е. отсутствия снижения ответа со стороны селезенки при пальпации) до проведения анализа показатель ПОП будет подвергнут цензурированию на дату последней действительной оценки, выполненной до даты проведения анализа. Для перешедших субъектов без явления показатель ПОП будет подвергнут цензурированию на дату последней действительной оценки. Продолжительность ответа со стороны селезенки при пальпации будет проанализирована с использованием метода Каплана — Мейера. Будут представлены оценки К-М 25-го, 50-го и 75-го перцентилей и 95 % доверительный интервал медианы. Будут построены К-М-кривые. Анализ будет проводиться на основании популяций ИТТ.

[00144] Продолжительность ответа в отношении объема селезенки по данным МРТ/КТ. Продолжительность ответа в отношении объема селезенки (ПО) по данным МРТ/КТ определяется как время от первого задокументированного ответа со стороны селезенки (т. е. уменьшения объема селезенки на ≥ 35 %) до первого задокументированного уменьшения объема селезенки на < 35 %. В случае отсутствия явления (т. е. последующего уменьшения объема селезенки на < 35 %) до проведения анализа показатель ПО будет подвергнут цензурированию на дату последней действительной оценки, выполненной до даты проведения анализа. Для перешедших субъектов без явления показатель ПО будет подвергнут цензурированию на дату последней действительной оценки до даты перехода. Продолжительность ответа в отношении объема селезенки по данным МРТ/КТ-сканирования будет проанализирована с использованием метода Каплана — Мейера. Будут предоставлены оценки К-М 25-го, 50-го и 75-го перцентилей и 95 % доверительный интервал медианы как для группы приема федратиниба, так и для группы НДТ. Будут построены К-М-кривые.

[00145] Продолжительность ответа в отношении симптомов (ПОС). ПОС определяется как время от первого задокументированного ответа по TSS (т. е. снижения TSS ≥ 50 %) по определению по шкале MFSAF, версия 4.0, до первого задокументированного снижения TSS < 50 %. В случае отсутствия снижения TSS < 50 % до проведения анализа показатель ПОС будет подвергнут цензурированию на дату последней действительной оценки, выполненной до даты проведения анализа. Показатель ПОС будет проанализирован с использованием метода Каплана — Мейера (К-М). Будут предоставлены оценки К-М 25-го, 50-го и 75-го перцентилей и 95 % доверительные интервалы медианы. Будут построены К-М-кривые.

[00146] Общая оценка симптомов (TSS). TSS определяется как сумма оценок по каждому из 7 симптомов (Gwaltney C, Paty J, Kwitkowski VE, Mesa RA, Dueck AC, Papadopoulos EJ, et al. Development of a harmonized patient-reported outcome questionnaire to assess myelofibrosis symptoms in clinical trials. *Leuk. Res.*

2017 Aug;59:26-31). Для обеспечения возможности проведения непрямого сравнения с предыдущими исследованиями МФ, также будет получена модифицированная TSS (Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, Deininger MW, Shields AL, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2013 Apr 1;31(10):1285-92) из 6 рассматриваемых симптомов (ночная потливость, зуд, неприятные ощущения в животе, чувство быстрого насыщения, боль в левом подреберье, боль в костях или мышцах), а также будет проведен анализ ЧОС. Утомляемость будет оценена как часть опросника EORTC QLQ-C30. В каждый момент времени будет рассчитана TSS (на основании 7 симптомов) и модифицированная TSS. Описательная сводная статистика (размер, среднее значение, стандартное отклонение, медиана, диапазон) будет предоставлена для оценок на исходном уровне, оценок после исходного уровня и изменения по сравнению с исходным уровнем для TSS, модифицированной TSS и оценок симптомов.

[00147] Выживаемость без прогрессирования заболевания и влияния на селезенку (SDPFS).

Выживаемость без прогрессирования заболевания и влияния на селезенку определяется как время от рандомизации до летального исхода по любой причине или прогрессирования заболевания (модифицированная IWG-MRT 2013, включая увеличение объема селезенки на ≥ 25 % по данным MPT/KT) В случае отсутствия явления до проведения анализа показатель SDPFS будет подвергнут цензурированию на дату последней действительной оценки. Для перешедших субъектов без явления показатель SDPFS будет подвергнут цензурированию на дату последней действительной оценки до даты перехода. SDPFS будет проанализирована с использованием метода Каплана — Мейера. Будут предоставлены оценки К-М 25-го, 50-го и 75-го перцентилей и 95 % доверительный интервал медианы как для группы приема федратиниба, так и для группы НДТ. Будут построены К-М-кривые. Анализ будет проводиться на основании популяций ИТТ.

[00148] Общая выживаемость. Общую выживаемость (ОВ) определяли как время от даты рандомизации до даты летального исхода по какой-либо причине. В отсутствие подтверждения летального исхода до проведения анализа ОВ будет подвергнут цензурированию на последнюю дату, на которую было известно, что субъект жив, или на дату окончания исследования (если это применимо), в зависимости от того, что наступит раньше. ОВ будет проанализирована на основании популяции ИТТ с использованием метода Каплана — Мейера (К-М). Будут представлены оценки К-М 25-го, 50-го и 75-го перцентилей и 95 % доверительные интервалы медианы как для группы федратиниба, так и для группы НДТ. Будут построены К-М-кривые.

[00149] Анализ эффективности при переходе на другое лечение. Для перешедших субъектов циклы визитов будут пересчитаны, начиная от 1 цикла, для периода приема федратиниба. Анализы в течение периода приема федратиниба будут обобщены отдельно с использованием того же способа, который описан выше. Формальное статистическое тестирование для сравнения с НДТ проводиться не будет. Анализ будет основан на популяции для определения эффективности при переходе на другое лечение, определяемой как все субъекты из группы НДТ, которые перешли в группу федратиниба.

[00150] Поисковый анализ.

[00151] Время до ответа со стороны селезенки при пальпации: время до ответа со стороны селезенки при пальпации (ВДО) определяется как время от рандомизации до первого задокументированного пальпируемого ответа (т. е. уменьшения размера селезенки не менее чем на 50 % при пальпации с пальпируемой селезенкой на исходном уровне). Время до ответа со стороны селезенки при пальпации согласно критериям IWG-MRT 2013 будет рассчитано для субъектов, которые имели увеличенную селезенку на исходном уровне. В отсутствие пальпируемого ответа до проведения анализа ВДО будет подвергнуто цензурированию на дату

последней действительной оценки, выполненной до даты проведения анализа. ВДО будет проанализирована с использованием метода Каплана — Мейера. Будут представлены оценки К-М 25-го, 50-го и 75-го процентилей и 95 % доверительный интервал медианы для обеих групп. Будут построены К-М-кривые.

[00152] Наилучшая частота ответа селезенки по данным МРТ/КТ: наилучшая частота ответа селезенки (НЧО) в течение первых 6 циклов определяется как доля субъектов, у которых уменьшение объема селезенки относительно исходного уровня составляет $\geq 35\%$ в любое время в течение первых 6 циклов. Для каждой группы будут представлены НЧО и 95 % ДИ, а также разница НЧО и 95 % доверительного интервала между федратинибом и НДТ.

[00153] Период последующего наблюдения для оценки выживаемости. Всех субъектов, прекративших предписанную протоколом терапию по любой причине, будут наблюдать для оценки выживаемости, последующей терапии, новых злокачественных образований и прогрессирования миелофиброза до острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) каждые 3 месяца до летального исхода, недоступности для последующего наблюдения, отзыва согласия для дополнительного сбора данных или закрытия исследования, в зависимости от того, что наступит раньше.

[00154] Период наблюдения после лечения будет составлять до 12 месяцев, а общая ожидаемая продолжительность исследования, включая период последующего наблюдения для оценки выживаемости, составит приблизительно 4 года.

[00155] *Контроль нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.*

[00156] Контроль потенциальной энцефалопатии Вернике (ЭВ)

[00157] Потенциальный случай ЭВ представляет собой неотложное состояние. Скрининг в отношении ЭВ и контроль потенциальных случаев ЭВ во время лечения федратинибом будут осуществлять в соответствии со следующими этапами:

[00158] *Клиническая оценка и оценка когнитивных способностей.* Промежуточный анамнез: в том числе анализ анамнеза пациента на предмет спутанности сознания, проблем с памятью, проблем со зрением (например, двоения в глазах), а также плохого питания, признаков и симптомов мальабсорбции и употребления алкоголя.

- Физикальный осмотр: в том числе оценка аномальных движений глаз, аномалий мозжечка и массы тела (потеря массы по сравнению с предыдущим обследованием или анамнезом пациента) во время скрининга и на 1 сутки каждого цикла лечения, в конце лечения (КЛ) и во время контрольного визита через 30 суток
- Краткая шкала оценки психического состояния (MMSE): для объективной оценки признаков/симптомов энцефалопатии во время скрининга, на 1 сутки циклов 2 и 3, каждый 3-ий цикл после этого во время визита окончания лечения и, чаще, по клиническим показаниям

[00159] В случае признаков или симптомов, которые могут указывать на ЭВ:

- Приостановить прием федратиниба до исключения ЭВ.
- Получить образец для определения уровня тиамина
- Эмпирически начать прием тиамина
- Сообщать о явлениях спонсору как о НЯОИ
- Получить консультацию невролога
- Провести МРТ головного мозга
- При подтверждении ЭВ следует полностью прекратить прием федратиниба

[00160] *Отслеживание и корректировка уровня тиамина.* Уровни тиамина (для цельной крови) следует отслеживать и назначать всем субъектам с уровнем тиамина ниже нормального диапазона добавку тиамина.

- Уровни тиамина оценивают при скрининге и их необходимо корректировать и повторно исследовать перед началом лечения федратинибом
- В ходе лечения федратинибом уровни тиамина оценивают в начале циклов 1, 2, 3 и каждого 3-го цикла после этого во время визита окончания лечения и по клиническим показаниям:
 - В случае, если субъект принимает добавку тиамина, уровень тиамина необходимо оценивать натощак в отношении добавки тиамина и тиамина, вводимого после забора крови.
 - Если результат уровня тиамина ниже нормы, центр как можно скорее свяжется с субъектом для начала приема добавки тиамина
 - В случае уровней тиамина ниже нормального диапазона, но ≥ 30 нМ/л без признаков или симптомов ЭВ:
 - Необходимо начать прием 100 мг добавки тиамина перорально
 - В случае, если результаты были получены местной лабораторией, следует сообщить спонсору о явлении как о нежелательном явлении, представляющем особый интерес (НЯОИ)
 - В случае уровня тиамина < 30 нМ/л с признаками или симптомами ЭВ:
 - Немедленно начать лечение тиамином (предпочтительно в/в) в терапевтических дозах (например, 500 мг внутривенно вводят в течение 30 минут 3 раза в сутки в течение 2–3 суток или, в альтернативном варианте, в/м в эквивалентных дозах в соответствии с местными стандартами лечения);
 - После этого — вводить от 250 до 500 мг тиамина в/в посредством инфузии один раз в сутки в течение 3–5 суток или, в альтернативном варианте, в/м в эквивалентных дозах в соответствии с местными стандартами лечения; и
 - Продолжить введения пероральной суточной дозы 100 мг тиамина в течение не менее 90 суток.
 - Сообщить спонсору о явлении как о нежелательном явлении, представляющем особый интерес (НЯОИ)
 - Прием федратиниба необходимо приостановить до тех пор, пока уровень тиамина не вернется в нормальный диапазон.
 - Добавку тиамина следует вводить в составе, содержащем только тиамин.
 - Если уровни тиамина низкие, необходимо убедиться, что уровни магния в норме или скорректировать их, если они низкие

[00161] Нежелательное явление, представляющее особый интерес (НЯОИ), представляет собой научный и медицинский интерес, связанный с пониманием исследуемого продукта, и может потребовать тщательного наблюдения и быстрой связи исследователя со спонсором. О НЯОИ необходимо сообщать в течение 24 часов после того, как исследователю стало известно о явлении, посредством EDC или другого подходящего способа в соответствии с указаниями, если система EDC недоступна, и его следует рассматривать как «важное медицинское явление», даже если не применимы другие серьезные критерии; данные явления также необходимо документировать на соответствующих страницах SAE eCRF в EDC. Быстрое сообщение о НЯОИ позволяет осуществлять постоянное наблюдение за этими явлениями для их характеристики и понимания в связи с применением этого исследуемого продукта. При необходимости явления, представляющие особый интерес, могут быть переданы на рассмотрение внешним экспертам.

[00162] Следующие явления считаются нежелательными явлениями, представляющим особый интерес (НЯОИ):

- Энцефалопатия Вернике (ЭВ) или предполагаемые случаи ЭВ, связанные с уровнями тиамина ниже нормального диапазона.
- Уровни тиамина ниже нормального диапазона с признаками или симптомами ЭВ или без них
- Новое злокачественное образование после начала исследуемого лечения
- Прогрессирование миелофиброза до острого миелоидного лейкоза (ОМЛ)
- Гиперлипаземия 3 и 4 степени по критериям СТСАЕ, версия 5.0
- Гиперамилаземия 3 и 4 степени по критериям СТСАЕ, версия 5.0, или явления панкреатита
- Повышение аланинтрансаминазы (АЛТ), аспартаттрансаминазы (АСТ) или общего билирубина, или явления гепатотоксичности 3 или 4 степени

[00163] *Контроль тошноты и рвоты.* Контроль тошноты и рвоты во время лечения федратинибом будут осуществлять в соответствии со следующими этапами:

- Перед началом лечения субъектам будут предоставлены инструкции по контролю (в том числе, когда следует связываться с центром исследования)
- Для уменьшения тошноты и рвоты рекомендуется принимать федратиниб во время ужина. Конкретные инструкции по применению федратиниба будут предоставлены в течение суток отбора образцов для ФК (C1D1, за сутки до C2D1 и C2D1).
- Настоятельно рекомендуется применять профилактическое средство против тошноты/рвоты в соответствии с местной практикой в течение первых 8 недель лечения (например, ондансетрон). Если при тошноте и рвоте применяют дименгидринат или другие антагонисты мускариновых рецепторов, вводить эти средства вечером для сведения сонливости и других потенциальных неврологических побочных эффектов к минимуму.
- Приостановить прием/уменьшить дозу федратиниба в соответствии с таблицей 1.
- При тошноте или рвоте 3 степени или выше или при сохранении явлений может быть показана госпитализация

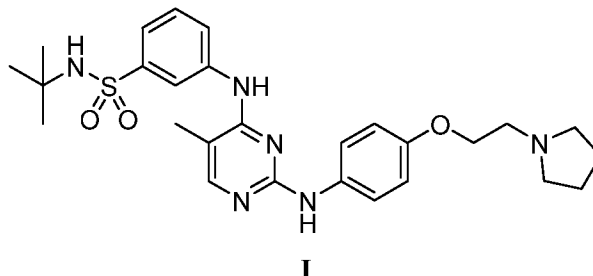
- В случае лекарств, которые вводят для профилактики тошноты и рвоты, если в течение первых 8 недель лечения федратинибом не возникает клинически значимой тошноты и рвоты, рассмотреть возможность отказа субъекта от этих лекарственных средств

[00164] Контроль диареи. Контроль диареи во время лечения федратинибом будут осуществлять в соответствии со следующими этапами:

- Субъекты должны иметь дома лоперамид и до начала лечения им должны быть предоставлены инструкции по контролю диареи (в том числе, когда следует связываться с центром исследования)
- Лоперамид не следует назначать в качестве профилактики, если у пациента нет диареи
- При появлении диареи лечить лоперамидом в соответствии с местной практикой. Рассмотреть возможность начала приема лоперамида с нагрузочной дозы 4 мг, а потом по 2 мг после каждого диарейного опорожнения кишечника, не превышая дозу 16 мг/24 часа
- Изменения диеты, в том числе адекватное потребление жидкости, отказ от продуктов, содержащих лактозу, и алкоголя, небольшие приемы пищи с рисом, бананами, хлебом и т. д.
- Приостановить прием/уменьшить дозу федратиниба в соответствии с таблицей 1.
- При постоянной диарее 3 степени или выше может быть показана госпитализация.
- Контроль тошноты, рвоты и диареи будут оценивать во время визита субъекта на 1 сутки каждого последующего 28-суточного цикла, на 15 сутки первых трех циклов и посредством обязательного телефонного разговора на 8 сутки первого цикла.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения миелопролиферативного расстройства, включающий введение пациенту, ранее получавшему лечение руксолитинибом, соединения I



или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

2. Способ по п. 1, в котором миелопролиферативное расстройство является резистентным к руксолитинибу или не поддающимся лечению руксолитинибом.

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором у пациента имеется непереносимость руксолитиниба.

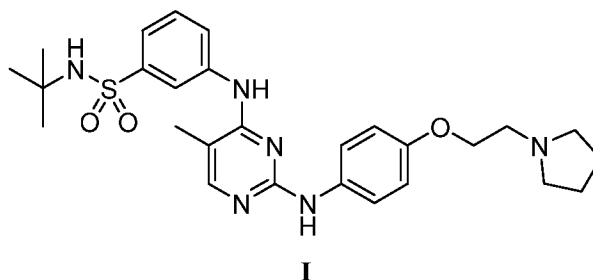
4. Способ по п. 3, в котором о непереносимости руксолитиниба свидетельствует гематологическая токсичность или негематологическая токсичность.

5. Способ по п. 1 или п. 2, в котором у пациента наблюдается рецидив заболевания.

6. Способ по п. 1 или п. 2, в котором во время лечения руксолитинибом у пациент демонстрировал или испытывал одно или более из следующего: отсутствие ответа, прогрессирование заболевания или снижение ответа.

7. Способ по п. 6, в котором о прогрессировании заболевания свидетельствует увеличение размера селезенки.

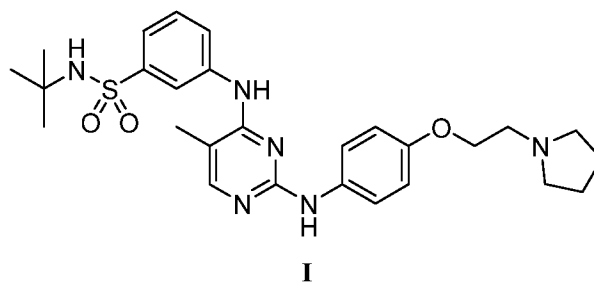
8. Способ уменьшения объема селезенки по меньшей мере на 25 % у пациента с имеющимся или диагностированным у него миелопролиферативным расстройством, включающий введение пациенту, ранее получавшему лечение руксолитинибом, соединения I



или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

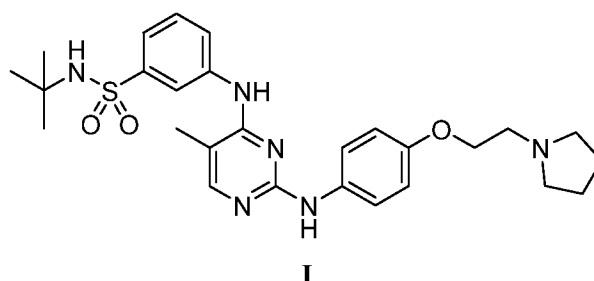
9. Способ по п. 8, в котором объем селезенки пациента уменьшился по меньшей мере на 35 %.

10. Способ повышения общей выживаемости у пациента с имеющимся или диагностированным у него миелопролиферативным расстройством, включающий введение пациенту, ранее получавшему лечение руксолитинибом, соединения I



или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

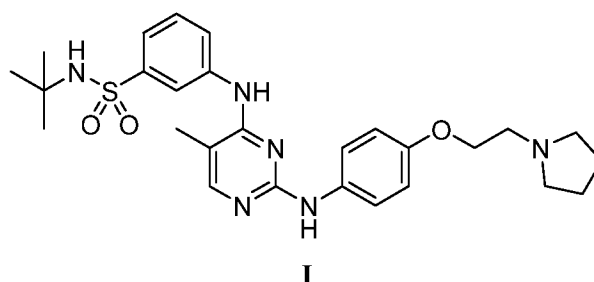
11. Способ повышения частоты ответа в отношении симптомов у пациента с имеющимся или диагностированным у него миелопролиферативным расстройством, включающий введение пациенту, ранее получавшему лечение руксолитинибом, соединения I



или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

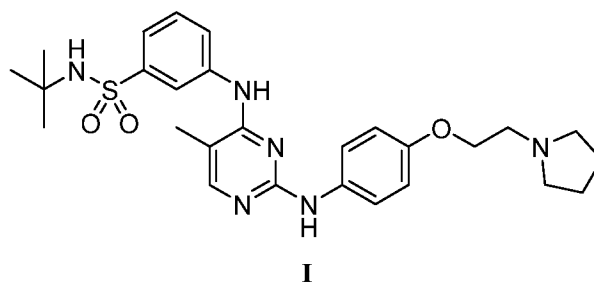
12. Способ по п. 11, в котором о частоте ответа в отношении симптомов свидетельствует снижение показателя по шкале общей оценки симптомов (TSS) по меньшей мере на 50 %.

13. Способ повышения медианной выживаемости в популяции пациентов с имеющимся или диагностированным у них миелопролиферативным расстройством, которое рецидивировало или не поддается лечению руксолитинибом, причем способ включает введение пациенту, ранее получавшему лечение руксолитинибом, соединения I



или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

14. Способ уменьшения аллельной нагрузки у пациента, имеющего соматическую мутацию или клональный маркер, ассоциированные с миелопролиферативным расстройством или указывающие на его наличие, включающий введение пациенту, ранее получавшему лечение руксолитинибом, соединения I



или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

15. Способ по п. 14, в котором соматическая мутация выбрана из мутации JAK2, мутации CALR или мутации MPL.
16. Способ по п. 15, в котором мутация JAK2 представляет собой V617F.
17. Способ по п. 15, в котором мутация CALR представляет собой мутацию в экзоне 9.
18. Способ по п. 15, в котором мутация MPL выбрана из W515K и W515L.
19. Способ по любому из пп. 1–18, в котором миелопролиферативное расстройство выбрано из MPN-ассоциированного миелофиброза промежуточного риска и MPN-ассоциированного миелофиброза высокого риска.
20. Способ по п. 19, в котором MPN-ассоциированный миелофиброз промежуточного риска выбран из первичного миелофиброза, постполицитемического (пост-ИП (после истинной полицитемии)) миелофиброза и посттромбоцитомического (пост-ЭТ (после эссенциальной тромбоцитемии)) миелофиброза.
21. Способ по п. 19, в котором MPN-ассоциированный миелофиброз высокого риска выбран из первичного миелофиброза, постполицитемического (пост-ИП) миелофиброза и посттромбоцитомического (пост-ЭТ) миелофиброза.
22. Способ по любому из пп. 1–21, в котором соединение I находится в форме моногидрата дигидрохлорида.
23. Способ по любому из пп. 1–22, в котором пациент ранее получал лечение руксолитинибом в течение по меньшей мере 3 месяцев.
24. Способ по любому из пп. 1–22, в котором пациент ранее получал лечение руксолитинибом в течение по меньшей мере 28 суток, осложненное:
 - i. развитием необходимости в переливании эритроцитов; или
 - ii. нежелательными явлениями степени, ≥ 3 , включая тромбоцитопению, анемию, гематому и/или кровоизлияние, во время лечения руксолитинибом.
25. Способ по любому из пп. 1–24, в котором доза соединения I или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 400 мг в расчете на массу свободного основания соединения I.