

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292613 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.10

(51) Int. Cl. *A61K 38/00* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
C07D 239/69 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.12

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛИГАНДА-ЛОВУШКИ ActRIIB И ФЕДРАТИНИБА

(31) 63/009,400

(32) 2020.04.13

(33) US

(86) PCT/US2021/026816

(87) WO 2021/211418 2021.10.21

(71) Заявитель:
СЕЛДЖЕН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Лаадем Абдеррахман, Ритланд Стив,
Бэкстром Джей Т. (US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) В изобретении предусмотрены способы лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту лиганда-ловушки ActRIIB и введение субъекту федратиниба.



202292613

A1

A1

202292613

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛИГАНДА-ЛОВУШКИ
АСТРИВ И ФЕДРАТИНИБА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество предварительной заявки США № 63/009400, поданной 13 апреля 2020 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

**ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ,
ПРЕДСТАВЛЕННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ**

[0002] Настоящая заявка включает посредством ссылки машиночитаемую форму (CRF) перечня последовательностей в текстовом формате ASCII, представленного в данном документе, во всей своей полноте. Представленный в данном документе текстовый файл с перечнем последовательностей под названием 14247-487-228_SEQ_LISTING.TXT был создан 4 апреля 2021 г. и имеет размер 73372 байта.

1. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В данном документе предусмотрены способы лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, с применением лиганда-ловушки активина типа ИВ (ActRIIB) в комбинации с федратинибом. В данном документе предусмотрены способы лечения анемии у субъекта, имеющего миелопролиферативное новообразование (MPN-), ассоциированное с миелофиброзом, с применением активина типа ИВ (ActRIIB) в комбинации с федратинибом.

2. ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативными новообразованиями (MF), представляет собой серьезное и опасное для жизни заболевание, которое может проявляться как de novo или первичный миелофиброз (PMF) или развиваться из предшествующей истинной полицитемии (MF после PV) либо эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET) (классификация ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, под ред. Swerdlow, (IARC Press, 2008)). Заболевание характеризуется клональной миелопролиферацией, неэффективным эритропоэзом, стромальными изменениями костного мозга, гепатоспленическим экстрамедуллярным гемопоэзом и аберрантной экспрессией цитокинов (Tefferi, 2016, Am. J. Hematol. 91(12):1262-1271). У

пациентов обычно присутствуют спленомегалия, конституциональные симптомы, анемия от умеренной до тяжелой, тромбоцитопения и лейкоцитоз.

[0005] Первичный миелофиброз является членом группы филадельфийской хромосомы (Ph1)-отрицательного миелопролиферативного новообразования (MPN), которая также включает PV и ET (Tefferi, 2007, Clin. Adv. Hematol. Oncol. 5:113-115). Почти все пациенты с PV и приблизительно половина пациентов с ET и PMF имеют мутацию Янус-киназы 2 (JAK2), обычно JAK2V617F. Мутации в JAK2, CALR и MPL приводят в результате к активации JAK/переносчиков сигнала и активаторов сигнального пути транскрипции (STAT), что приводит в результате к пролиферации клеток и подавлению гибели клеток. Результатом является клональная экспансия (Ihle, 2007, Curr. Opin. Genet. Dev. 17(1):8-14).

[0006] Истинная полицитемия (PV) и эссенциальная тромбоцитемия (ET) характеризуются повышенным уровнем эритроцитов (RBC) и тромбоцитов. Однако у приблизительно 10% больных развивается фиброз костного мозга, морфологически неотличимый от PMF. Эти состояния называются MF после PV и MF после ET (Campbell and Green, 2005, Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 201-208) и имеют клиническое название MPN-ассоциированный миелофиброз. Пациенты с MPN-ассоциированным миелофиброзом имеют такие же прогнозы выживаемости, как и при PMF, и при этом кумулятивный риск трансформации в острый миелоидный лейкоз (AML) составляет приблизительно 10%.

[0007] Примерно 70% индивидуумов с MF относятся к категории промежуточного-2 или высокого риска (Gangat et al., 2011, J. Clin. Oncol. 29(4):392-397), представляющей наибольшую неудовлетворенную медицинскую потребность. Симптоматическое увеличение селезенки и печени, необходимость в переливании RBC, кахексия и другие MF-ассоциированные симптомы приводят к значительному ухудшению качества жизни у этих пациентов (Mesa et al., Leukemia 21(9):1964-1970).

[0008] Анемия представляет собой уменьшение числа эритроцитов или меньшее, чем обычно, количество гемоглобина в крови. Анемия также может быть вызвана сниженной способностью гемоглобина связывать кислород. Анемия является наиболее распространенным нарушением функции крови. Анемия имеется в наличии при постановке диагноза у приблизительно двух третей пациентов с MPN-ассоциированным миелофиброзом и развивается почти у всех пациентов во время протекания их заболевания. В целом, анемия и зависимость от переливания RBC являются сильными, независимыми прогностическими переменными для выживания и риска трансформации в бластную фазу (Passamonti et al., 2010, Blood 115(9):1703-1708; Elena et al., 2011, Haematologica 96(1):167-

170). Этиология анемии при MPN-ассоциированном миелофиброзе является сложной (Barosi et al., 2010, Leuk Res. 34(9):1119-1120; Cervantes et al., 2009, Blood 113(13):2895-2901). В дополнение к основному заболеванию некоторые лекарственные средства, применяемые для лечения MPN-ассоциированного миелофиброза, такие как гидроксимочевина (гидроксикарбамид) и ингибиторы JAK2 (например, руксолитиниб), могут усугублять анемию. Например, несмотря на то, что руксолитиниб продемонстрировал значительное уменьшение размера селезенки и смягчение симптомов, он часто ассоциирован с тромбоцитопенией и анемией от умеренной до тяжелой степени (Verstovsek et al., 2017, J. Hematol. Oncol. 10(1):55).

[0009] Учитывая отсутствие в настоящее время безопасных и эффективных методов терапии лекарственными средствами для лечения анемии у пациентов с MPN-ассоциированным миелофиброзом, существует значительная неудовлетворенная медицинская потребность в разработке новых методов терапии, с помощью которых лечат анемию у MPN-ассоциированных пациентов с MF.

[0010] Два родственных рецептора типа II ActRIIA и ActRIIB были идентифицированы как рецепторы типа II для активинов (Mathews and Vale, 1991, Cell 65:973-982; Attisano et al., 1992, Cell 68: 97-108). Помимо активинов, ActRIIA и ActRIIB могут биохимически взаимодействовать с некоторыми другими белками семейства TGF-бета, включая BMP7, Nodal, GDF8 и GDF11 (Yamashita et al., 1995, J. Cell Biol. 130:217-226; Lee and McPherron, 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. 98:9306-9311; Yeo and Whitman, 2001, Mol. Cell 7: 949-957; Oh et al., 2002, Genes Dev. 16:2749-54). ALK4 является первичным рецептором типа I для активинов, в частности для активина A, а ALK-7 также может служить рецептором для активинов, в частности, для активина B.

[0011] Луспатерцепт, ингибитор лиганда ActRIIB, был описан для лечения различных показаний. См., например, публикацию заявки на патент США № US 2018/0050085 A1, патент США № 8058229, патент США № 8361957 и патент США № 8343933.

3. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] В одном аспекте в данном документе предусмотрены способы лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту лиганда-ловушки рецептора активина типа IIB (ActRIIB) и введение субъекту федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли и/или гидрата.

[0013] В другом аспекте в данном документе также предусмотрены способы лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, включающие: (а) проведение первого измерения

уровня гемоглобина (Hgb) у субъекта; (b) введение субъекту начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB; (c) введение субъекту федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли и/или гидрата; (d) проведение второго измерения уровня гемоглобина (Hgb) у субъекта в конце первого периода времени после введения начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB и (e) введение субъекту последующей дозы лиганда-ловушки ActRIIB на основе второго измерения уровня гемоглобина (Hgb) по сравнению с первым измерением уровня гемоглобина (Hgb) или на основе количества переливаний эритроцитов, которые субъект получил в течение первого периода времени.

[0014] В некоторых вариантах осуществления одновременно вводят лиганд-ловушку ActRIIB и федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат.

[0015] В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата является фармацевтически эффективным для лечения анемии.

[0016] В некоторых вариантах осуществления субъект является субъектом, у которого диагностирован миелофиброз.

[0017] В некоторых вариантах осуществления миелофиброз представляет собой миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативными новообразованиями (MPN).

[0018] В некоторых вариантах осуществления миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз промежуточной или высокой степени риска (PMF), миелофиброз после истинной полицитемии (MF после PV) или миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET).

[0019] В некоторых вариантах осуществления миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз промежуточной или высокой степени риска (PMF).

[0020] В некоторых вариантах осуществления миелофиброз представляет собой миелофиброз промежуточной или высокой степени риска после истинной полицитемии (MF после PV).

[0021] В некоторых вариантах осуществления миелофиброз представляет собой миелофиброз промежуточной или высокой степени риска после эссенциальной тромбоцитемии (post-ET MF).

[0022] В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком.

[0023] В некоторых вариантах осуществления анемия ассоциирована с миелофиброзом, ассоциированным с миелопролиферативными новообразованиями (MPN).

[0024] В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым или не является зависимым от переливания эритроцитов (RBC).

[0025] В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания RBC.

[0026] В некоторых вариантах осуществления субъект получал 4-12 единиц RBC при переливании RBC в течение 84 дней до введения лиганда-ловушки ActRIIB.

[0027] В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл без переливания эритроцитов (RBC).

[0028] В некоторых вариантах осуществления субъект не является зависимым от переливания крови.

[0029] В некоторых вариантах осуществления субъект получал менее чем 4 единицы эритроцитов (RBC) при переливании RBC в течение 84 дней до введения лиганда-ловушки ActRIIB.

[0030] В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 9,5 г/дл.

[0031] В некоторых вариантах осуществления субъект получал лечение с помощью федратиниба в течение по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 24 недель, по меньшей мере 32 недель или по меньшей мере 40 недель до введения начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB и одновременного введения федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата.

[0032] В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение с помощью руксолитиниба.

[0033] В некоторых вариантах осуществления федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят ежедневно.

[0034] В некоторых вариантах осуществления федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят перорально.

[0035] В некоторых вариантах осуществления федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят в дозе 400 мг/день.

[0036] В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят один раз в начале каждого цикла лечения, при этом каждый цикл составляет 21 день.

[0037] В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 циклов.

[0038] В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту подкожно.

[0039] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически эффективное количество вводимого лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 1 мг/кг, 1,33 мг/кг или 1,75 мг/кг.

[0040] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически эффективное количество вводимого лиганда-ловушки ActRIIB составляет 1,33 мг/кг.

[0041] В некоторых вариантах осуществления первое измерение уровня гемоглобина (Hgb) проводят до введения начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB.

[0042] В некоторых вариантах осуществления первое измерение уровня гемоглобина (Hgb) проводят параллельно с введением начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB или проводят через приблизительно 3 недели, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 неделю или 24 недели после введения начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB.

[0043] В некоторых вариантах осуществления второе измерение уровня гемоглобина (Hgb) проводят через приблизительно 3 недели, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 неделю, 24 недели, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или 12 месяцев после введения субъекту начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB.

[0044] В некоторых вариантах осуществления первый период времени составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель или 8 недель.

[0045] В некоторых вариантах осуществления первый период времени составляет 6 недель.

[0046] В некоторых вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 1,33 мг/кг.

[0047] В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,33 мг/кг или 1,75 мг/кг.

[0048] В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 1,33 мг/кг.

[0049] В некоторых вариантах осуществления, в случае если результат второго измерения уровня Hgb на 2 г/дл или выше, чем результат первого измерения уровня Hgb, последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB ниже, чем начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB.

[0050] В некоторых вариантах осуществления в случае если субъекту было выполнено одно или несколько переливаний RBC во время первого периода времени, или результат второго измерения уровня Hgb выше на значение, составляющее от 0 до приблизительно 1 г/дл, чем результат первого измерения уровня Hgb, или результат первого измерения

уровня Hgb снижается на 1 г/дл или больше в период времени без переливания крови, составляющий примерно 6 недель, последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB выше, чем начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB.

[0051] В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB является такой же, как и начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB.

[0052] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают классификацию гематологического, печеночного, негематологического или желудочно-кишечного явления у субъекта как степень 1, 2, 3, 4 или 5 в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений (CTCAE) Национального института рака (NCI) и введение последующей дозы федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата.

[0053] В некоторых вариантах осуществления последующая доза федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата составляет 300 мг/день, 200 мг/день или 100 мг/день.

[0054] В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой гуманизированный слитый белок, состоящий из внеклеточного домена ActRIIB и Fc-домена IgG1 человека.

[0055] В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой слитый белок, содержащий внеклеточный домен ActRIIB и Fc-домен IgG1 человека.

[0056] В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательности, на 90% идентичной SEQ ID NO:3; последовательности, на 95% идентичной SEQ ID NO:3; последовательности, на 98% идентичной SEQ ID NO:3; SEQ ID NO:3; последовательности, на 90% идентичной SEQ ID NO:6; последовательности, на 95% идентичной SEQ ID NO:6; последовательности, на 98% идентичной SEQ ID NO:6; SEQ ID NO:6; последовательности, на 90% идентичной SEQ ID NO:7; последовательности, на 95% идентичной SEQ ID NO:7; последовательности, на 98% идентичной SEQ ID NO:7; SEQ ID NO:7; последовательности, на 90% идентичной SEQ ID NO:11; последовательности, на 95% идентичной SEQ ID NO:11; последовательности, на 98% идентичной SEQ ID NO:11 и SEQ ID NO:11.

[0057] В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательности, на 90% идентичной SEQ ID NO:11;

последовательности, на 95% идентичной SEQ ID NO:11; последовательности, на 98% идентичной SEQ ID NO:11 и SEQ ID NO:11.

[0058] В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11.

[0059] В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, кодируемый нуклеотидной последовательностью, представленной под SEQ ID NO:34 или вырожденной версией SEQ ID NO:34.

[0060] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает повышение уровня гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 0,5 г/дл, по меньшей мере 1,0 г/дл, по меньшей мере 1,5 г/дл, по меньшей мере 2,0 г/дл или по меньшей мере 2,5 г/дл.

[0061] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает повышение уровня гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 1,5 г/дл.

[0062] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает уменьшение уровня на по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10 единиц количества переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 56 дней.

[0063] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает уменьшение уровня на по меньшей мере 4 единицы количества переливаний RBC, полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 56 дней.

[0064] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает уменьшение уровня на по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10 единиц количества переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 84 дня.

[0065] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает повышение уровня гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 1,5 г/дл в течение последующего 84-дневного периода времени.

[0066] В некоторых вариантах осуществления субъекту перестают переливать эритроциты (RBC) в течение последующего периода времени, составляющего 84 дня.

[0067] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает повышение уровней гемоглобина (HGB) у субъекта до уровней, равных уровням HGB у субъекта до указанного лечения или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 200% или 500% превышающих эти уровни .

[0068] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает повышение уровней гематокрита (HCT) у субъекта до уровней, равных уровням HCT у субъекта до указанного лечения или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 200% или 500% превышающих эти уровни.

[0069] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровней среднего корпускулярного объема (MCV) у субъекта до уровней, равных уровням MCV у субъекта до указанного лечения или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% или 100% более низких, чем эти уровни.

[0070] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает повышение уровней концентрации клеточного гемоглобина (CHC) у субъекта до уровней, равных уровням CHC у субъекта до указанного лечения или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 200% или 500% превышающих эти уровни.

[0071] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение уровней распределения эритроцитов по объему (RDW) у субъекта до уровней, равных уровням RDW у субъекта до указанного лечения или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% или 100% более низких, чем эти уровни.

[0072] В некоторых вариантах осуществления уровни ретикулоцитов у субъекта остаются в диапазоне, соответствующем уровням ретикулоцитов у субъекта до указанного лечения или уровням, на приблизительно 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15% или 20% выше или ниже этих уровней.

[0073] В некоторых вариантах осуществления уровни ретикулоцитов у субъекта остаются в диапазоне, соответствующем уровням ретикулоцитов в эталонной популяции, или уровням, на приблизительно 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15% или 20% выше или ниже этих уровней.

[0074] В некоторых вариантах осуществления уровни лейкоцитов у субъекта остаются в диапазоне, соответствующем уровням лейкоцитов у субъекта до указанного лечения или уровням, на приблизительно 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5 %, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15% или 20% выше или ниже этих уровней.

4. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0075] Фиг. 1 иллюстрирует общую схему исследования лечения пациента с помощью комбинации луспатерцепта и федратиниба.

5. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

5.1 СОКРАЩЕНИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

[0076] Как используется в данном документе, термин "приблизительно" при использовании в сочетании с числом обозначает любое число в пределах 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% или 15% от указанного числа. В определенных вариантах осуществления термин "приблизительно" охватывает точное указанное число.

[0077] Как используется в данном документе, "ActRII" обозначает рецептор активина типа II. Как используется в данном документе, "ActRIIB" обозначает рецептор активина типа IIB. См., например, Attisano et al., 1992, Cell 68: 97-108. Номер доступа в GenBank™ NM_001106.3 предусматривает иллюстративную последовательность нуклеиновой кислоты человеческого ActRIIB. Номер доступа в GenBank™ NP_001097.2 предусматривает иллюстративную аминокислотную последовательность человеческого ActRIIB.

[0078] " β^0 " обозначает аллель, ассоциированный с отсутствием синтеза субъединицы бета-глобина.

[0079] " β^+ " обозначает аллель, ассоциированный со сниженным синтезом субъединицы бета-глобина.

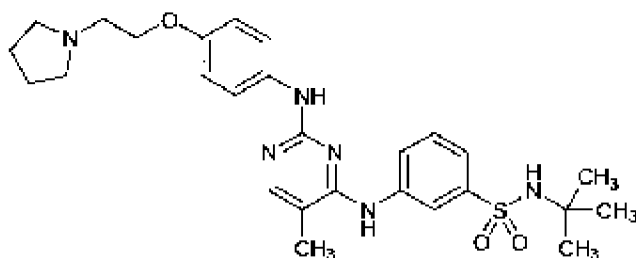
[0080] Как используется в данном документе, "BL" обозначает исходный уровень.

[0081] Как используется в данном документе, "CHC" обозначает концентрацию клеточного гемоглобина.

[0082] Как используется в данном документе, "ECD" обозначает внеклеточный домен.

[0083] Как используется в данном документе, "EPO" обозначает эритропоэтин.

[0084] Как используется в данном документе, "федратиниб" обозначает соединение N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-{4-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]анилино}пиримидин-4-ил)амино]бензолсульфонамид (CAS № 936091-26-8) и его фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты (такие как моногидрат дихлорида). Он также известен как SAR302503 или TG101348 и имеет структуру



[0085] Как используется в данном документе, "Hb" и "Hgb" оба относятся к гемоглобину.

[0086] Как используется в данном документе, "HI-E" обозначает улучшение эритроидных гематологических показателей. В определенных вариантах осуществления HI-E является таким, как определено с помощью IWG. В определенных вариантах осуществления HI-E определяется с помощью модифицированной IWG 2006 г. В определенных вариантах осуществления HI-E для пациента с низкой трансфузионной нагрузкой представляет собой повышение концентрации гемоглобина у пациента на по меньшей мере 1,5 г/дл в течение по меньшей мере 8 недель. В определенных вариантах осуществления HI-E для пациента с высокой трансфузионной нагрузкой представляет собой уменьшение на по меньшей мере 4 единицы RBC при переливании в течение 8 недель.

[0087] Как используется в данном документе, "НТВ" обозначает высокую трансфузионную нагрузку. В определенных вариантах осуществления субъект с НТВ получает ровно 4 единицы RBC или больше в течение курса из 8 недель.

[0088] Как используется в данном документе, "IgG" обозначает иммуноглобулин G.

[0089] Как используется в данном документе, "IPSS-R" обозначает Международную прогностическую балльную систему – пересмотренную.

[0090] Как используется в данном документе, "IWG" обозначает Международную рабочую группу. См., например, Cheson et al. Blood. 2000 96:3671-3674. В определенных вариантах осуществления IWG обозначает модифицированные критерии 2006 г. См., например, Cheson et al., 2006, Blood, 108(2).

[0091] Как используется в данном документе, "LTV" обозначает низкую трансфузионную нагрузку. В определенных вариантах осуществления субъект с LTV получает менее чем 4 единицы RBC в течение курса из 8 недель.

[0092] Как используется в данном документе, "луспатерцепт" обозначает продукт, полученный в результате экспрессии из открытой рамки считывания с нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:34 или вырожденной версией SEQ ID NO:34, которая кодирует SEQ ID NO:11, и последующих процедур очистки белка.

[0093] Как используется в данном документе, "MedDRA" обозначает Медицинский словарь для регуляторной деятельности.

[0094] Как используется в данном документе, "MCV" обозначает средний корпускулярный объем.

[0095] Как используется в данном документе, "MDS" обозначает миелодиспластические синдромы.

[0096] Как используется в данном документе, "мг/кг" в контексте дозы лиганда-ловушки ActRIIB обозначает миллиграммы лиганда-ловушки ActRIIB на килограмм веса субъекта, которому необходимо ввести лиганд-ловушку ActRIIB.

[0097] Как используется в данном документе, "миелофиброз, ассоциированный с MPN" обозначает миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием.

[0098] Как используется в данном документе, "PD" обозначает фармакодинамику.

[0099] Как используется в данном документе, "PK" обозначает фармакокинетику.

[00100] Как используется в данном документе, "PMF" обозначает первичный миелофиброз.

[00101] Как используется в данном документе, "MF после ET" обозначает миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии.

[00102] Как используется в данном документе, "MF после PV" обозначает миелофиброз после истинной полицитемии.

[00103] Как используется в данном документе, "RA" обозначает рефрактерную анемию.

[00104] Как используется в данном документе, "RAEB" обозначает рефрактерную анемию с избытком бластов.

[00105] Как используется в данном документе, "RBC" обозначает эритроциты.

[00106] Как используется в данном документе, "RBC-TI" обозначает независимое переливание эритроцитов.

[00107] Как используется в данном документе, "RDW" обозначает распределение эритроцитов по объему.

[00108] Как используется в данном документе, "SC" обозначает подкожное введение.

[00109] Как используется в данном документе, "WPSS" обозначает Прогностическую балльную систему Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

[00110] В определенных вариантах осуществления термины "лечить", "лечение" или "осуществление лечения" в контексте анемии включают ослабление по меньшей мере одного симптома анемии. Неограничивающие примеры анемии включают усталость,

упадок сил, учащенное сердцебиение, одышку, головные боли, трудности с концентрацией внимания, головокружение, бледность кожи, судороги ног и бессонницу.

5.2 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[00111] В данном документе предусмотрены способы лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту ингибитора лиганда ActRIIB (например, луспатерцепта – продукта, полученного в результате экспрессии из открытой рамки считывания с нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:34 или вырожденной версией SEQ ID NO:34, которая кодирует SEQ ID NO:11, и последующих процедур очистки белка; см. раздел 5.4) и введение субъекту федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли и/или гидрата (см. раздел 5.3). Режимы введения доз описаны в разделах 5.5 и 5.8. Популяции пациентов, которых можно подвергать лечению с применением способов, предусмотренных в данном документе, описаны в разделе 5.6.

5.3 ФЕДРАТИНИБ

[00112] Федратиниб (INREBIC®) представляет собой пероральный ингибитор киназы с активностью в отношении мутационно активированной Янус-киназы 2 (JAK2) дикого типа и тирозинкиназа 3 (FLT3)-подобного синдрома фибромиалгии (FMS). Федратиниб является JAK2-селективным ингибитором с более высокой активностью по отношению к JAK2 по сравнению с членами семейства JAK1, JAK3 и тирозинкиназой 2 (TYK2). В клеточных моделях, экспрессирующих мутационно активные JAK2 или FLT3, федратиниб снижал фосфорилирование белков переносчика сигнала и активатора транскрипции (STAT3/5), ингибировал пролиферацию клеток и индуцировал апоптозную гибель клеток. В мышинных моделях миелопролиферативного заболевания, вызванного JAK2V617F, федратиниб блокировал фосфорилирование STAT3/5, повышая выживаемость и улучшая симптомы, ассоциированные с заболеванием, включая снижение уровня лейкоцитов, гематокрита, спленомегалии и фиброза.

[00113] Федратиниб продемонстрировал клиническую эффективность в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 (JAKARTA [EFC12153]) у пациентов с MF промежуточного-2 или высокого риска, которые ранее не получали лечения.

[00114] 16 августа 2019 г. федратиниб (INREBIC®) был одобрен FDA США для лечения взрослых пациентов с первичным или вторичным миелофиброзом промежуточного-2 или высокого риска (после истинной полицитемии или пост-эссенциальной тромбоцитемии).

[00115] В определенных вариантах осуществления федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль и/или гидрат могут применяться в способах, предусмотренных в данном документе (см. раздел 5.5).

[00116] В некоторых вариантах осуществления термин "федратиниб", используемый в данном документе, обозначает федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль и/или гидрат. В некоторых вариантах осуществления "федратиниб" обозначает дигидрохлорид федратиниба. В некоторых вариантах осуществления "федратиниб" обозначает моногидрат дигидрохлорида федратиниба.

5.4 ЛИГАНД-ЛОВУШКА ActRIIB

[00117] В определенных вариантах осуществления лиганды-ловушки ActRIIB, описанные в данном разделе, могут применяться в способах, предусмотренных в данном документе (см. раздел 5.5). В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB для применения в способах по настоящему изобретению содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB для применения в способах по настоящему изобретению представляет собой продукт, полученный в результате экспрессии из открытой рамки считывания с нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:34 или вырожденной версией SEQ ID NO:34, которая кодирует SEQ ID NO:11.

[00118] Как используется в данном документе, термин "ActRIIB" обозначает семейство белков рецептора активина типа IIB (ActRIIB) из любых видов и варианты, полученные из таких белков ActRIIB, путем мутагенеза или другой модификации. Ссылка на ActRIIB в данном документе понимается как ссылка на любую из идентифицированных в настоящее время форм рецептора. Как правило, члены семейства ActRIIB представляют собой трансмембранные белки, состоящие из лиганд-связывающего внеклеточного домена с богатой на цистеин областью, трансмембранного домена и цитоплазматического домена с предполагаемой активностью серин-/треонинкиназы.

[00119] Лиганды-ловушки ActRIIB, применяемые в композициях и способах, описанных в данном документе, включают без ограничения активин-связывающие растворимые полипептиды ActRIIB; антитела, которые связываются с активином (в частности, с субъединицами активина А или В, также называемыми бета-А или бета-В) и нарушают связывание ActRIIB; антитела, которые связываются с ActRIIB и нарушают связывание активина; белки, не принадлежащие к антителам, выбранные для связывания активина или

ActRIIB; и рандомизированные пептиды, выбранные для связывания активина или ActRIIB, которые могут конъюгироваться с Fc-доменом.

[00120] В определенных вариантах осуществления два или более разных белка (или другие фрагменты) с активностью связывания активина или ActRIIB, особенно связывающие активин, которые блокируют участки связывания типа I (например, растворимый рецептор активина типа I) и типа II (например, растворимый рецептор активина типа II) соответственно, можно связывать вместе с созданием бифункциональной или многофункциональной связывающей молекулы, которая ингибирует ActRIIB, и таким образом могут применяться в композициях и способах, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления антагонисты сигнальной оси активин-ActRIIB, которые ингибируют ActRIIB, включают аптамеры нуклеиновых кислот, малые молекулы и другие средства, используемые в композициях и способах, включая описанные в данном документе.

[00121] Такие лиганды-ловушки ActRIIB можно создавать и модифицировать, как описано ранее в разделе 5.5.2 Международной публикации № WO 2014/066486, которая включена в данный документ во всей своей полноте.

(a) Лиганды-ловушки ActRIIB, содержащие антитела к ActRIIB

[00122] В определенных вариантах осуществления лиганды-ловушки ActRIIB, подлежащие применению в композициях и способах, описанных в данном документе, включают антитела, которые связываются с активином (в частности, с субъединицами активина A или B) и нарушают связывание ActRIIB.

(b) Лиганды-ловушки ActRIIB, содержащие полипептиды ActRIIB

[00123] Как используется в данном документе, термин "полипептид ActRIIB" обозначает полипептиды, содержащие любой встречающийся в природе полипептид члена семейства ActRIIB, а также любые его варианты (включая мутанты, фрагменты, гибриды и пептидомиметические формы), которые сохраняют полезную активность. Например, полипептиды ActRIIB включают полипептиды, полученные из последовательности любого известного рецептора ActRIIB, имеющего последовательность, на по меньшей мере приблизительно 80% идентичную последовательности полипептида ActRIIB, и необязательно с идентичностью, составляющей по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или выше. Например, полипептид ActRIIB может связываться с белком ActRIIB и/или активином и ингибировать их функцию. Пример полипептида ActRIIB включает полипептид-предшественник человеческого ActRIIB (SEQ ID NO:2 или SEQ ID

NO:14). Что касается полипептида-предшественника ActRIIB, аминокислотная последовательность которого представлена как SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 (т. е. полипептида-предшественника человеческого ActRIIB), то сигнальный пептид полипептида-предшественника ActRIIB расположен в аминокислотах 1-18; внеклеточный домен расположен в аминокислотах 19-134, а потенциальные участки N-связанного гликозилирования расположены в аминокислотных положениях 42 и 65. Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая полипептид-предшественник человеческого ActRIIB под SEQ ID NO:2, раскрыта как SEQ ID NO:5 (SEQ ID NO:5 содержит аланин в кодоне, соответствующем аминокислотному положению 64, но может быть легко модифицирована специалистом в данной области с применением способов, известных из уровня техники, с получением вместо этого аргинина в кодоне, соответствующем аминокислотному положению 64). В отношении описания последовательностей см. таблицу 1.

[00124] Нумерация аминокислот для всех описанных в данном документе полипептидов, родственных ActRIIB, основана на нумерации аминокислот для SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:14 (которые отличаются только аминокислотой, экспрессируемой в положении 64), если конкретно не указано иное. Например, если полипептид ActRIIB описан как содержащий замену/мутацию в аминокислотном положении 79, то следует понимать, что положение 79 обозначает 79-ю аминокислоту в SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14, из которых получен полипептид ActRIIB. Аналогичным образом, если полипептид ActRIIB описан как содержащий аланин или аргинин в аминокислотном положении 64, то следует понимать, что положение 64 обозначает 64-ю аминокислоту в SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14, из которых получен полипептид ActRIIB.

[00125] В определенных вариантах осуществления лиганды-ловушки ActRIIB, применяемые в композициях и способах, описанных в данном документе, содержат полипептиды, содержащие активин-связывающий домен ActRIIB. В определенных вариантах осуществления активин-связывающие домены ActRIIB содержат внеклеточный домен ActRIIB или его часть. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный домен или его часть ActRIIB являются растворимыми. Иллюстративные модифицированные формы полипептидов ActRIIB раскрыты в публикациях заявок на патенты США №№ 20090005308 и 20100068215, описания которых включено в данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

[00126] В конкретных вариантах осуществления лиганды-ловушки ActRIIB, применяемые в композициях и способах, описанных в данном документе, представляют

собой растворимые полипептиды ActRIIB. Термин "растворимый полипептид ActRIIB" обычно обозначает полипептиды, содержащие внеклеточный домен белка ActRIIB, включая любой встречающийся в природе внеклеточный домен белка ActRIIB, а также любые его варианты (включая мутанты, фрагменты и пептидомиметические формы). Растворимые полипептиды ActRIIB могут связываться с активином; однако белок ActRIIB дикого типа не проявляет значительной селективности в связывании с активином по сравнению с GDF8/11. В определенных вариантах осуществления в способах, представленных в данном документе, могут применяться измененные формы ActRIIB с другими свойствами связывания. Такие измененные формы раскрыты, например, в публикациях международных заявок на патенты №№ WO 2006/012627 и WO 2010/019261, описания которых включено в данный документ посредством ссылки во всей их полноте. Нативным или измененным белкам ActRIIB можно придать дополнительную специфичность в отношении активина путем связывания их со вторым активин-селективным связывающим средством. Иллюстративные растворимые полипептиды ActRIIB включают внеклеточный домен полипептида человеческого ActRIIB (например, SEQ ID NO: 3, 4, 9, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 24 и 29).

[00127] Слитый белок Fc, имеющий внеклеточную последовательность ActRIIB, раскрытую Hilden et al. (Blood, 1994, 83(8):2163-70), которая содержит аланин в положении, соответствующем аминокислоте 64 аминокислотной последовательности предшественника ActRIIB, т. е. SEQ ID NO: 2 (обозначенная в данном документе как "A64"), как было продемонстрировано, обладает относительно низкой аффинностью в отношении активина и GDF-11. Напротив, слитый белок Fc с аргинином в положении 64 аминокислотной последовательности предшественника ActRIIB (обозначенный в данном документе как "R64") обладает аффинностью в отношении активина и GDF-11 в диапазоне от низких наномолярных до высоких пикомолярных значений (см., например, публикацию заявки на патент США № 20100068215, раскрытие которой включено в данный документ во всей своей полноте). Аминокислотная последовательность предшественника ActRIIB с аргинином в положении 64 представлена под SEQ ID NO:14. Таким образом, в определенных вариантах осуществления полипептиды ActRIIB, применяемые в соответствии с композициями и способами, описанными в данном документе, могут содержать либо (i) аланин в положении, соответствующем аминокислоте 64 аминокислотной последовательности предшественника ActRIIB, т. е. SEQ ID NO:2; либо (ii) аргинин в положении 64 аминокислотной последовательности предшественника ActRIIB, т. е. SEQ ID NO:14. В других вариантах осуществления полипептиды ActRIIB,

применяемые в соответствии с композициями и способами, описанными в данном документе, могут содержать аминокислоту, которая не является аланином или аргинином, в положении, соответствующем аминокислоте 64 аминокислотной последовательности предшественника ActRIIB, т. е. SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14.

[00128] Было показано, что делеция пролинового узла на С-конце внеклеточного домена ActRIIB снижает сродство рецептора к активину (см., например, Attisano et al., Cell, 1992, 68(1):97-108). Слитый белок ActRIIB-Fc, содержащий аминокислоты 20-119 из SEQ ID NO: 14 (т. е. SEQ ID NO:18), "ActRIIB(20-119)-Fc" характеризуется сниженным связыванием с GDF-11 и активином по сравнению со слитым белком ActRIIB-Fc, содержащим аминокислоты 20-134 из SEQ ID NO: 14 (т. е. SEQ ID NO:17), "ActRIIB(20-134)-Fc", который включает область пролинового узла и полный околосмембранный домен. Однако слитый белок ActRIIB-Fc, содержащий аминокислоты 20-129 из SEQ ID NO: 14, "ActRIIB(20-129)-Fc" сохраняет подобную, но несколько сниженную активность по сравнению с неусеченным внеклеточным доменом ActRIIB, даже несмотря на то, что область пролинового узла разрушена. Таким образом, ожидается, что все полипептиды ActRIIB, содержащие внеклеточные домены, которые заканчиваются на аминокислотах 134, 133, 132, 131, 130 и 129 из SEQ ID NO:14 (или SEQ ID NO:2), будут активными, однако конструкции, заканчивающиеся аминокислотой 134 или 133, могут быть наиболее активными. Аналогичным образом, мутации в любом из остатков 129-134, как ожидается, не изменят аффинность связывания лиганда в широких пределах, на что указывает тот факт, что мутации P129 и P130 из SEQ ID NO: 14 не уменьшают связывание лиганда в значительной степени. Таким образом, полипептиды ActRIIB, применяемые в соответствии с описанными в данном документе способами и композициями, могут заканчиваться уже аминокислотой 109 (т. е. конечным остатком цистеина) из SEQ ID NO:14 (или SEQ ID NO:2), однако формы, оканчивающиеся между аминокислотными положениями 109 и 119 из SEQ ID NO:14 (или SEQ ID NO:2) или на них, как ожидается, характеризуются сниженной способностью связывания лиганда.

[00129] Аминокислота 29 из SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:14 представляет собой исходный остаток цистеина в последовательности предшественника ActRIIB. Ожидается, что полипептид ActRIIB, начинающийся с аминокислоты 29 из N-конца SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 или перед этими аминокислотными положениями, будет сохранять лигандсвязывающую активность. Мутация аланина с заменой на аспарагин в положении 24 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 обеспечивает введение N-связанной последовательности гликозилирования без существенного влияния на связывание лиганда. Это подтверждает,

что мутации в области между сигнальным пептидом расщепления и областью, сшитой цистеином, соответствующие аминокислотам 20-29 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14, являются хорошо переносимыми. В частности, полипептиды ActRIIB, начинающиеся с аминокислотных положений 20, 21, 22, 23 и 24 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14, сохраняют активность и полипептиды ActRIIB, начинающиеся с аминокислотных положений 25, 26, 27, 28 и 29 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14, как ожидается, также сохраняют активность. Полипептид ActRIIB, начинающийся с аминокислотного положения 22, 23, 24 или 25 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14, будет иметь наибольшую активность.

[00130] В совокупности активные части (т. е. полипептиды ActRIIB) белка-предшественника ActRIIB (т. е. SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14), подлежащие применению в соответствии с описанными в данном документе способами и композициями, как правило, будут содержать аминокислоты 29-109 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14, и такие полипептиды ActRIIB могут, например, начинаться с остатка, соответствующего любой из аминокислот 19-29 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:4, и заканчиваются в положении, соответствующем любой из аминокислот 109-134 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14. Конкретные примеры полипептидов ActRIIB, охваченных в данном документе, включают полипептиды, которые начинаются в аминокислотном положении 19-29, 20-29 или 21-29 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 и заканчиваются в аминокислотном положении 119-134, 119-133 или 129-134, 129-133 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14. Другие конкретные примеры полипептидов ActRIIB, охваченных в данном документе, включают полипептиды, которые начинаются в аминокислотном положении 20-24 (или 21-24, или 22-25) из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 и заканчиваются в аминокислотном положении 109-134 (или 109-133), 119-134 (или 119-133) или 129-134 (или 129-133) из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14. Также рассматриваются варианты полипептидов ActRIIB, попадающие в эти диапазоны, в частности те, которые характеризуются по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности или гомологией последовательности с соответствующей частью SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14.

[00131] В определенных вариантах осуществления лиганды-ловушки ActRIIB, применяемые в композициях и способах, описанных в данном документе, содержат усеченную форму внеклеточного домена ActRIIB. Усечение может быть на карбокси-конце и/или на амино-конце полипептида ActRIIB. В определенных вариантах осуществления длина усечения может составлять 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 аминокислот относительно внеклеточного домена зрелого полипептида ActRIIB. В определенных вариантах осуществления усечение может

составлять 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 N-концевых аминокислот внеклеточного домена зрелого полипептида ActRIIB. В определенных вариантах осуществления усечение может составлять 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 C-концевых аминокислот внеклеточного домена зрелого полипептида ActRIIB. Например, усеченные формы ActRIIB включают полипептиды с аминокислотами 20-119; 20-128; 20-129; 20-130; 20-131; 20-132; 20-133; 20-134; 20-131; 21-131; 22-131; 23-131; 24-131 и 25-131, где аминокислотные положения относятся к аминокислотным положениям в SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14.

[00132] Дополнительные иллюстративные усеченные формы ActRIIB включают (i) полипептиды, начиная с любой из аминокислот 21-29 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 (необязательно начиная с 22-25 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14) и заканчивая любой из аминокислот 109-134 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14; (ii) полипептиды, начиная с любой из аминокислот 20-29 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 (необязательно начиная с 22-25 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14) и заканчивая любой из аминокислот 109-133 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14; (iii) полипептиды, начиная с любой из аминокислот 20-24 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 (необязательно начиная с 22-25 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14) и заканчивая любой из аминокислот 109-133 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14; (iv) полипептиды, начиная с любой из аминокислот 21-24 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 и заканчивая любой из аминокислот 109-134 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14; (v) полипептиды, начиная с любой из аминокислот 20-24 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 и заканчивая любой из аминокислот 118-133 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14; (vi) полипептиды, начиная с любой из аминокислот 21-24 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 и заканчивая любой из аминокислот 118-134 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14; (vii) полипептиды, начиная с любой из аминокислот 20-24 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 и заканчивая любой из аминокислот 128-133 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14; (viii) полипептиды, начиная с любой из аминокислот 20-24 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 и заканчивая любой из аминокислот 128-133 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14; (ix) полипептиды, начиная с любой из аминокислот 21-29 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 и заканчивая любой из аминокислот 118-134 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14; (x) полипептиды, начиная с любой из аминокислот 20-29 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 и заканчивая любой из аминокислот 118-133 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14; (xi) полипептиды, начиная с любой из аминокислот 21-29 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:4 и заканчивая любой из аминокислот 128-134 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14; и (xii) полипептиды, начиная с любой из аминокислот 20-29 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 и

заканчивая любой из аминокислот 128-133 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14, В конкретном варианте осуществления полипептиды ActRIIB содержат, по существу состоят или состоят из аминокислотной последовательности, начинающейся в аминокислотном положении 25 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:4 и заканчивающейся в аминокислотном положении 131 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14. В другом конкретном варианте осуществления полипептид ActRIIB состоит или по существу состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:3, 4, 9, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 28 или 29.

[00133] Любой из полипептидов ActRIIB, применяемых в композициях и способах, описанных в данном документе, может быть получен в виде гомодимера. Любой из полипептидов ActRIIB, применяемых в композициях и способах, описанных в данном документе, может быть составлен в виде слитого белка, имеющего гетерологичную часть, которая содержит константную область из тяжелой цепи IgG, такую как Fc-домен. Любой из полипептидов ActRIIB, применяемых в композициях и способах, описанных в данном документе, может содержать кислую аминокислоту в положении, соответствующем положению 79 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14, необязательно в комбинации с одной или несколькими дополнительными аминокислотными заменами, делециями или вставками относительно SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14.

[00134] В конкретных вариантах осуществления лиганды-ловушки ActRIIB, применяемые в композициях и способах, описанных в данном документе, содержат внеклеточный домен ActRIIB с одной или несколькими аминокислотными заменами/мутациями. Такая аминокислотная замена/мутация может представлять собой, например, замену лейцина в аминокислотном положении 79 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 на кислую аминокислоту, такую как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота. Например, положение L79 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 может быть изменено в полипептидах внеклеточного домена ActRIIB для придания измененных свойств связывания активина-миостатина (GDF-11). Мутации L79A и L79P снижают связывание GDF-11 в большей степени, чем связывание активина. Мутации L79E и L79D сохраняют связывание GDF-11, демонстрируя при этом значительно сниженное связывание активина.

[00135] В определенных вариантах осуществления лиганды-ловушки ActRIIB, применяемые в композициях и способах, описанных в данном документе, содержат усеченную форму внеклеточного домена ActRIIB, который также несет аминокислотную замену, например, замену лейцина в аминокислотном положении 79 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 на кислую аминокислоту, такую как аспарагиновая кислота или

глутаминовая кислота. В конкретном варианте осуществления усеченной формой внеклеточного домена полипептида ActRIIB, который также несет аминокислотную замену, применяемую в композициях и способах, описанных в данном документе, является SEQ ID NO:9. Формы ActRIIB, которые являются усеченными и/или содержат одну или несколько аминокислотных замен, могут быть связаны с Fc-доменом антитела, как обсуждалось выше.

[00136] Функционально активные фрагменты полипептидов ActRIIB могут быть получены, например, путем скрининга полипептидов, полученных рекомбинантно из соответствующего фрагмента нуклеиновой кислоты, кодирующего полипептид ActRIIB. Кроме того, фрагменты могут быть химически синтезированы с применением методик, известных из уровня техники, таких как традиционный химический метод твердофазного пептидного синтеза Меррифилда Fmoc или t-Boc. Фрагменты могут быть получены (рекомбинантно или путем химического синтеза) и протестированы для идентификации тех пептидных фрагментов, которые могут функционировать как антагонисты (ловушки) белка ActRIIB или передачи сигнала, опосредованной активином.

[00137] Кроме того, функционально активные варианты полипептидов ActRIIB могут быть получены, например, путем скрининга библиотек модифицированных полипептидов, полученных рекомбинантно из соответствующих мутагенизированных нуклеиновых кислот, кодирующих полипептид ActRIIB. Варианты могут быть получены и протестированы для идентификации тех, которые могут функционировать как антагонисты (ингибиторы) белка ActRIIB или передачи сигнала, опосредованной активином. В определенных вариантах осуществления функциональный вариант полипептидов ActRIIB содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 75% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 3, 4, 9, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 28 и 29. В определенных вариантах осуществления функциональный вариант содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 3, 4, 9, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 28 и 29.

[00138] Было продемонстрировано, что лигандсвязывающий карман ActRIIB определяется остатками от Y31, N33, N35, L38 до T41, E47, E50, от Q53 до K55, L57, H58, Y60, S62, K74, от W78 до N83, Y85, R87, A92 и от E94 до F101 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14. Ожидается, что в этих положениях будут переносимыми консервативные мутации, хотя мутация K74A хорошо переносится, как и R40A, K55A, F82A и мутации в положении

L79. R40 представляет собой K в Xenopus, что указывает на то, что основные аминокислоты в этом положении будут переносимыми. Q53 представляет собой R в бычьем ActRIIB и K в ActRIIB Xenopus, и поэтому аминокислоты, включая R, K, Q, N и H, являются переносимыми в данном положении. Таким образом, общая формула полипептида ActRIIB для применения в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой формулу, которая предусматривает аминокислоты 29-109 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14, но необязательно начиная с аминокислотного положения, находящегося в диапазоне от 20-24 или 22-25 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 и заканчивая аминокислотным положением в диапазоне 129-134 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14, и содержащие не более чем 1, 2, 5 или 15 консервативных аминокислотных изменений в лигандсвязывающем кармане и ноль, одну или несколько неконсервативных замен в аминокислотных положениях 40, 53, 55, 74, 79 и/или 82 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 в лигандсвязывающем кармане. Такой полипептид ActRIIB может сохранять более чем 80%, 90%, 95% или 99% идентичность последовательности или гомологию последовательности с последовательностью аминокислот 29-109 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14. Участки вне связывающего кармана, в которых вариабельность может являться особенно хорошо переносимой, включают амино- и карбоксиконцы внеклеточного домена ActRIIB и положения 42-46 и 65-73. Замена аспарагина на аланин в положении 65 из SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 14 (N65A) фактически улучшает связывание лиганда в окружении A64 и, таким образом, ожидается, что оно не оказывает вредного эффекта в отношении связывания лиганда в окружении R64. Это изменение, вероятно, устраняет гликозилирование в N65 в окружении A64, демонстрируя тем самым, что значительное изменение в этой области, вероятно, является переносимым. В то время как изменение R64A является плохо переносимым, R64K является хорошо переносимым, и, следовательно, другой основной остаток, такой как H, может являться переносимым в положении 64.

[00139] В конкретных вариантах осуществления лиганды-ловушки ActRIIB, применяемые в композициях и способах, описанных в данном документе, содержат конъюгированный/слитый белок, содержащий внеклеточный домен (например, активинсвязывающий домен) рецептора ActRIIB, связанного с Fc-фрагментом антитела. Такие конъюгированные/слитые белки могут содержать любые полипептиды ActRIIB, раскрытые в данном документе (например, любую из SEQ ID NO: 3, 4, 9, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 28 и 29), любые полипептиды ActRIIB, известные из уровня техники, или

любые полипептиды ActRIIB, полученные с применением способов, известных из уровня техники и/или предусмотренных в данном документе.

[00140] В определенных вариантах осуществления внеклеточный домен связан с Fc-частью антитела посредством линкера, например, пептидного линкера. Иллюстративные линкеры включают короткие полипептидные последовательности, такие как 2-10, 2-5, 2-4, 2-3 аминокислотных остатка (например, остатки глицина), такие как, например, линкер Gly-Gly-Gly. В конкретном варианте осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность Gly-Gly-Gly (GGG). В другом конкретном варианте осуществления линкер содержит аминокислотную последовательность Thr-Gly-Gly-Gly (TGGG). Необязательно Fc-домен имеет одну или несколько мутаций в остатках, таких как Asp-265, лизин 322 и Asn-434. В определенных случаях мутантный Fc-домен, имеющий одну или несколько из этих мутаций (например, мутацию Asp-265), характеризуется сниженной способностью связываться с рецептором Fcγ по сравнению с Fc-доменом дикого типа. В других случаях мутантный Fc-домен, имеющий одну или несколько из этих мутаций (например, мутацию Asn-434), характеризуется повышенной способностью связываться с Fc-рецептором, родственным МНС класса I (FcRN), относительно Fc-домена дикого типа. Иллюстративные слитые белки, содержащие растворимый внеклеточный домен ActRIIB, слитый с Fc-доменом, представлены под SEQ ID NO: 6, 7, 10, 11, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 30, 32 и 33.

[00141] В конкретном варианте осуществления лиганды-ловушки ActRIIB, применяемые в композициях и способах, описанных в данном документе, содержат внеклеточный домен ActRIIB или его часть, связанные с Fc-частью антитела, где указанная лиганд-ловушка ActRIIB содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 75% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 6, 7, 10, 11, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 30, 32 и 33. В другом конкретном варианте лиганды-ловушки ActRIIB, применяемые в композициях и способах, описанных в данном документе, содержат внеклеточный домен ActRIIB или его часть, связанные с Fc-частью антитела, где указанная лиганд-ловушка ActRIIB содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 6, 7, 10, 11, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 30, 32 и 33.

[00142] В конкретном варианте осуществления лиганд-ловушка ActRIIB, подлежащая применению в композициях и способах, описанных в данном документе, представляет собой слитый белок между внеклеточным доменом рецептора человеческого ActRIIB и Fc-частью IgG1. В другом конкретном варианте осуществления лиганд-ловушка ActRIIB,

подлежащая применению в композициях и способах, описанных в данном документе, представляет собой слитый белок между усеченным внеклеточным доменом рецептора человеческого ActRIIB и Fc-частью IgG1. В другом конкретном варианте осуществления лиганд-ловушка ActRIIB, подлежащая применению в композициях и способах, описанных в данном документе, представляет собой слитый белок между усеченным внеклеточным доменом рецептора человеческого ActRIIB и Fc-частью IgG1, где усеченный внеклеточный домен человеческого рецептора ActRIIB содержит аминокислотную замену в аминокислотном положении, соответствующей аминокислоте 79 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14. В одном варианте осуществления аминокислотная замена в аминокислотном положении, соответствующем аминокислоте 79 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14, представляет собой замену лейцина на аспарагиновую кислоту (т. е. мутацию L79D).

[00143] В конкретном варианте осуществления лиганд-ловушка ActRIIB, подлежащая применению в композициях и способах, описанных в данном документе, представляет собой SEQ ID NO:10 или 11, которая представляет слитый белок между внеклеточным доменом рецептора человеческого ActRIIB и Fc-частью IgG1, где указанный внеклеточный домен ActRIIB содержит аминокислоты 25-131 из SEQ ID NO:14 с мутацией L79D. Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая слитый белок ActRIIB-Fc под SEQ ID NO:10, представлена в SEQ ID NO:31.

[00144] В другом конкретном варианте осуществления лиганд-ловушка ActRIIB, подлежащая применению в композициях и способах, описанных в данном документе, представляет собой SEQ ID NO:20 или 21, которая представляет слитый белок между внеклеточным доменом рецептора человеческого ActRIIB и Fc-частью IgG1, где указанный внеклеточный домен ActRIIB содержит аминокислоты 25-131 из SEQ ID NO:2 с мутацией L79D.

[00145] В конкретных вариантах осуществления мутированные полипептиды ActRIIB, предусматривающие добавление дополнительного участка N-связанного гликозилирования (NXS/T), который увеличивает время полужизни в сыворотке крови слитого белка ActRIIB-Fc относительно формы ActRIIB(R64)-Fc, могут применяться в способах и композициях, описанных в данном документе. В конкретном варианте осуществления введение аспарагина в положение 24 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14 (A24N) приводит в результате к созданию последовательности NXT, которая обеспечивает более длительный время полужизни. Другие последовательности NX(T/S) можно найти в положениях 42-44 (NQS) и 65-67 (NSS), хотя последние могут быть неэффективно гликозилированы с помощью R в положении 64 (т. е. в полипептидах R64). Последовательности NXS/T обычно

могут быть введены вне лигандсвязывающего кармана ActRIIB, что подробно описано выше. В частности, подходящие участки для введения неэндогенных последовательностей NXS/T включают аминокислоты 20-29, 20-24, 22-25, 109-134, 120-134 или 129-134 из SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14. Последовательности NXS/T также могут быть введены в линкер между последовательностью ActRIIB и Fc или другим слитым компонентом. Такой участок можно ввести с минимальным усилием путем введения N в правильное положение по отношению к ранее существовавшим S или T или путем введения S или T в положение, соответствующее ранее существовавшему N. Таким образом, требуемые изменения, которые обеспечили бы создание N-связанного участка гликозилирования, являются следующими: A24N, R64N, S67N (возможно, в комбинации с заменой N65A), E106N, R112N, G120N, E123N, P129N, A132N, R112S и R112T (со всеми аминокислотными положениями, соответствующими положениям, которые могут быть найдены в SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:14). Любой S, который, как предполагается, будет гликозилирован, может быть заменен на T без создания иммуногенного участка из-за защиты, обеспечиваемой гликозилированием. Аналогично, любой T, который, как предполагается, является гликозилированным, может быть заменен на S. Таким образом, замены S67T и S44T охватываются данным документом. Аналогично, в варианте A24N может использоваться замена S26T. Соответственно, полипептид ActRIIB может включать одну или несколько дополнительных неэндогенных N-связанных консенсусных последовательностей гликозилирования.

[00146] В определенных вариантах осуществления в способах и композициях, описанных в данном документе, применяются выделенные или очищенные полипептиды ActRIIB, т. е. могут применяться полипептиды ActRIIB, которые выделены из других белков или иным образом фактически не содержат их, с применением способов и композиций, описанных в данном документе. Полипептиды ActRIIB обычно получают путем экспрессии из рекомбинантных нуклеиновых кислот.

[00147] В определенных аспектах полипептиды ActRIIB, применяемые в способах и композициях, описанных в данном документе, кодируются выделенными и/или рекомбинантными нуклеиновыми кислотами, включая фрагменты, функциональные варианты и слитые белки, раскрытые в данном документе. Например, SEQ ID NO:5 кодирует встречающийся в природе полипептид-предшественник человеческого ActRIIB. Рассматриваемые нуклеиновые кислоты могут являться одонитевыми или двухнитевыми. Такие нуклеиновые кислоты могут представлять собой молекулы ДНК или РНК. Эти нуклеиновые кислоты можно применять, например, в способах получения полипептидов

ActRIIB или в качестве непосредственных терапевтических средств (например, в подходе с использованием генной терапии).

[00148] В определенных аспектах нуклеиновые кислоты, которые могут применяться для получения полипептидов ActRIIB, подходящих для применения в способах и композициях, описанных в данном документе, дополнительно рассматриваются как включающие нуклеиновые кислоты, которые представляют собой варианты SEQ ID NO:5, а также варианты тех последовательностей нуклеиновых кислот, которые кодируют растворимые полипептиды ActRIIB (например, нуклеиновые кислоты, которые кодируют SEQ ID NO: 3, 4, 9, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 28 и 29). Варианты нуклеотидных последовательностей включают последовательности, отличающиеся одной или несколькими нуклеотидными заменами, добавлениями или делециями, такие как аллельные варианты.

[00149] В определенных вариантах осуществления выделенные или рекомбинантные последовательности нуклеиновых кислот, которые могут применяться для получения полипептидов ActRIIB, подходящих для применения в способах и композициях, описанных в данном документе, являются на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичными SEQ ID NO:5 или теми последовательностями нуклеиновых кислот, которые кодируют растворимые полипептиды ActRIIB (например, нуклеиновых кислот, которые кодируют SEQ ID NO: 3, 4, 9, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 28 и 29). Специалисту в данной области будет понятно, что последовательности нуклеиновых кислот, комплементарные SEQ ID NO:5, или те последовательности нуклеиновых кислот, которые кодируют растворимые полипептиды ActRIIB (например, нуклеиновых кислот, которые кодируют SEQ ID NO: 3, 4, 9, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 28 и 29) и варианты SEQ ID NO:19, или те последовательности нуклеиновых кислот, которые кодируют растворимые полипептиды ActRIIB (например, нуклеиновых кислот, которые кодируют SEQ ID NO: 3, 4, 9, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 28 и 29) могут применяться со способами и композициями, описанными в данном документе. В дополнительных вариантах осуществления последовательности нуклеиновых кислот могут быть выделены, рекомбинированы и/или слиты с гетерологичной нуклеотидной последовательностью или в библиотеке ДНК.

Анализы

[00150] Различные варианты полипептида ActRIIB или растворимые варианты полипептида ActRIIB можно тестировать в отношении их способности ингибировать передачу сигналов ActRIIB. Кроме того, соединения можно тестировать в отношении их способности ингибировать передачу сигналов ActRIIB. Как только активность лиганды-

ловушек ActRIIB будет подтверждена, эти соединения могут применяться со способами, предусмотренными в данном документе. Приведенные ниже анализы описаны для ActRIIA, однако могут быть выполнены аналогично для ActRIIB.

[00151] Например, можно оценить эффект варианта полипептида ActRIIA в отношении экспрессии генов, участвующих в формировании или разрушении костей. При необходимости это можно осуществлять в присутствии одного или нескольких рекомбинантных белков-лигандов ActRIIA (например, активина), и клетки могут быть трансфицированы с получением полипептида ActRIIA и/или его вариантов и необязательно лиганда ActRIIA. Аналогично, полипептид ActRIIA можно вводить мышам или другим животным, и можно оценить одно или несколько свойств костей, таких как плотность или объем. Также можно оценить скорость заживления переломов костей. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) является хорошо зарекомендовавшим себя неинвазивным количественным методом оценки плотности костной ткани у животных. У людей центральные системы DEXA могут применяться для оценки плотности костной ткани в позвоночнике и тазу. Это лучшие прогностические факторы общей плотности костной ткани. Периферические системы DEXA могут применяться для оценки плотности костной ткани в периферических костях, включая, например, кости кисти, запястья, лодыжки и стопы. Традиционные системы получения рентгеновских изображений, включая компьютерную томографию, могут применяться для оценки роста костей и заживления переломов. Кроме того, плотность костной ткани можно измерить с помощью количественной компьютерной томографии (qCT). Также можно оценить механическую прочность костной ткани.

[00152] В определенных аспектах в данном документе предусмотрено применение полипептидов ActRIIA (например, растворимых полипептидов ActRIIA) и полипептидов активина для идентификации соединений (средств), которые являются агонистами или антагонистами сигнального пути активин-ActRIIA. Соединения, идентифицированные в ходе этого скрининга, могут быть протестированы в отношении оценки их способности модулировать рост или минерализацию костной ткани *in vitro*. Необязательно, эти соединения можно дополнительно тестировать на животных моделях в отношении оценки их способности модулировать рост тканей *in vivo*.

[00153] Существует множество подходов к скринингу терапевтических средств для модуляции роста тканей путем нацеливания на активин и полипептиды ActRIIA. В определенных вариантах осуществления можно проводить высокопроизводительный скрининг соединений для выявления средств, которые разрушают активин или ActRIIA-

опосредованные эффекты в отношении костной ткани. В определенных вариантах осуществления анализ проводят для скрининга и идентификации соединений, которые специфически ингибируют или снижают связывание полипептида ActR_{IIA} с активином. Альтернативно, анализ можно применять для идентификации соединений, которые усиливают связывание полипептида ActR_{IIA} с активином. В дополнительном варианте осуществления соединения можно идентифицировать по их способности взаимодействовать с активином или полипептидом ActR_{IIA}.

[00154] Ряд форматов анализа будет достаточным, и в свете настоящего изобретения те из них, которые непосредственно не описаны в данном документе, тем не менее будут понятны специалисту в данной области. Как описано в данном документе, тестовые соединения (средства), применяемые в данном документе, могут быть созданы любым комбинаторным химическим способом. Альтернативно, рассматриваемые соединения могут представлять собой встречающиеся в природе биомолекулы, синтезированные *in vivo* или *in vitro*. Соединения (средства), подлежащие тестированию в отношении их способности действовать как модуляторы роста тканей, могут вырабатываться, например, бактериями, дрожжами, растениями или другими организмами (например, природные продукты), могут быть получены химическим путем (например, малые молекулы, включая пептидомиметики) или получены рекомбинантно. Тестовые соединения, рассматриваемые в данном документе, включают непептидные органические молекулы, пептиды, полипептиды, пептидомиметики, сахара, гормоны и молекулы нуклеиновых кислот. В конкретном варианте осуществления тестовое средство представляет собой малую органическую молекулу с молекулярной массой менее чем приблизительно 2000 дальтон.

[00155] Исследуемые соединения могут быть представлены в виде отдельных, дискретных объектов или представлены в виде библиотек большей сложности, таких как созданные с помощью комбинаторной химии. Эти библиотеки могут включать, например, спирты, алкилгалогениды, амины, амиды, сложные эфиры, альдегиды, эфиры и другие классы органических соединений. Презентация тестовых соединений в тест-системе может быть либо в изолированной форме, либо в виде смесей соединений, особенно на начальных стадиях скрининга. Необязательно, соединения могут быть дериватизированы другими соединениями и иметь дериватирующие группы, которые облегчают выделение соединений. Неограничивающие примеры дериватирующих групп включают биотин, флуоресцеин, дигоксигенин, зеленый флуоресцентный белок, изотопы, полигистидин, магнитные микроносители, глутатион-S-трансферазу (GST), фотоактивируемые сшивающие средства или любые их комбинации.

[00156] Во многих программах скрининга лекарственных средств, в которых тестируют библиотеки соединений и природных экстрактов, требуются высокопроизводительные анализы, чтобы максимизировать число исследуемых соединений в заданный период времени. Анализы, проводимые в бесклеточных системах, которые могут быть получены с использованием очищенных или полуочищенных белков, часто предпочтительнее в качестве "первичных" скринингов, поскольку они могут быть созданы для обеспечения быстрого развития и относительно легкого выявления изменения в молекулярной мишени, которое опосредовано тестируемым соединением. Более того, эффекты клеточной токсичности или биодоступности тестового соединения обычно можно игнорировать в системе *in vitro*, вместо этого анализ фокусируется в первую очередь на эффекте лекарственного средства в отношении молекулярной мишени, что может проявляться в изменении аффинности связывания между полипептидом ActR11A и активином.

[00157] Исключительно для иллюстрации в иллюстративном анализе скрининга соединение, представляющее интерес, контактирует с выделенным и очищенным полипептидом ActR11A, который обычно способен связываться с активином. Затем к смеси соединения и полипептида ActR11A добавляют композицию, содержащую лиганд ActR11A. Выявление и количественная оценка комплексов ActR11A/активин предусматривает средства для определения эффективности соединения в отношении ингибирования (или усиления) образования комплекса между полипептидом ActR11A и активином. Эффективность соединения можно оценить путем построения кривых зависимости доза-ответ на основе данных, полученных с использованием различных концентраций тестового соединения. Более того, можно также выполнить контрольный анализ, чтобы обеспечить базовый уровень для сравнения. Например, в контрольном анализе выделенный и очищенный активин добавляют к композиции, содержащей полипептид ActR11A, и количественно определяют образование комплекса ActR11A/активин в отсутствие тестового соединения. Следует понимать, что в целом порядок, в котором можно смешивать реагенты, можно варьировать, и они могут смешиваться одновременно. Кроме того, вместо очищенных белков можно использовать клеточные экстракты и лизаты с получением подходящей бесклеточной системы анализа.

[00158] Образование комплекса между полипептидом ActR11A и активином можно выявить посредством различных методик. Например, модуляция образования комплексов может быть количественно определена с использованием, например, выявляемо меченых белков, таких как радиоактивно меченые (например, ³²P, ³⁵S, ¹⁴C или ³H), флуоресцентно

меченые (например, FITC) или ферментативно меченый полипептид ActRIIA или активин, с помощью иммуноанализа или выявления с помощью хроматографии.

[00159] В определенных вариантах осуществления в данном документе рассматривается применение анализов поляризации флуоресценции и анализов переноса энергии резонанса флуоресценции (FRET) для измерения, непосредственно или опосредствованно, степени взаимодействия между полипептидом ActRIIA и его связывающим белком. Кроме того, другие способы выявления, такие как основанные на оптических волноводах (публикация согласно РСТ WO 96/26432 и пат. США № 5677196), поверхностный плазмонный резонанс (SPR), датчики поверхностного заряда и датчики силы поверхностного натяжения, совместимы со многими вариантами осуществления, описанными в данном документе.

[00160] Кроме того, анализ ловушки взаимодействия, также известный как "анализ двух гибридов", можно применять для идентификации средств, которые нарушают или усиливают взаимодействие между полипептидом ActRIIA и его связывающим белком. См., например, пат. США № 5283317; Zervos et al. (1993) Cell 72:223-232; Madura et al. (1993) J Biol Chem 268:12046-12054; Bartel et al. (1993) Biotechniques 14:920-924 и Iwabuchi et al. (1993) Oncogene 8:1693-1696). В конкретном варианте осуществления в данном документе рассматривается применение обратных двухгибридных систем для идентификации соединений (например, малых молекул или пептидов), которые диссоциируют взаимодействия между полипептидом ActRIIA и его связывающим белком. См., например, Vidal and Legrain, (1999) Nucleic Acids Res 27:919-29; Vidal and Legrain, (1999) Trends Biotechnol 17:374-81 и пат. США. №№ 5525490; 5955280 и 5965368.

[00161] В определенных вариантах осуществления рассматриваемые соединения идентифицируют по их способности взаимодействовать с полипептидом ActRIIA или активином. Взаимодействие между соединением и полипептидом ActRIIA или активином может быть ковалентным или нековалентным. Например, такое взаимодействие можно идентифицировать на уровне белка посредством биохимических способов *in vitro*, включая фотосшивание, связывание лиганда с радиоактивной меткой и аффинную хроматографию (Jakoby W B et al., 1974, Methods in Enzymology 46: 1). В определенных случаях соединения могут подвергаться скринингу в анализе, основанном на механизме, таком как анализ для выявления соединений, которые связываются с активином или полипептидом ActRIIA. Это может включать событие связывания твердой фазы или жидкой фазы. Альтернативно ген, кодирующий активин или полипептид ActRIIA, может быть трансфицирован репортерной системой (например, β -галактозидазой, люциферазой или зеленым флуоресцентным белком) в клетку и подвергнут скринингу в отношении библиотеки, предпочтительно с

помощью скрининга высокой производительности или с отдельными членами библиотеки. Могут применяться анализы связывания на основе других механизмов, например, анализы связывания, которые выявляют изменения в свободной энергии. Анализы связывания можно выполнять с мишенью, зафиксированной в лунке, на сфере или чипе, либо с захватом иммобилизованным антителом, либо с разделением с помощью капиллярного электрофореза. Связанные соединения могут быть выявлены обычно с помощью колориметрического, или флуоресцентного, или поверхностного плазмонного резонанса.

5.5 СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[00162] В данном документе предусмотрены способы лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, включающие: введение субъекту лиганда-ловушки рецептора активина типа IIВ (ActRIIВ) (такой как лиганды-ловушки ActRIIВ, описанные в разделе 5.4); и введение субъекту федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли и/или гидрата (как описано в разделе 5.3). В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIВ и федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль и/или гидрат вводят одновременно. В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIВ и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли и/или гидрата является фармацевтически эффективным для лечения анемии.

[00163] В некоторых вариантах осуществления субъект является субъектом, описанным в разделе 5.6. В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком. В некоторых вариантах осуществления субъект является субъектом, у которого диагностирован миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления субъект является субъектом, у которого диагностирован миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативными новообразованиями (MPN). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативными новообразованиями (MPN). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой миелофиброз промежуточной или высокой степени риска, ассоциированный с миелопролиферативными новообразованиями (MPN). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз (PMF), миелофиброз после истинной полицитемии (MF после PV) или миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз промежуточной или высокой степени риска (PMF), миелофиброз после истинной полицитемии (MF после PV) или миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии (MF

после ET). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз промежуточной или высокой степени риска (PMF). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой миелофиброз промежуточной или высокой степени риска после истинной полицитемии (MF после PV). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой миелофиброз промежуточной или высокой степени риска после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET).

[00164] В некоторых вариантах осуществления миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием, представляет собой первичный миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием, представляет собой миелофиброз с истинной полицитемией. В некоторых других вариантах осуществления миелофиброз с истинной полицитемией ассоциирован с мутацией *JAK2*, например, мутацией *JAK2* V617F, или мутацией экзона 12 *JAK2*, или мутацией рецептора тромбопоэтина (MPL), или вызван ими. В некоторых вариантах осуществления миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием, представляет собой миелофиброз после истинной полицитемии. В некоторых других вариантах осуществления миелофиброз после истинной полицитемии ассоциирован с мутацией *JAK2*, например, мутацией *JAK2* V617F или мутацией рецептора тромбопоэтина (MPL), или вызван ими. В некоторых вариантах осуществления миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием, представляет собой эссенциальную тромбоцитопению или миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии. В некоторых вариантах осуществления эссенциальная тромбоцитопения или миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии ассоциированы с мутацией *JAK2*, например, мутацией *JAK2* V617F или мутацией рецептора тромбопоэтина (MPL), или вызваны ими. В некоторых вариантах осуществления миелофиброз с эссенциальной тромбоцитопенией или миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии включает ретикулиновый фиброз или трихромный фиброз.

[00165] В определенных вариантах осуществления у субъекта имеется анемия. В определенных вариантах осуществления анемия ассоциирована с миелофиброзом. В определенных вариантах осуществления анемия ассоциирована с MPN-ассоциированным миелофиброзом. В определенных вариантах осуществления анемия ассоциирована с первичным миелофиброзом (PMF), миелофиброзом после истинной полицитемии (MF после PV) или миелофиброзом после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET).

[00166] В определенных вариантах осуществления анемия представляет собой анемию, ассоциированную с неэффективным эритропоэзом, талассемией, альфа-талассемией, бета-талассемией, миелодиспластическими синдромами (MDS) или непролиферативным хроническим миеломоноцитарным лейкозом (CMML).

[00167] В некоторых вариантах осуществления субъект является субъектом, описанным в разделе 5.6. В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком.

[00168] В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым или не является зависимым от переливания эритроцитов. В определенных вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов. В определенных вариантах осуществления субъект не является зависимым от переливания крови. В определенных вариантах осуществления субъект является независимым от переливания эритроцитов.

[00169] В некоторых вариантах осуществления, как используется в данном документе, "переливание" обозначает переливание эритроцитов (RBC).

[00170] В некоторых вариантах осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания эритроцитов, если субъект получал менее чем 4 единицы RBC при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект получал 1, 2, или 3 единицы RBC при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект не получал единицы RBC (0) в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект не получал переливание RBC (0) в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB.

[00171] В одном варианте осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект получал менее чем 4 единицы RBC при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В одном варианте осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект получал 1, 2 или 3 единицы RBC при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В одном варианте осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект не получал единиц RBC (0) при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В одном варианте осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект не получал переливание RBC (0) в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB.

[00172] В одном варианте осуществления субъект, не являющийся зависимым от переливания или являющийся независимым от переливания RBC, получал менее чем 4 единицы RBC при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 9,5 г/дл. В одном варианте осуществления субъект, не являющийся зависимым от переливания или являющийся независимым от переливания RBC, не получал единиц RBC (0) при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 9,5 г/дл. В еще одном варианте осуществления субъект, не являющийся зависимым от переливания или являющийся независимым от переливания RBC, не получал переливание RBC (0) в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 9,5 г/дл.

[00173] В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4 или больше единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения

субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-16 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-12 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-10 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-8 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-6 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB.

[00174] В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4 или больше единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения

субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-16 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-12 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-10 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-8 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-6 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 6-12, 6-10 или 6-8 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 8-12 или 8-10 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB.

[00175] В одном варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания эритроцитов, получал 4 или больше единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл. В одном варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания эритроцитов, получал 4-12 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл.

[00176] В одном варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания RBC, получал 4 или больше единиц эритроцитов в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл. В других вариантах осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания RBC, получал 4-12 единиц эритроцитов в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл.

[00177] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, являющегося зависимым от переливания RBC, отсутствует интервал более чем 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, являющегося зависимым от переливания RBC, отсутствует интервал более чем 4, 5, 6 или 7 недель без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, являющегося зависимым от переливания RBC, отсутствует интервал более чем 6 недель без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, являющегося зависимым от переливания RBC, отсутствует интервал более чем 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, являющегося зависимым от переливания RBC, отсутствует интервал более чем 4, 5, 6 или 7 недель без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, являющегося зависимым от переливания RBC, отсутствует интервал более чем 6 недель без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB.

[00178] В одном варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания RBC, получал 4 или больше единиц RBC при переливании RBC, и при этом

отсутствовал интервал, составляющий более чем 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель, без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризовался уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл. В другом варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания RBC, получал 4-12 единиц RBC при переливании RBC, и при этом отсутствовал интервал, составляющий более чем 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель, без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризовался уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл. В еще одном варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания RBC, получал 4 или больше единиц RBC при переливании RBC, и при этом отсутствовал интервал, составляющий более чем 6 недель, без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или его лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризовался уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл. В еще одном варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания RBC, получал 4-12 единиц RBC при переливании RBC, и при этом отсутствовал интервал, составляющий более чем 6 недель, без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризовался уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл.

[00179] В некоторых вариантах осуществления федратиниб вводят субъекту в виде части композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой композицию, описанную в разделе 5.7.

[00180] В некоторых вариантах осуществления федратиниб вводят в дозе, описанной в разделе 5.8. В одном варианте осуществления федратиниб вводят в дозе 400 мг/день, 300 мг/день, 200 мг/день или 100 мг/день. В другом варианте осуществления федратиниб вводят субъекту с частотой, описанной в разделе 5.8. В предпочтительных вариантах осуществления федратиниб вводят ежедневно.

[00181] В некоторых вариантах осуществления федратиниб вводят субъекту посредством пути введения, описанного в разделе 5.10. В предпочтительных вариантах осуществления федратиниб вводят субъекту перорально.

[00182] В некоторых вариантах осуществления, лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в виде части композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой композицию, описанную в разделе 5.7.

[00183] В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту посредством пути введения, описанного в разделе 5.10. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту внутривенно или подкожно. В предпочтительных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту подкожно.

[00184] В некоторых вариантах осуществления федратиниб вводят в дозе, описанной в разделе 5.8. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят в дозе от 0,3 мг/кг до 2,0 мг/кг, например, 0,3 мг/кг, 0,33 мг/кг, 0,45 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,33 мг/кг, 1,75 мг/кг или 2,0 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят в фармацевтически эффективном количестве. В одном варианте осуществления фармацевтически эффективное количество вводимого лиганда-ловушки ActRIIB составляет 1,33 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту с частотой, описанной в разделе 5.8. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту один раз в 14 дней, 21 день, один раз в 28 дней, в 35 дней или один раз в 42 дня. В предпочтительных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту один раз в 21 день. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту 1, 2 или 3 раза в каждом цикле лечения. В предпочтительных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту один раз в каждом цикле лечения. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 циклов. В одном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение по меньшей мере 6, 7, 8, 9 или 10 циклов. В другом варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение 6 циклов. В еще одном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение 7 циклов. В еще одном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение 8 циклов. В еще одном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение 9 циклов. В еще одном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение 10 циклов. В одном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят один раз в начале каждого цикла лечения.

[00185] В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой лиганд-ловушку ActRIIB, описанную в разделе 5.4. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, содержащий

аминокислотную последовательность из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:11. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO:11. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, кодируемый нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:34 или вырожденной версией SEQ ID NO:34. В предпочтительном варианте осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой луспатерцепт.

[00186] В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из (a) последовательности, на 90% идентичной SEQ ID NO:3; (b) последовательности, на 95% идентичной SEQ ID NO:3; (c) последовательности, на 98% идентичной SEQ ID NO:3; (d) SEQ ID NO:3; (e) последовательности, на 90% идентичной SEQ ID NO:6; (f) последовательности, на 95% идентичной SEQ ID NO:6; (g) последовательности, на 98% идентичной SEQ ID NO:6; (h) SEQ ID NO:6; (i) последовательности, на 90% идентичной SEQ ID NO:7; (j) последовательности, на 95% идентичной SEQ ID NO:7; (k) последовательности, на 98% идентичной SEQ ID NO:7; (l) SEQ ID NO:7; (m) последовательности, на 90% идентичной SEQ ID NO:11; (n) последовательности, на 95% идентичной SEQ ID NO:11; (o) последовательности, на 98% идентичной SEQ ID NO:11 и (p) SEQ ID NO:11. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой продукт, полученный в результате экспрессии из открытой рамки считывания с нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:34 или вырожденной версией SEQ ID NO:34, которая кодирует SEQ ID NO:11. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой гуманизированный слитый белок, состоящий из внеклеточного домена ActRIIB и Fc-домена IgG1 человека.

[00187] В данном документе также предусмотрены способы лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающие: (a) проведение первого измерения уровня гемоглобина (Hgb) у субъекта; (b) введение субъекту начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB (такого как ингибиторы лиганда ActRIIB, описанные в разделе 5.4); (c) введение субъекту федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли и/или гидрата (как описано в разделе 5.3); (d) проведение второго измерения уровня гемоглобина (Hgb) у субъекта в конце первого периода времени после введения начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB и (e) введение субъекту последующей дозы лиганда-ловушки ActRIIB на основе второго измерения уровня гемоглобина (Hgb) по сравнению с первым измерением уровня гемоглобина (Hgb) или на основе количества переливаний эритроцитов, которые

субъект получил в течение первого периода времени. В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата является фармацевтически эффективным для лечения анемии.

[00188] В некоторых вариантах осуществления субъект является субъектом, описанным в разделе 5.6. В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком. В некоторых вариантах осуществления субъект является субъектом, у которого диагностирован миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления субъект является субъектом, у которого диагностирован миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативными новообразованиями (MPN). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативными новообразованиями (MPN). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой миелофиброз промежуточной или высокой степени риска, ассоциированный с миелопролиферативными новообразованиями (MPN). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз (PMF), миелофиброз после истинной полицитемии (MF после PV) или миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз промежуточной или высокой степени риска (PMF), миелофиброз после истинной полицитемии (MF после PV) или миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз промежуточной или высокой степени риска (PMF). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой миелофиброз промежуточной или высокой степени риска после истинной полицитемии (MF после PV). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой миелофиброз промежуточной или высокой степени риска после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET).

[00189] В некоторых вариантах осуществления миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием, представляет собой первичный миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием, представляет собой миелофиброз с истинной полицитемией. В некоторых других вариантах осуществления миелофиброз с истинной полицитемией ассоциирован с мутацией *JAK2*, например, мутацией *JAK2* V617F, или мутацией экзона 12 *JAK2*, или мутацией рецептора тромбопоэтина (MPL), или вызван ими.

В некоторых вариантах осуществления миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием, представляет собой миелофиброз после истинной полицитемии. В некоторых других вариантах осуществления миелофиброз после истинной полицитемии ассоциирован с мутацией *JAK2*, например, мутацией *JAK2 V617F* или мутацией рецептора тромбопоэтина (MPL), или вызван ими. В некоторых вариантах осуществления миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием, представляет собой эссенциальную тромбоцитопению или миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии. В некоторых других вариантах осуществления эссенциальная тромбоцитопения или миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии ассоциированы с мутацией *JAK2*, например, мутацией *JAK2 V617F* или мутацией рецептора тромбопоэтина (MPL), или вызваны ими. В некоторых других вариантах осуществления миелофиброз с эссенциальной тромбоцитопенией или миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии включает ретикулиновый фиброз или трихромный фиброз.

[00190] В определенных вариантах осуществления у субъекта имеется анемия. В определенных вариантах осуществления анемия ассоциирована с миелофиброзом. В определенных вариантах осуществления анемия ассоциирована с MPN-ассоциированным миелофиброзом. В определенных вариантах осуществления анемия ассоциирована с первичным миелофиброзом (PMF), миелофиброзом после истинной полицитемии (MF после PV) или миелофиброзом после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET).

[00191] В определенных вариантах осуществления анемия представляет собой анемию, ассоциированную с неэффективным эритропоэзом, талассемией, альфа-талассемией, бета-талассемией, миелодиспластическими синдромами (MDS) или непролиферативным хроническим миеломоноцитарным лейкозом (CMML).

[00192] В некоторых вариантах осуществления субъект является субъектом, описанным в разделе 5.6. В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком.

[00193] В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым или не является зависимым от переливания эритроцитов. В определенных вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов. В определенных вариантах осуществления субъект не является зависимым от переливания крови. В определенных вариантах осуществления субъект является независимым от переливания эритроцитов.

[00194] В некоторых вариантах осуществления, как используется в данном документе, "переливание" обозначает переливание эритроцитов (RBC).

[00195] В некоторых вариантах осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания эритроцитов, если субъект получал менее чем 4 единицы RBC при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект получал 1, 2, или 3 единицы RBC при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект не получал единицы RBC (0) в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект не получал переливание RBC (0) в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB.

[00196] В одном варианте осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект получал менее чем 4 единицы RBC при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В одном варианте осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект получал 1, 2 или 3 единицы RBC при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В одном варианте осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект не получал единиц RBC (0) при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В одном варианте осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект не получал переливание RBC (0) в течение периода

времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB.

[00197] В одном варианте осуществления субъект, не являющийся зависимым от переливания или являющийся независимым от переливания RBC, получал менее чем 4 единицы RBC при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 9,5 г/дл. В одном варианте осуществления субъект, не являющийся зависимым от переливания или являющийся независимым от переливания RBC, не получал единиц RBC (0) при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 9,5 г/дл. В еще одном варианте осуществления субъект, не являющийся зависимым от переливания или являющийся независимым от переливания RBC, не получал переливание RBC (0) в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 9,5 г/дл.

[00198] В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4 или больше единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-16 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-12 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75,

76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-10 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-8 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-6 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB.

[00199] В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4 или больше единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-16 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-12 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-10 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-8 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах

осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-6 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 6-12, 6-10 или 6-8 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 8-12 или 8-10 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB.

[00200] В одном варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания эритроцитов, получал 4 или больше единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл. В одном варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания эритроцитов, получал 4-12 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл.

[00201] В одном варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания RBC, получал 4 или больше единиц эритроцитов в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл. В других вариантах осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания RBC, получал 4-12 единиц эритроцитов в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл.

[00202] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, являющегося зависимым от переливания RBC, отсутствует интервал более чем 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, являющегося зависимым от переливания RBC, отсутствует

интервал более чем 4, 5, 6 или 7 недель без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, являющегося зависимым от переливания RBC, отсутствует интервал более чем 6 недель без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, являющегося зависимым от переливания RBC, отсутствует интервал более чем 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, являющегося зависимым от переливания RBC, отсутствует интервал более чем 4, 5, 6 или 7 недель без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, являющегося зависимым от переливания RBC, отсутствует интервал более чем 6 недель без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB.

[00203] В одном варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания RBC, получал 4 или больше единиц RBC при переливании RBC, и при этом отсутствовал интервал, составляющий более чем 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель, без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризовался уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл. В другом варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания RBC, получал 4-12 единиц RBC при переливании RBC, и при этом отсутствовал интервал, составляющий более чем 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель, без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризовался уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл. В еще одном варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания RBC, получал 4 или больше единиц RBC при переливании RBC, и при этом отсутствовал интервал, составляющий более чем 6 недель, без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или его лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризовался уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем

11,5 г/дл. В еще одном варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания RBC, получал 4-12 единиц RBC при переливании RBC, и при этом отсутствовал интервал, составляющий более чем 6 недель, без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганд-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризовался уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл.

[00204] В некоторых вариантах осуществления федратиниб вводят субъекту в виде части композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой композицию, описанную в разделе 5.7.

[00205] В некоторых вариантах осуществления федратиниб вводят в дозе, описанной в разделе 5.8. В одном варианте осуществления федратиниб вводят в дозе 600 мг/день, 500 мг/день, 400 мг/день, 300 мг/день, 200 мг/день или 100 мг/день. В другом варианте осуществления федратиниб вводят субъекту с частотой, описанной в разделе 5.8. В предпочтительных вариантах осуществления федратиниб вводят ежедневно.

[00206] В некоторых вариантах осуществления федратиниб вводят субъекту посредством пути введения, описанного в разделе 5.10. В предпочтительных вариантах осуществления федратиниб вводят субъекту перорально.

[00207] В некоторых вариантах осуществления, лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в виде части композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой композицию, описанную в разделе 5.7.

[00208] В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту посредством пути введения, описанного в разделе 5.10. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту внутривенно или подкожно. В предпочтительных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту подкожно.

[00209] В некоторых вариантах осуществления федратиниб вводят в дозе, описанной в разделе 5.8. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят в дозе от 0,3 мг/кг до 2,0 мг/кг, например, 0,33 мг/кг, 0,45 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,33 мг/кг, 1,75 мг/кг или 2,0 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят в фармацевтически эффективном количестве. В одном варианте осуществления фармацевтически эффективное количество вводимого лиганда-ловушки ActRIIB составляет 1,33 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту с частотой, описанной в разделе 5.8. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту один раз в 14 дней, 21 день, один

раз в 28 дней, в 35 дней или один раз в 42 дня. В предпочтительных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту один раз в 21 день. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту 1, 2 или 3 раза в каждом цикле лечения. В предпочтительных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту один раз в каждом цикле лечения. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 циклов. В одном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение по меньшей мере 6, 7, 8, 9 или 10 циклов. В другом варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение 6 циклов. В еще одном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение 7 циклов. В еще одном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение 8 циклов. В еще одном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение 9 циклов. В еще одном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение 10 циклов. В одном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят один раз в начале каждого цикла лечения.

[00210] В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой лиганд-ловушку ActRIIB, описанную в разделе 5.4. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:11. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO:11. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, кодируемый нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:34 или вырожденной версией SEQ ID NO:34. В предпочтительном варианте осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой луспатерцепт.

[00211] В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из (a) последовательности, на 90% идентичной SEQ ID NO:3; (b) последовательности, на 95% идентичной SEQ ID NO:3; (c) последовательности, на 98% идентичной SEQ ID NO:3; (d) SEQ ID NO:3; (e) последовательности, на 90% идентичной SEQ ID NO:6; (f) последовательности, на 95% идентичной SEQ ID NO:6; (g) последовательности, на 98% идентичной SEQ ID NO:6; (h) SEQ ID NO:6; (i)

последовательности, на 90% идентичной SEQ ID NO:7; (j) последовательности, на 95% идентичной SEQ ID NO:7; (k) последовательности, на 98% идентичной SEQ ID NO:7; (l) SEQ ID NO:7; (m) последовательности, на 90% идентичной SEQ ID NO:11; (n) последовательности, на 95% идентичной SEQ ID NO:11; (o) последовательности, на 98% идентичной SEQ ID NO:11 и (p) SEQ ID NO:11. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой продукт, полученный в результате экспрессии из открытой рамки считывания с нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:34 или вырожденной версией SEQ ID NO:34, которая кодирует SEQ ID NO:11. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой гуманизированный слитый белок, состоящий из внеклеточного домена ActRIIB и Fc-домена IgG1 человека.

5.5.1 Коррекция дозы или откладывание введения лиганда-ловушки ActRIIB

[00212] В некоторых вариантах осуществления в способах, описанных в данном документе, дозу лиганда-ловушки ActRIIB корректируют во время лечения субъекта. В некоторых вариантах осуществления дозу лиганда-ловушки ActRIIB корректируют перед каждым циклом лечения. В некоторых вариантах осуществления дозу лиганда-ловушки ActRIIB корректируют на основе первого измерения и второго измерения уровня гемоглобина (Hgb) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления дозу лиганда-ловушки ActRIIB корректируют на основе В одном варианте осуществления дозу лиганда-ловушки ActRIIB корректируют на основе сравнения первого измерения уровня гемоглобина (Hgb), проведенного в предыдущих двух циклах лечения, и второго измерения уровня гемоглобина (Hgb).

[00213] В некоторых вариантах осуществления первое измерение уровня гемоглобина (Hgb) проводят до введения начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления первое измерение уровня гемоглобина (Hgb) проводят перед каждым циклом лечения. В некоторых вариантах осуществления первое измерение уровня гемоглобина (Hgb) проводят перед 1-м, 2-м, 3-м, 4-м, 5-м, 6-м, 7-м, 8-м, 9-м или 10-м циклами лечения. В некоторых вариантах осуществления первое измерение уровня гемоглобина (Hgb) проводят параллельно с введением начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB или проводят через приблизительно 3 недели, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 неделю или 24 недели после введения начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления первое измерение уровня гемоглобина (Hgb) проводят параллельно с введением начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления первое измерение уровня гемоглобина

(Hgb) проводят через приблизительно 3 недели, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 неделю или 24 недели после введения начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB.

[00214] В некоторых вариантах осуществления первый период времени составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 неделю, 24 недели, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления первый период времени составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 неделю или 24 недели. В некоторых вариантах осуществления первый период времени составляет 3 или 6 недель. В определенных вариантах осуществления первый период времени составляет 3 недели. В определенных вариантах осуществления первый период времени составляет 6 недель.

[00215] В некоторых вариантах осуществления второе измерение уровня Hgb проводят через приблизительно 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 неделю, 24 недели, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или 12 месяцев после первого измерения уровня Hgb у субъекта. В некоторых вариантах осуществления второе измерение уровня Hgb проводят через приблизительно 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель или 21 неделю после первого измерения уровня Hgb у субъекта. В некоторых вариантах осуществления второе измерение уровня Hgb проводят через приблизительно 3 или 6 недель после первого измерения уровня Hgb у субъекта. В некоторых вариантах осуществления второе измерение уровня Hgb проводят через приблизительно 3 недели после первого измерения уровня Hgb у субъекта. В некоторых вариантах осуществления второе измерение уровня Hgb проводят через приблизительно 6 недель после первого измерения уровня Hgb у субъекта.

[00216] В некоторых вариантах осуществления второе измерение уровня гемоглобина (Hgb) проводят до введения начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления второе измерение уровня гемоглобина (Hgb) проводят перед каждым циклом лечения, начиная со 2-го цикла лечения. В некоторых вариантах осуществления второе измерение уровня гемоглобина (Hgb) проводят перед 2-м, 3-м, 4-м, 5-м, 6-м, 7-м, 8-м, 9-м или 10-м циклами лечения. В некоторых вариантах осуществления

второе измерение уровня гемоглобина (Hgb) проводят параллельно с введением последующей дозы лиганда-ловушки ActRIIB или проводят через приблизительно 3 недели, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 неделю или 24 недели после введения начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления второе измерение уровня гемоглобина (Hgb) проводят параллельно с введением последующей дозы лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления второе измерение уровня гемоглобина (Hgb) проводят через приблизительно 3 недели, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 неделю или 24 недели после введения начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления второе измерение проводят через приблизительно 6 недель после введения начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB.

[00217] В некоторых вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,3 мг/кг, 0,33 мг/кг, 0,45 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,33 мг/кг, 1,75 мг/кг или 2,0 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,33 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,45 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,6 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,8 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 1,0 мг/кг. В предпочтительных вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 1,33 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 1,75 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 2,0 мг/кг.

[00218] В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,30 мг/кг, 0,33 мг/кг, 0,45 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,33 мг/кг, 1,75 мг/кг или 2,0 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,33 мг/кг или 1,75 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,33 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,45 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,6 мг/кг. В

некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,8 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 1,0 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 1,33 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 1,75 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 2,0 мг/кг.

[00219] В определенных вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB на приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,6 мг, приблизительно 0,7 мг, приблизительно 0,8 мг, приблизительно 0,9 мг, приблизительно 1 мг, приблизительно 1,1 мг, приблизительно 1,2 мг, приблизительно 1,3 мг, приблизительно 1,4 мг, приблизительно 1,5 мг, приблизительно 1,6 мг, приблизительно 1,7 мг, приблизительно 1,8 мг, приблизительно 1,9 мг, приблизительно 2,0 мг, приблизительно 2,1 мг, приблизительно 2,2 мг, приблизительно 2,3 мг, приблизительно 2,4 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 2,6 мг, приблизительно 2,7 мг, приблизительно 2,8 мг, приблизительно 2,9 мг, приблизительно 3,0 мг, приблизительно 3,5 мг, приблизительно 4,0 мг, приблизительно 4,5 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 6 мг, приблизительно 7 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 9 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 11 мг, приблизительно 12 мг, приблизительно 13 мг, приблизительно 14 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 16 мг, приблизительно 17 мг, приблизительно 18 мг, приблизительно 19 мг, приблизительно 20 мг или приблизительно 35 мг больше, чем начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB. В определенных вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB на приблизительно 0,05 мг/кг, приблизительно 0,06 мг/кг, приблизительно 0,07 мг/кг, приблизительно 0,08 мг/кг, приблизительно 0,09 мг/кг, приблизительно 0,1 мг/кг, приблизительно 0,11 мг/кг, приблизительно 0,12 мг/кг, приблизительно 0,13 мг/кг, приблизительно 0,14 мг/кг, приблизительно 0,15 мг/кг, приблизительно 0,16 мг/кг, приблизительно 0,17 мг/кг, приблизительно 0,18 мг/кг, приблизительно 0,19 мг/кг, приблизительно 0,20 мг/кг, приблизительно 0,21 мг/кг, приблизительно 0,22 мг/кг, приблизительно 0,23 мг/кг, приблизительно 0,24 мг/кг, приблизительно 0,25 мг/кг, приблизительно 0,26 мг/кг, приблизительно 0,27 мг/кг, приблизительно 0,28 мг/кг, приблизительно 0,29 мг/кг, приблизительно 0,3 мг/кг, приблизительно 0,35 мг/кг, приблизительно 0,4 мг/кг, приблизительно 0,45 мг/кг или приблизительно 0,5 мг/кг больше, чем начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB.

[00220] В определенных вариантах осуществления последующая доза на приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,6 мг, приблизительно 0,7 мг, приблизительно 0,8 мг, приблизительно 0,9 мг, приблизительно 1 мг, приблизительно 1,1 мг, приблизительно 1,2 мг, приблизительно 1,3 мг, приблизительно 1,4 мг, приблизительно 1,5 мг, приблизительно 1,6 мг, приблизительно 1,7 мг, приблизительно 1,8 мг, приблизительно 1,9 мг, приблизительно 2,0 мг, приблизительно 2,1 мг, приблизительно 2,2 мг, приблизительно 2,3 мг, приблизительно 2,4 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 2,6 мг, приблизительно 2,7 мг, приблизительно 2,8 мг, приблизительно 2,9 мг, приблизительно 3,0 мг, приблизительно 3,5 мг, приблизительно 4,0 мг, приблизительно 4,5 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 6 мг, приблизительно 7 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 9 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 11 мг, приблизительно 12 мг, приблизительно 13 мг, приблизительно 14 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 16 мг, приблизительно 17 мг, приблизительно 18 мг, приблизительно 19 мг, приблизительно 20 мг или приблизительно 35 мг больше, чем начальная доза, или на приблизительно 0,05 мг/кг, приблизительно 0,06 мг/кг, приблизительно 0,07 мг/кг, приблизительно 0,08 мг/кг, приблизительно 0,09 мг/кг, приблизительно 0,1 мг/кг, приблизительно 0,11 мг/кг, приблизительно 0,12 мг/кг, приблизительно 0,13 мг/кг, приблизительно 0,14 мг/кг, приблизительно 0,15 мг/кг, приблизительно 0,16 мг/кг, приблизительно 0,17 мг/кг, приблизительно 0,18 мг/кг, приблизительно 0,19 мг/кг, приблизительно 0,20 мг/кг, приблизительно 0,21 мг/кг, приблизительно 0,22 мг/кг, приблизительно 0,23 мг/кг, приблизительно 0,24 мг/кг, приблизительно 0,25 мг/кг, приблизительно 0,26 мг/кг, приблизительно 0,27 мг/кг, приблизительно 0,28 мг/кг, приблизительно 0,29 мг/кг, приблизительно 0,3 мг/кг, приблизительно 0,35 мг/кг, приблизительно 0,4 мг/кг, приблизительно 0,45 мг/кг или приблизительно 0,5 мг/кг меньше, чем начальная доза.

[00221] В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB является такой же, как и начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB.

[00222] В некоторых вариантах осуществления в случае если результат второго измерения уровня Hgb на 0,5 г/л или больше, 1,0 г/л или больше, 1,5 г/л или больше, 2,0 г/л или больше, или на 2,5 г/л или больше превышает результат первого измерения уровня Hgb, последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB ниже, чем начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления в случае если результат второго измерения уровня Hgb на 2,0 г/дл или больше превышает результат первого измерения уровня Hgb,

последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB ниже, чем начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB.

[00223] В некоторых вариантах осуществления в случае если результат второго измерения уровня Hgb на 0,5 г/л или больше, 1,0 г/л или больше, 1,5 г/л или больше, 2,0 г/л или больше, или на 2,5 г/л или больше превышает результат первого измерения уровня Hgb, дозу лиганда-ловушки ActRIIB, подлежащего введению, снижают. В некоторых вариантах осуществления в случае если результат второго измерения уровня Hgb на 2,0 г/л или больше превышает результат первого измерения уровня Hgb, дозу лиганда-ловушки ActRIIB, подлежащего введению, снижают.

[00224] В некотором варианте осуществления в случае если субъекту было выполнено одно или несколько переливаний RBC во время первого периода времени, или результат второго измерения уровня Hgb выше на значение, составляющее от 0 до приблизительно 1 г/дл, чем результат первого измерения уровня Hgb, или результат первого измерения уровня Hgb снижается на 1 г/дл или больше в период времени без переливания крови, составляющий примерно 6 недель, последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB выше, чем начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB. В некотором варианте осуществления в случае если субъекту было выполнено одно или несколько переливаний RBC в течение первого периода времени, последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB выше, чем начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB. В некотором варианте осуществления в случае если результат второго измерения уровня Hgb на 0-1 г/дл выше, чем результат первого измерения уровня Hgb, последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB выше, чем начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB. В некотором варианте осуществления, в случае если результат первого измерения уровня Hgb снижается на 1 г/дл или больше в период без переливания, составляющий примерно 6 недель, последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB выше, чем начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB.

[00225] В некоторых вариантах осуществления, в случае если у субъекта имеется тромбоцитопения 4 степени или тромбоцитопения 3 степени с активным кровотечением, введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается. В некоторых вариантах осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 недель. В одном варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на 1 цикл. В другом варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на 2 цикла. В еще одном варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на 3 цикла. В еще одном варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на 4 цикла. В еще одном варианте осуществления

введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на не более чем 3 недели. В еще одном варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на не более чем 6 недель. В еще одном варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на не более чем 9 недель. В еще одном варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на не более чем 12 недель. В некоторых вариантах осуществления количества лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов измеряют еженедельно во время задержки введения лиганда-ловушки ActRIIB.

[00226] В некоторых вариантах осуществления в случае если у субъекта имеется нейтропения 4 степени или лейкопения 4 степени (ухудшение на 2 степени), введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается. В некоторых вариантах осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 недель. В одном варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на 1 цикл. В другом варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на 2 цикла. В еще одном варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на 3 цикла. В еще одном варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на 4 цикла. В еще одном варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на не более чем 3 недели. В еще одном варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на не более чем 6 недель. В еще одном варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на не более чем 9 недель. В еще одном варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на не более чем 12 недель. В некоторых вариантах осуществления количество лейкоцитов (WBC), нейтрофилов и тромбоцитов измеряют еженедельно во время задержки введения лиганда-ловушки ActRIIB.

[00227] В некоторых вариантах осуществления, в случае если количество лейкоцитов (WBC) у субъекта составляет $120 \times 10^9/\text{л}$ или больше или $30 \times 10^9/\text{л}$ или больше и больше чем в три раза от исходного WBC, введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается. В некоторых вариантах осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 недель. В одном варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на 1 неделю. В другом варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на 2 недели. В другом варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на не более чем 3 недели. В другом варианте осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается на не более чем 4 недели. В некоторых вариантах осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается и WBC у субъекта измеряют еженедельно. В

некоторых вариантах осуществления введение лиганда-ловушки ActRIIB откладывается до тех пор, пока уровень WBC у субъекта станет менее чем $120 \times 10^9/\text{л}$, менее чем $30 \times 10^9/\text{л}$ или в три раза меньше чем исходный уровень WBC.

5.5.2 Коррекция дозы или откладывание введения федратиниба

[00228] В некоторых вариантах осуществления доза федратиниба, вводимая субъекту, снижается, в случае если у субъекта возникает нежелательное явление. В некоторых вариантах осуществления доза федратиниба, вводимая субъекту, снижается, в случае если у субъекта возникают гематологические, печеночные, негематологические или желудочно-кишечные нежелательные явления, оцененные как явления степени 1, 2, 3, 4 или 5 в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений (СТСАЕ) Национального института рака (NCI). В некотором варианте осуществления дозу федратиниба, вводимую субъекту, снижают до 300 мг/день, 200 мг/день или 100 мг/день. В одном варианте осуществления дозу федратиниба, вводимую субъекту, снижают до 300 мг/день. В другом варианте осуществления дозу федратиниба, вводимую субъекту, снижают до 200 мг/день. В еще одном варианте осуществления дозу федратиниба, вводимую субъекту, снижают до 100 мг/день. В еще одном варианте осуществления дозу федратиниба, вводимую субъекту, снижают до 0 мг/день. В еще одном варианте осуществления введение федратиниба прекращают.

[00229] В некоторых вариантах осуществления в случае если у субъекта имеется тромбоцитопения 4 степени или тромбоцитопения 3 степени с активным кровотечением, введение федратиниба откладывается. В некоторых вариантах осуществления введение федратиниба откладывается на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, или 12 недель. В одном варианте осуществления введение федратиниба откладывается на 1 неделю. В другом варианте осуществления введение федратиниба откладывается на 2 недели. В еще одном варианте осуществления введение федратиниба откладывается на 3 недели. В еще одном варианте осуществления введение федратиниба откладывается на 4 недели. В еще одном варианте осуществления введение федратиниба откладывается на не более чем 3 недели. В еще одном варианте осуществления введение федратиниба откладывается на не более чем 4 недели. В еще одном варианте осуществления введение федратиниба откладывается на не более чем 3 недели до тех пор, пока тромбоцитопения у субъекта не станет степени 3 или ниже. В еще одном варианте осуществления введение федратиниба откладывается на не более чем 4 недели до тех пор, пока тромбоцитопения у субъекта не станет степени 3 или ниже. В еще одном варианте осуществления введение федратиниба откладывается на не

более чем 3 недели до тех пор, пока тромбоцитопения у субъекта не станет степени 3 или ниже без кровотечения. В еще одном варианте осуществления введение федратиниба откладывается на не более чем 4 недели до тех пор, пока тромбоцитопения у субъекта не станет степени 3 или ниже без кровотечения. В некоторых вариантах осуществления в случае если федратиниб вводят после откладывания, федратиниб вводят при последующей дозе федратиниба. В некоторых вариантах осуществления последующая доза федратиниба является такой же, как и доза федратиниба до откладывания. В некоторых вариантах осуществления, последующая доза федратиниба составляет 400 мг/день. В некоторых вариантах осуществления последующая доза федратиниба на 100 мг/день ниже, чем доза федратиниба до откладывания. В некоторых вариантах осуществления дозу федратиниба, вводимую субъекту, снижают до 300 мг/день, 200 мг/день или 100 мг/день. В некоторых вариантах осуществления последующая доза федратиниба составляет 300 мг/день, 200 мг/день или 100 мг/день.

[00230] В некоторых вариантах осуществления, в случае если у субъекта имеется нейтропения 4 степени, введение федратиниба откладывается. В некоторых вариантах осуществления введение федратиниба откладывается на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, или 12 недель. В одном варианте осуществления введение федратиниба откладывается на 1 неделю. В другом варианте осуществления введение федратиниба откладывается на 2 недели. В еще одном варианте осуществления введение федратиниба откладывается на 3 недели. В еще одном варианте осуществления введение федратиниба откладывается на 4 недели. В еще одном варианте осуществления введение федратиниба откладывается на не более чем 3 недели. В еще одном варианте осуществления введение федратиниба откладывается на не более чем 4 недели. В еще одном варианте осуществления введение федратиниба откладывается на не более чем 3 недели до тех пор, пока нейтропения у субъекта не станет степени 2 или ниже. В еще одном варианте осуществления введение федратиниба откладывается на не более чем 4 недели до тех пор, пока нейтропения у субъекта не станет степени 2 или ниже. В некоторых вариантах осуществления в случае если федратиниб вводят после откладывания, федратиниб вводят при последующей дозе федратиниба. В некоторых вариантах осуществления последующая доза федратиниба является такой же, как и доза федратиниба до откладывания. В некоторых вариантах осуществления, последующая доза федратиниба составляет 400 мг/день. В некоторых вариантах осуществления последующая доза федратиниба на 100 мг/день ниже, чем доза федратиниба до откладывания. В некоторых вариантах осуществления дозу федратиниба, вводимую субъекту, снижают до 300 мг/день, 200 мг/день или 100 мг/день. В некоторых

вариантах осуществления последующая доза федратиниба составляет 300 мг/день, 200 мг/день или 100 мг/день.

[00231] В некоторых вариантах осуществления эффективность лечения посредством способов, описанных в данном документе, измеряют с использованием модифицированной шкалы улучшения гематологических показателей – эритроидного ответа (HI-E). В некоторых вариантах осуществления HI-E определяют с использованием критериев ответа Международной рабочей группы (IWG) для MDS (критерии MDS-IWG) в течение любого последующего периода ≥ 84 дня (12 недель). Критерии MDS-IWG раскрыты, например, в Cheson et al., 2006, Blood. 108:419-425, раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00232] В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, повышают уровень гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 0,5 г/дл, по меньшей мере 1,0 г/дл, по меньшей мере 1,5 г/дл, по меньшей мере 2,0 г/дл или по меньшей мере 2,5 г/дл. В некотором варианте осуществления посредством способов, описанных в данном документе, повышают уровень гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 0,5 г/дл. В некотором варианте осуществления посредством способов, описанных в данном документе, повышают уровень гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 1,0 г/дл. В некотором варианте осуществления посредством способов, описанных в данном документе, повышают уровень гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 1,5 г/дл. В некотором варианте осуществления посредством способов, описанных в данном документе, повышают уровень гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 2,0 г/дл. В некотором варианте осуществления посредством способов, описанных в данном документе, повышают уровень гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 2,5 г/дл. В некоторых вариантах осуществления уровень Hgb повышен по сравнению с исходным уровнем. В предпочтительных вариантах осуществления исходным уровнем является уровень Hgb у субъекта до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления исходным уровнем является уровень Hgb в эталонной популяции.

[00233] В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, уменьшают трансфузионную нагрузку RBC у субъекта на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 100%. В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, уменьшают трансфузионную нагрузку RBC у

субъекта на по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, уменьшают трансфузионную нагрузку RBC у субъекта на по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, уменьшают трансфузионную нагрузку RBC у субъекта на по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, уменьшают трансфузионную нагрузку RBC у субъекта на по меньшей мере 70%.

[00234] В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, уменьшают на по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10 единиц количество переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней. В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, уменьшают на по меньшей мере 4 единицы количество переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней. В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, уменьшают на по меньшей мере 8 единиц количество переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней. В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, уменьшают на по меньшей мере 4 единицы количество переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 56 дней. В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, уменьшают на по меньшей мере 4 единицы количество переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 63 дня. В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, уменьшают на по меньшей мере 4 единицы количество переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 70 дней. В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, уменьшают на по меньшей мере 4 единицы количество переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 77

дней. В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, уменьшают на по меньшей мере 4 единицы количество переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 84 дня.

[00235] В некоторых вариантах осуществления субъекту перестают переливать RBC в течение последующего периода времени, составляющего 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 98 или 105 дней. В некоторых вариантах осуществления субъекту перестают переливать RBC в течение последующего периода времени, составляющего 84 дня. В некоторых вариантах осуществления субъекту перестают переливать RBC в течение последующего периода времени, составляющего 91 день. В некоторых вариантах осуществления субъекту перестают переливать RBC в течение последующего периода времени, составляющего 105 дней. В некоторых вариантах осуществления субъект становится не зависимым от переливания крови в течение последующего периода времени, составляющего 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 98 или 105 дней. В некоторых вариантах осуществления субъект становится не зависимым от переливания в течение последующего периода времени, составляющего 84 дня. В некоторых вариантах осуществления субъекту перестают переливать RBC в течение последующего периода времени, составляющего 91 день. В некоторых вариантах осуществления субъект становится не зависимым от переливания крови в течение последующего периода времени, составляющего 105 дней.

[00236] В некоторых вариантах осуществления субъекту перестают переливать RBC в течение последующего периода времени, составляющего по меньшей мере 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель или 15 недель. В некоторых вариантах осуществления субъекту перестают переливать RBC в течение последующего периода времени, составляющего по меньшей мере 8 недель. В некоторых вариантах осуществления субъекту перестают переливать RBC в течение последующего периода времени, составляющего по меньшей мере 10 недель. В некоторых вариантах осуществления субъекту перестают переливать RBC в течение последующего периода времени, составляющего по меньшей мере 15 недель. В некоторых вариантах осуществления субъект становится не зависимым от переливания крови в течение последующего периода времени, составляющего по меньшей мере 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель или 15 недель. В некоторых вариантах осуществления субъект становится не зависимым от переливания

крови в течение последующего периода времени, составляющего по меньшей мере 8 недель. В некоторых вариантах осуществления субъект становится не зависимым от переливания крови в течение последующего периода времени, составляющего по меньшей мере 10 недель. В некоторых вариантах осуществления субъект становится не зависимым от переливания крови в течение последующего периода времени, составляющего по меньшей мере 15 недель.

[00237] В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, повышают уровень гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 1,5 г/дл или уменьшают на по меньшей мере 4 единицы количество переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 56 дней, по сравнению с исходным уровнем, при этом субъект является зависимым или не является зависимым от переливания эритроцитов.

[00238] В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, уменьшают трансфузионную нагрузку RBC у субъекта на по меньшей мере 50% и уменьшают на по меньшей мере 4 единицы количество переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 84 дня, от исходного уровня, при этом субъект является зависимым от переливания эритроцитов.

[00239] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, обеспечивают повышение уровня гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 1,5 г/дл по сравнению с исходным уровнем, и субъекту перестают переливать RBC в течение последующего периода времени, составляющего 84 дня, при этом субъект не является зависимым от переливания крови. В конкретных вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, обеспечивают повышение уровня гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 1,5 г/дл по сравнению с исходным уровнем в течение последующего периода времени, составляющего 84 дня, без переливания эритроцитов (без переливания), при этом субъект не является зависимым от переливания крови.

[00240] В некоторых вариантах осуществления субъекту перестают переливать RBC в течение последующего периода времени, составляющего 84 дня, при этом субъект является зависимым или не является зависимым от переливания эритроцитов.

[00241] В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, повышают уровни гемоглобина (HGB) у субъекта до уровней, равных уровням HGB у субъекта до указанного лечения или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7 %, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%,

200% или 500% превышающих эти уровни. В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, повышают уровни гемоглобина (HGB) у субъекта до уровней, равных уровням HGB у субъекта до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 200% или 500% превышающих эти уровни.

[00242] В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, повышают уровни гематокрита (HCT) у субъекта до уровней, равных уровням HCT у субъекта до указанного лечения или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7 %, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 200% или 500% превышающих эти уровни. В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, повышают уровни гематокрита (HCT) у субъекта до уровней, равных уровням HCT у субъекта до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 200% или 500% превышающих эти уровни.

[00243] В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, снижают уровни среднего корпускулярного объема (MCV) у субъекта до уровней, равных уровням MCV у субъекта до указанного лечения или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% или 100% более низких, чем эти уровни. В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, снижают уровни среднего корпускулярного объема (MCV) у субъекта до уровней, равных уровням MCV у субъекта до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% или 100% более низких, чем эти уровни.

[00244] В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, повышают уровни гемоглобина (CHC) у субъекта до уровней, равных уровням CHC у субъекта до указанного лечения или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7 %, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 200% или 500% превышающих эти уровни. В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, повышают уровни концентрации клеточного гемоглобина (CHC) у субъекта до уровней, равных уровням CHC у субъекта до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB или на приблизительно

1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 200% или 500% превышающих эти уровни.

[00245] В некоторых вариантах осуществления посредством способов, описанных в данном документе, снижают уровни распределения эритроцитов по объему (RDW) у субъекта до уровней, равных уровням RDW у субъекта до указанного лечения или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% или 100% более низких, чем эти уровни. В некоторых вариантах осуществления, посредством способов, описанных в данном документе, снижают уровни распределения эритроцитов по объему (RDW) у субъекта до уровней, равных уровням RDW у субъекта до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% или 100% более низких, чем эти уровни.

[00246] В определенных вариантах осуществления измеряют ответ на анемию. В некоторых вариантах осуществления ответ на анемию измеряют по отношению к повышению уровня гемоглобина (Hgb), например, доле субъектов, достигших повышения уровня гемоглобина на $\geq 1,5$ г/дл от исходного уровня в течение любого последующего 84-дневного периода времени без переливания RBC. В некоторых вариантах осуществления ответ на анемию измеряют по отношению к повышенной независимости от переливания эритроцитов (RBC), например, доле субъектов, которым перестают переливать RBC в течение любого последующего 84-дневного периода времени. В некоторых вариантах осуществления ответ на анемию измеряют по отношению ко времени до ответа на анемию, например, время от первой дозы луспатерцепта до первого появления ответа на анемию. В некоторых вариантах осуществления ответ на анемию измеряют по отношению к продолжительности ответа на анемию, например, максимальной продолжительности ответа на анемию у субъектов. В некоторых вариантах осуществления ответ на анемию измеряют по отношению к частоте переливаний RBC, например, среднему числу единиц эритроцитов, перелитых на одного субъекта за четыре недели. В некоторых вариантах осуществления ответ на анемию измеряют по отношению к частоте зависимости от переливания RBC, например, доле субъектов, зависящих от переливания RBC, у которых снижается их трансфузионная нагрузка на $\geq 50\%$ от исходного уровня в течение любого последующего 84-дневного периода времени. В некоторых вариантах осуществления ответ на анемию измеряют по отношению к доле субъектов, у которых достигается уменьшение симптома усталости, что регистрируется и оценивается с помощью модифицированной формы оценки симптомов миелопролиферативного новообразования (MPN-SAF) (см. Emanual *et*

al., "Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs," *J. Clin. Oncol.* 30(33):4098-4103 (2012)), например, измеряют утомляемость, ночное потоотделение, зуд, дискомфорт в животе, боль под ребрами с левой стороны, чувство быстрого насыщения и боли в костях (например, у субъектов, которые достигли снижения симптома усталости на $\geq 50\%$ по результатам измерений согласно MPN-SAF. В некоторых вариантах осуществления ответ на анемию измеряют по отношению к доле субъектов, у которых достигается снижение общей оценки симптомов (TSS) на $\geq 50\%$, что регистрируется и оценивается с помощью модифицированной формы оценки симптомов миелопролиферативного новообразования (MPN-SAF) (см. Emanuel *et al.*, "Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs," *J. Clin. Oncol.* 30(33):4098-4103 (2012)), например, измеряют утомляемость, ночное потовыделение, зуд, дискомфорт в животе, боль под ребрами с левой стороны, чувство быстрого насыщения и боли в костях. В некоторых вариантах осуществления ответ на анемию измеряют по отношению к показателям качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL), например, измеряют средние изменения в баллах домена опросника HRQoL по сравнению с баллами на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления ответ на анемию измеряют по отношению к баллам опросника EQ-5D-5L (EuroQol, Роттердам, Нидерланды), например, измеряя средние изменения в баллах домена опросника EQ-5D-5L по сравнению с баллами на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления ответ на анемию измеряют по отношению к нежелательным явлениям (AE), например, типу, частоте и тяжести нежелательных явлений. В некоторых вариантах осуществления ответ на анемию измеряют с использованием антител к лекарственным средствам (ADA) (например, с использованием частоты появления антител к лекарственным средствам и эффектов в отношении эффективности, безопасности или фармакокинетики у субъектов). В некоторых вариантах осуществления ответ на анемию измеряют с использованием фармакокинетических параметров, например, кривой зависимости концентрация в плазме крови-время, площади под кривой (AUC), C_{max}.

[00247] В данном документе также предусмотрены способы лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту дозы, составляющей 0,33 мг/кг, 0,45 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 1 мг/кг, 1,33 мг/кг, 1,75 мг/кг или 2,0 мг/кг, лиганда-ловушки ActRIIB (такой как лиганды-ловушки ActRIIB, описанные в разделе 5.4), содержащей аминокислотную последовательность из аминокислотной последовательности

под SEQ ID NO:11, где лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту подкожно один раз в 21 день; и введение субъекту федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата (как описано в разделе 5.3). В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB и федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят одновременно. В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли и/или гидрата является фармацевтически эффективным для лечения анемии.

[00248] В данном документе также предусмотрены способы лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту дозы, составляющей 0,33 мг/кг, 0,45 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 1 мг/кг, 1,33 мг/кг, 1,75 мг/кг или 2,0 мг/кг, лиганда-ловушки ActRIIB (такой как лиганды-ловушки ActRIIB, описанные в разделе 5.4), содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, где лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту подкожно один раз в 21 день; и введение субъекту федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли и/или гидрата (как описано в разделе 5.3). В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB и федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят одновременно. В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата является фармацевтически эффективным для лечения анемии.

[00249] В данном документе также предусмотрены способы лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту лиганда-ловушки ActRIIB (такой как лиганды-ловушки ActRIIB, описанные в разделе 5.4) и введение субъекту федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли и/или гидрата (как описано в разделе 5.3), где посредством способа повышают уровень гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 0,5 г/дл, по меньшей мере 1,0 г/дл, по меньшей мере 1,5 г/дл, по меньшей мере 2,0 г/дл или по меньшей мере 2,5 г/дл. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB и федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят одновременно. В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата является фармацевтически эффективным для лечения анемии.

[00250] В данном документе также предусмотрены способы лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту лиганда-ловушки ActRIIB (такой как лиганды-ловушки ActRIIB, описанные в разделе 5.4) и введение субъекту федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли и/или гидрата (как описано в

разделе 5.3), где посредством способа снижают трансфузионную нагрузку RBC у субъекта на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 100%. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB и федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят одновременно. В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата является фармацевтически эффективным для лечения анемии.

[00251] В данном документе также предусмотрены способы лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту лиганда-ловушки ActRIIB (такой как лиганды-ловушки ActRIIB, описанные в разделе 5.4) и введение субъекту федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли и/или гидрата (как описано в разделе 5.3), где посредством способа снижают на по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, или по меньшей мере 10 единиц количество переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB и федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят одновременно. В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата является фармацевтически эффективным для лечения анемии.

[00252] В данном документе также предусмотрены способы лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту лиганда-ловушки ActRIIB (такой как лиганды-ловушки ActRIIB, описанные в разделе 5.4) и введение субъекту федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли и/или гидрата (как описано в разделе 5.3), где субъекту перестают переливать RBC или он становится не зависимым от переливания в течение последующего периода времени, составляющего 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 98 или 105 дней.

5.6 ПОПУЛЯЦИЯ ПАЦИЕНТОВ

[00253] Субъектами, получающими лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе, могут являться любые млекопитающие, такие как грызуны и приматы, а в предпочтительном варианте осуществления человек. В определенных вариантах осуществления субъектом является человек. В определенных вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, можно применять для лечения анемии у любых млекопитающих, таких как грызуны и приматы, а в предпочтительном варианте осуществления у человека.

[00254] В определенных вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе, может быть любого возраста. В определенных вариантах осуществления возраст субъекта, получающего лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе, составляет менее чем 18 лет. В конкретном варианте осуществления возраст субъекта, получающего лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе, составляет менее чем 13 лет. В другом конкретном варианте осуществления возраст субъекта, получающего лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе, составляет менее чем 12, менее чем 11, менее чем 10, менее чем 9, менее чем 8, менее чем 7, менее чем 6 или менее чем 5 лет. В другом конкретном варианте осуществления возраст субъекта, получающего лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе, составляет 1-3 года, 3-5 лет, 5-7 лет, 7-9 лет, 9-11 лет, 11-13 лет, 13-15 лет, 15-20 лет, 20-25 лет, 25-30 лет или более чем 30 лет. В другом конкретном варианте осуществления возраст субъекта, получающего лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе, составляет 30-35 лет, 35-40 лет, 40-45 лет, 45-50 лет, 50-55 лет, 55-60 лет или более чем 60 лет. В другом конкретном варианте осуществления возраст субъекта, получающего лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе, составляет 60-65 лет, 65-70 лет, 70-75 лет, 75-80 лет или более чем 80 лет.

[00255] В определенных вариантах осуществления субъекту необходимы регулярные пожизненные переливания эритроцитов. В определенных вариантах осуществления субъект характеризуется большой трансфузионной нагрузкой. В определенных вариантах осуществления высокая трансфузионная нагрузка составляет 12 или больше единиц эритроцитов за 24 недели до лечения в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе. В определенных вариантах осуществления субъект характеризуется низкой трансфузионной нагрузкой. В определенных вариантах осуществления низкая трансфузионная нагрузка составляет 7-12 единиц эритроцитов за 24 недели до лечения в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе.

[00256] В некоторых вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, является субъектом, у которого диагностирован миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления субъект является субъектом, у которого диагностирован миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативными новообразованиями (MPN). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативными новообразованиями (MPN). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой миелофиброз промежуточной или высокой степени риска, ассоциированный с миелопролиферативными новообразованиями (MPN). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз (PMF), миелофиброз после истинной полицитемии (MF после PV) или миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз промежуточной или высокой степени риска (PMF), миелофиброз после истинной полицитемии (MF после PV) или миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз промежуточной или высокой степени риска (PMF). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой миелофиброз промежуточной или высокой степени риска после истинной полицитемии (MF после PV). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой миелофиброз промежуточной или высокой степени риска после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET).

[00257] В определенных вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, имеется миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием. В определенных вариантах осуществления миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием, представляет собой первичный миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием, представляет собой миелофиброз с истинной полицитемией. В более конкретных вариантах осуществления миелофиброз с истинной полицитемией ассоциирован с мутацией *JAK2*, например, мутацией *JAK2* V617F, или мутацией экзона 12 *JAK2*, или мутацией рецептора тромбопоэтина (MPL), или вызван ими. В конкретных вариантах осуществления миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием, представляет собой миелофиброз после истинной полицитемии. В

более конкретных других вариантах осуществления миелофиброз после истинной полицитемии ассоциирован с мутацией *JAK2*, например, мутацией *JAK2 V617F* или мутацией рецептора тромбопоэтина (MPL), или вызван ими. В конкретных вариантах осуществления миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативным новообразованием, представляет собой эссенциальную тромбоцитопению или миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии. В более конкретных вариантах осуществления эссенциальная тромбоцитопения или миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии ассоциированы с мутацией *JAK2*, например, мутацией *JAK2 V617F* или мутацией рецептора тромбопоэтина (MPL), или вызваны ими. В более конкретных вариантах осуществления миелофиброз с эссенциальной тромбоцитопенией или миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии включает ретикулиновый фиброз или трихромный фиброз.

[00258] В определенных вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, имеется анемия. В определенных вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, имеется миелофиброз и анемия, ассоциированные с миелопролиферативным новообразованием. В определенных вариантах осуществления анемия ассоциирована с миелофиброзом. В определенных вариантах осуществления анемия ассоциирована с MPN-ассоциированным миелофиброзом. В определенных вариантах осуществления анемия ассоциирована с первичным миелофиброзом (PMF), миелофиброзом после истинной полицитемии (MF после PV) или миелофиброзом после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET).

[00259] В определенных вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, могут применяться для лечения анемии у субъекта, такой как анемия, ассоциированная с неэффективным эритропоэзом, или талассемия.

[00260] В определенных вариантах осуществления субъект, получает лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе (см. разделы 5.5 и 5.9), от бета-талассемии. В определенных вариантах осуществления бета-талассемия представляет собой бета-талассемию, зависимую от переливания крови. Бета-талассемия, зависимая от переливания крови, также известна как "анемия Кули". В определенных вариантах осуществления бета-талассемия представляет собой большую бета-талассемию. В определенных вариантах осуществления бета-талассемия, зависимая от переливания крови, представляет собой большую бета-талассемию. В определенных вариантах осуществления бета-талассемия не является зависимой от переливания крови. В определенных вариантах

осуществления бета-талассемия представляет собой промежуточную форму бета-талассемии. В определенных вариантах осуществления бета-талассемия, зависящая от переливания крови, не представляет собой промежуточную форму бета-талассемии. В определенных вариантах осуществления у субъекта имеется HbE/бета-талассемия. В определенных вариантах осуществления у субъекта имеется (i) большая бета-талассемия; (ii) имеется тяжелая форма HbE/бета-талассемии и (iii) зависящая от переливания крови форма. В определенных вариантах осуществления у субъекта имеется (i) промежуточная бета-талассемия; (ii) имеется легкая/умеренная HbE/бета-талассемия и (iii) не зависящая от переливания крови форма.

[00261] В определенных вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе (см. разделы 5.5 и 5.9) имеется бета-талассемия, зависящая от переливания крови. В определенных вариантах осуществления у субъекта была диагностирована бета-талассемия, зависящая от переливания крови. В определенных вариантах осуществления у субъекта были диагностированы бета-талассемия и гемоглобин E. В определенных вариантах осуществления диагноз был подтвержден генетическим анализом. В определенных вариантах осуществления бета-талассемия, зависящая от переливания крови, представляет собой большую бета-талассемию. В определенных вариантах осуществления бета-талассемия, зависящая от переливания крови, представляет собой большую бета-талассемию. В определенных вариантах осуществления субъект имеет генотип, предусматривающий гомозиготность или составную гетерозиготность по мутантному аллелю бета-глобина. В определенных вариантах осуществления гомозиготность предусматривает β^0/β^0 , где β^0 обозначает аллель, ассоциированный с отсутствием синтеза цепи бета-глобина. В определенных вариантах осуществления гомозиготность предусматривает β^+/β^+ , где β^+ обозначает аллель, ассоциированный со сниженным синтезом цепи бета-глобина. В определенных вариантах осуществления составная гетерозиготность предусматривает β^0/β^+ , где β^0 обозначает аллель, ассоциированный с отсутствием синтеза цепи бета-глобина, и где β^+ обозначает аллель, ассоциированный со сниженным синтезом цепи бета-глобина. В определенных вариантах осуществления составная гетерозиготность предусматривает β^0/HbE , где β^0 обозначает аллель, ассоциированный с отсутствием синтеза цепи бета-глобина, и где HbE обозначает гемоглобин E. В определенных вариантах осуществления составная гетерозиготность предусматривает β^+/HbE , где β^+ обозначает аллель, ассоциированный со сниженным синтезом цепи бета-глобина, и где HbE обозначает гемоглобин E. В определенных вариантах осуществления у субъекта имеется

симптоматическая талассемия. В определенных вариантах осуществления у субъекта имеется сонаследственная дупликация гена альфа-глобина. В определенных вариантах осуществления у субъекта была диагностирована бета-талассемия, зависящая от переливания крови. В определенных вариантах осуществления диагноз был подтвержден с помощью генетического анализа. В определенных вариантах осуществления субъектом является человеческий младенец. В определенных вариантах осуществления у субъекта имеется наследственная персистенция фетального гемоглобина.

[00262] В некоторых вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, ранее получал лечение с помощью руксолитиниба. В конкретном варианте осуществления субъект, получающий лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, получал стабильную дозу руксолитиниба в течение по меньшей мере 112 дней непосредственно перед лечением.

[00263] В некоторых вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, ранее не получал лечение с помощью руксолитиниба.

[00264] В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком.

[00265] В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым или не является зависимым от переливания эритроцитов. В определенных вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов. В определенных вариантах осуществления субъект не является зависимым от переливания крови. В определенных вариантах осуществления субъект является независимым от переливания эритроцитов.

[00266] В некоторых вариантах осуществления, как используется в данном документе, "переливание" обозначает переливание эритроцитов (RBC).

[00267] В некоторых вариантах осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания эритроцитов, если субъект получал менее чем 4 единицы RBC при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект получал 1, 2, или 3 единицы RBC при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80,

81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект не получал единицы RBC (0) в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект не получал переливание RBC (0) в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB.

[00268] В одном варианте осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект получал менее чем 4 единицы RBC при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В одном варианте осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект получал 1, 2 или 3 единицы RBC при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В одном варианте осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект не получал единиц RBC (0) при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В одном варианте осуществления субъект не является зависимым от переливания или является независимым от переливания RBC, если субъект не получал переливание RBC (0) в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB.

[00269] В одном варианте осуществления субъект, не являющийся зависимым от переливания или являющийся независимым от переливания RBC, получал менее чем 4 единицы RBC при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 9,5 г/дл. В одном варианте осуществления субъект, не являющийся зависимым от переливания или являющийся независимым от переливания RBC, не получал единиц RBC (0) при переливании RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или

лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 9,5 г/дл. В еще одном варианте осуществления субъект, не являющийся зависимым от переливания или являющийся независимым от переливания RBC, не получал переливание RBC (0) в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 9,5 г/дл.

[00270] В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4 или больше единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-16 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-12 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-10 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-8 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки

ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-6 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB.

[00271] В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4 или больше единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-16 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-12 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-10 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-8 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 4-6 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 6-12, 6-10 или 6-8 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления субъект является зависимым от переливания эритроцитов, если субъект получал 8-12 или 8-10 единиц RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB.

[00272] В одном варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания эритроцитов, получал 4 или больше единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл. В одном варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания эритроцитов, получал 4-12 единиц RBC в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл.

[00273] В одном варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания RBC, получал 4 или больше единиц эритроцитов в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл. В других вариантах осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания RBC, получал 4-12 единиц эритроцитов в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл.

[00274] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, являющегося зависимым от переливания RBC, отсутствует интервал более чем 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, являющегося зависимым от переливания RBC, отсутствует интервал более чем 4, 5, 6 или 7 недель без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, являющегося зависимым от переливания RBC, отсутствует интервал более чем 6 недель без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, являющегося зависимым от переливания RBC, отсутствует

интервал более чем 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, являющегося зависимым от переливания RBC, отсутствует интервал более чем 4, 5, 6 или 7 недель без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, являющегося зависимым от переливания RBC, отсутствует интервал более чем 6 недель без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB.

[00275] В одном варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания RBC, получал 4 или больше единиц RBC при переливании RBC, и при этом отсутствовал интервал, составляющий более чем 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель, без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризовался уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл. В другом варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания RBC, получал 4-12 единиц RBC при переливании RBC, и при этом отсутствовал интервал, составляющий более чем 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель, без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризовался уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл. В еще одном варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания RBC, получал 4 или больше единиц RBC при переливании RBC, и при этом отсутствовал интервал, составляющий более чем 6 недель, без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или его лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризовался уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл. В еще одном варианте осуществления субъект, являющийся зависимым от переливания RBC, получал 4-12 единиц RBC при переливании RBC, и при этом отсутствовал интервал, составляющий более чем 6 недель, без переливания RBC в течение периода времени, составляющего 84 дня, до введения субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB, и при этом субъект характеризовался уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл.

[00276] В определенных вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, имеется тромбоцитопения. В определенных вариантах осуществления субъект, получающий

лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, характеризуется менее чем 1×10^{11} тромбоцитов на литр. В определенных вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, имеется нейтропения. В определенных вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, характеризуется абсолютным количеством нейтрофилов, составляющим менее чем 1×10^9 тромбоцитов на литр.

[00277] В определенных вариантах осуществления а субъект, получающий лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, характеризуется менее чем 13000 лейкоцитов на мкл, менее чем 12000 лейкоцитов на мкл, менее чем 11000 лейкоцитов на мкл, менее чем 10000 лейкоцитов на мкл, менее чем 7500 лейкоцитов на мкл или менее чем 500 лейкоцитов на мкл.

[00278] В определенных вариантах осуществления уровни гемоглобина у субъекта, получающего лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, составляют менее чем 10 г/дл, 9 г/дл, 8 г/дл или 7 г/дл. В определенных вариантах осуществления уровни гемоглобина у субъекта, получающего лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, составляют от 7 г/дл до 7,5 г/дл, от 7,5 г/дл до 8 г/дл, от 8 г/дл до 8,5 г/дл, от 8,5 г/дл до 9,0 г/дл, от 9,0 г/дл до 9,5 г/дл или от 9,5 г/дл до 10,0 г/дл.

[00279] В определенных вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, характеризуется низкой трансфузионной нагрузкой. В определенных вариантах осуществления субъекту с низкой трансфузионной нагрузкой, получающему лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, необходимо не более чем 0, 1, 2 или 3 единицы эритроцитов за 8 недель. В определенных вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, характеризуется высокой трансфузионной нагрузкой. В определенных вариантах осуществления субъекту с высокой трансфузионной нагрузкой, получающему лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, необходимо по меньшей мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 единиц эритроцитов за 8 недель.

5.7 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[00280] В данном документе также предусмотрены "фармацевтические композиции", которые содержат лиганд-ловушку ActRIIB, представленную в данном документе, или

федратиниб, или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат, предусмотренные в данном документе, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. В конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит лиганд-ловушку ActRIIB, предусмотренную в данном документе. В конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат, предусмотренные в данном документе, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. В конкретном варианте осуществления лиганд-ловушка ActRIIB имеется в наличии в терапевтически эффективном количестве. В конкретном варианте осуществления лиганд-ловушки ActRIIB имеются в наличии в профилактически эффективном количестве. Фармацевтические композиции можно применять в соответствии со способами и путями применения, предусмотренными в данном документе. Таким образом, например, фармацевтические композиции можно вводить субъекту для того, чтобы осуществлять на практике способы лечения или предупреждения и пути применения, предусмотренные в данном документе. Фармацевтические композиции, предусмотренные в данном документе, могут быть составлены так, чтобы они были совместимы с предполагаемым способом или путем введения; иллюстративные пути введения изложены в данном документе.

[00281] Фармацевтические композиции обычно содержат лиганды-ловушки ActRIIB, предусмотренные в данном документе, или федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат, предусмотренные в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают без ограничения антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту), консерванты (например, бензиловый спирт, метилпарабены, п-гидроксибензоат), эмульгирующие средства, суспендирующие средства, диспергирующие средства, растворители, буферы, смазывающие вещества, наполнители и/или разбавители. Например, подходящей средой-носителем может являться физиологический раствор. Типичные буферы, которые можно применять, включают без ограничения фармацевтически приемлемые слабые кислоты, слабые основания или их смеси. Буферные компоненты также могут включать водорастворимые реагенты, такие как фосфорная кислота, винная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота и их соли.

[00282] Среда-носитель может содержать другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для модификации или поддержания pH, осмолярности, вязкости или стабильности фармацевтической композиции. В конкретном варианте осуществления среда-носитель представляет собой водный буфер. В конкретном варианте осуществления

среда-носитель включает, например, хлорид натрия.

[00283] Фармацевтические композиции, предусмотренные в данном документе, могут содержать и другие фармацевтически приемлемые средства для составления. В отношении фармацевтически приемлемых средств для составления см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е изд. (1990, Mack Publishing Co., Истон, Пенсильвания, США, 18042) стр. 1435-1712, и The Merck Index, 12-е изд. (1996, Merck Publishing Group, Уайтхаус, Нью-Джерси, США).

[00284] В определенных вариантах осуществления лиганды-ловушки ActRIIB и федратиниб составлены так, чтобы их можно было применять для комбинированного лечения, описанного в данном документе.

[00285] В определенных вариантах осуществления лиганды-ловушки ActRIIB составлены с фармацевтически приемлемым носителем для применения со способами, описанными в данном документе. Например, лиганд-ловушку ActRIIB можно вводить отдельно или в виде компонента фармацевтического состава (терапевтической композиции). Лиганды-ловушки ActRIIB могут быть составлены для введения любым удобным путем для применения в медицине или ветеринарии.

[00286] В предпочтительном варианте лиганд-ловушка ActRIIB составлена для подкожного введения.

[00287] В другом предпочтительном варианте лиганд-ловушка ActRIIB упакована в контейнер в виде стерильных лиофилизированных порошка или массы без консервантов. В определенных вариантах осуществления контейнер содержит 25 мг лиганда-ловушки ActRIIB. В определенных вариантах осуществления контейнер, содержащий 25 мг лиганда-ловушки ActRIIB, содержит всего 37,5 мг белка. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB в контейнере, содержащем 25 мг лиганда-ловушки ActRIIB, восстанавливают с помощью 0,68 мл воды для инъекций. В определенных вариантах осуществления контейнер содержит 75 мг лиганда-ловушки ActRIIB. В определенных вариантах осуществления контейнер, содержащий 75 мг лиганда-ловушки ActRIIB, содержит всего 87,5 мг белка. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB в контейнере, содержащем 75 мг лиганда-ловушки ActRIIB, восстанавливают с помощью 1,6 мл воды для инъекций. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB в контейнере восстанавливают с помощью объема воды для инъекций таким образом, чтобы конечная концентрация восстановленного лиганда-ловушки ActRIIB в воде для инъекций составляла 50 мг/мл при pH примерно 6,5. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение 10 часов после

восстановления. В определенных вариантах осуществления контейнер содержит лиганд-ловушку ActRIIB в концентрации 50 мг/мл в 10 мМ растворе на основе цитратного буфера, где 10 мМ раствор на основе цитратного буфера содержит 10 мМ цитрата, pH составляет 6,5, содержит 9% сахарозы и 0,02% полисорбата 80. В определенных вариантах осуществления контейнер хранится при температуре от 2°C до 8°C. В определенных вариантах осуществления контейнер хранится при температуре от 2°C до 8°C в течение 18 месяцев. В определенных вариантах осуществления контейнер представляет собой стеклянный флакон объемом 3 мл с серой пробкой с бутиловым покрытием. В определенных вариантах осуществления контейнер представляет собой стеклянный флакон объемом 3 мл с серой резиновой пробкой. В определенных вариантах осуществления резиновая пробка закреплена на месте гофрированной алюминиевой откидной крышкой с цветной пластиковой кнопкой. В определенных вариантах осуществления стеклянный флакон объемом 3 мл содержит 25 мг лиганда-ловушки ActRIIB, а пластиковая кнопка является красной. В определенных вариантах осуществления стеклянный флакон объемом 3 мл содержит 75 мг лиганда-ловушки ActRIIB, а пластиковая кнопка является белой. В конкретных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11. В конкретных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:11. В конкретных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO:11.

[00288] В конкретном варианте лиганд-ловушка ActRIIB упакована в контейнер в виде стерильных лиофилизированных порошка или массы без консервантов. В конкретном варианте осуществления контейнер содержит 50 мг/мл лиганда-ловушки ActRIIB в 10 мМ цитратном буфере с pH 6,5. В конкретном варианте осуществления контейнер содержит 56 мг лиганда-ловушки ActRIIB, 0,19 мг моногидрата лимонной кислоты, 3,03 мг дегидрата тринатрийцитрата, 0,24 мг полисорбата 80 и 100,80 мг сахарозы. В конкретных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11. В конкретных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:11. В конкретных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет

собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO:11.

[00289] В определенных вариантах осуществления терапевтические способы, предусмотренные в данном документе, включают введение композиции (содержащей лиганд-ловушку ActRIIB) системно или местно в виде имплантата или устройства. При введении терапевтическая композиция для путей применения, предусмотренных в данном документе, находится в апирогенной, физиологически приемлемой форме. Терапевтически применимые средства, отличные от лигандов-ловушек ActRIIB, которые также могут быть необязательно включены в композицию, как описано выше, можно вводить одновременно или последовательно с рассматриваемыми соединениями (например, лигандами-ловушками ActRIIB, описанными в разделе 5.4).

[00290] Обычно лиганды-ловушки ActRIIB вводят парентерально. В предпочтительном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят подкожно. Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, могут содержать один или несколько полипептидов ActRIIB в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями, или эмульсиями, или стерильными порошками, которые могут быть преобразованы в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие средства. Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно применять в фармацевтических композициях для применения в способах, описанных в данном документе, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет применения материалов для нанесения покрытия, таких как лецитин, за счет поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и за счет применения поверхностно-активных веществ.

[00291] Композиции, описанные в данном документе, также могут содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие средства, эмульгаторы и диспергирующие средства. Предупреждение действия микроорганизмов может быть обеспечено включением в состав различных противобактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т. п. Также может

быть желательным включение в композиции изотонических средств, таких как сахара, хлорид натрия и т.п. Кроме того, пролонгированная абсорбция инъектируемой фармацевтической формы может быть вызвана включением средств, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

[00292] В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB является по существу чистой в фармацевтической композиции. В частности, не более чем 20%, 10%, 5%, 2,5%, 1%, 0,1% или не более чем 0,05% соединений в фармацевтической композиции представляют собой соединения, отличные от лиганда-ловушки ActRIIB и фармацевтически приемлемого носителя.

[00293] В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят пациенту при комнатной температуре в соответствии со способом, предусмотренным в данном документе.

[00294] В определенных вариантах осуществления федратиниб составлен с фармацевтически приемлемым носителем для применения со способами, описанными в данном документе.

[00295] В определенных вариантах осуществления федратиниб можно вводить субъекту перорально, местно или парентерально в обычной форме препаратов, таких как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, пастилки, пилюли, суппозитории, инъекции, суспензии, сиропы, пластыри, кремы, лосьоны, мази, гели, спреи, растворы и эмульсии. Подходящие составы могут быть получены посредством способов, обычно применяемых с использованием обычных органических или неорганических добавок, таких как разбавитель (например, сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция или карбонат кальция), связующее (например, целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полипропилпирролидон, поливинилпирролидон, желатин, гуммиарабик, полиэтиленгликоль, сахароза или крахмал), разрыхлитель (например, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилкрахмал, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, бикарбонат натрия, фосфат кальция или цитрат кальция), смазывающее вещество (например, стеарат магния, легкая безводная кремниевая кислота, тальк или лаурилсульфат натрия), ароматизатор (например, лимонная кислота, ментол, глицин или апельсиновый порошок), консервант (например, бензоат натрия, бисульфит натрия, метилпарабен или пропилпарабен), стабилизатор (например, лимонная кислота, цитрат натрия или уксусная кислота), суспендирующее средство (например, метилцеллюлоза, поливинилпирроликлон или стеарат алюминия), диспергирующее средство (например,

гидроксипропилметилцеллюлоза), вода и базовый воск (например, масло какао, белый вазелин или полиэтиленгликоль). Эффективное количество соединений в фармацевтической композиции может быть на уровне, обеспечивающем требуемый эффект как для перорального, так и парентерального введения.

[00296] В предпочтительном варианте осуществления федратиниб составлен для перорального введения.

[00297] В определенных вариантах осуществления федратиниб составлен для парентерального введения. В одном варианте осуществления федратиниб упакован в контейнер в виде стерильных лиофилизированных порошка или массы без консервантов.

[00298] В определенных вариантах осуществления федратиниб составлен в форме капсулы или таблетки. В определенных вариантах осуществления федратиниб составлен в форме микроtabletок или микропеллет, при этом микроtabletки или микропеллеты имеют кишечнорастворимое покрытие. В определенных вариантах осуществления микроtabletки или микропеллеты содержатся в капсуле. В предпочтительном варианте осуществления федратиниб составлен в форме капсул.

5.8 ДОЗЫ И РЕЖИМ

5.8.1 Дозы лиганда-ловушки ActRIIB

[00299] В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB, вводимый субъекту в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе (см. разделы 5.5 и 5.9), представляет собой продукт, полученный в результате экспрессии из открытой рамки считывания с нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:34 или вырожденной версией SEQ ID NO:34, которая кодирует SEQ ID NO:11. В определенных вариантах осуществления доза лиганда-ловушки ActRIIB (например, представляющего собой продукт, полученный в результате экспрессии из открытой рамки считывания с нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:34 или вырожденной версией SEQ ID NO:34, которая кодирует SEQ ID NO:11) составляет от приблизительно 0,3 мг/кг до 2,0 мг/кг. В определенных вариантах осуществления доза лиганда-ловушки ActRIIB (например, представляющего собой продукт, полученный в результате экспрессии из открытой рамки считывания с нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:34 или вырожденной версией SEQ ID NO:34, которая кодирует SEQ ID NO:11) составляет приблизительно 0,30 мг/кг, 0,35 мг/кг, составляет приблизительно 0,4 мг/кг, приблизительно 0,45 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 0,6 мг/кг, приблизительно 0,7 мг/кг, приблизительно 0,8 мг/кг, приблизительно 0,9 мг/кг,

приблизительно 1,0 мг/кг или приблизительно 1,25 мг/кг. В определенных вариантах осуществления доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 0,3 мг/кг, 0,33 мг/кг, 0,45 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,33 мг/кг, 1,75 мг/кг или 2,0 мг/кг. В определенных вариантах осуществления доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 0,3 мг/кг. В определенных вариантах осуществления доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 0,33 мг/кг. В определенных вариантах осуществления доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 0,45 мг/кг. В определенных вариантах осуществления доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 0,6 мг/кг. В определенных вариантах осуществления доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 0,8 мг/кг. В определенных вариантах осуществления доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 1,0 мг/кг. В определенных вариантах осуществления доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 1,33 мг/кг. В определенных вариантах осуществления доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 1,75 мг/кг. В определенных вариантах осуществления доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 2,0 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят в фармацевтически эффективном количестве. В одном варианте осуществления фармацевтически эффективное количество вводимого лиганда-ловушки ActRIIB составляет 1,33 мг/кг.

[00300] В определенных вариантах осуществления доза лиганда-ловушки ActRIIB представляет собой начальную дозу. В определенных вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 0,3 мг/кг. В определенных вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 0,33 мг/кг. В определенных вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 0,45 мг/кг. В определенных вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 0,6 мг/кг. В определенных вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 0,8 мг/кг. В определенных вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 1,0 мг/кг. В предпочтительных вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 1,33 мг/кг. В определенных вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 1,75 мг/кг. В определенных вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет приблизительно 2,0 мг/кг.

[00301] В определенных вариантах осуществления доза лиганда-ловушки ActRIIB представляет собой последующую дозу. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,30 мг/кг, 0,33 мг/кг, 0,45 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,33 мг/кг, 1,75 мг/кг или 2,0 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,33 мг/кг или 1,75 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,33 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,45 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,6 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,8 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 1,0 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 1,33 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 1,75 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 2,0 мг/кг.

[00302] В определенных вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB на приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,6 мг, приблизительно 0,7 мг, приблизительно 0,8 мг, приблизительно 0,9 мг, приблизительно 1 мг, приблизительно 1,1 мг, приблизительно 1,2 мг, приблизительно 1,3 мг, приблизительно 1,4 мг, приблизительно 1,5 мг, приблизительно 1,6 мг, приблизительно 1,7 мг, приблизительно 1,8 мг, приблизительно 1,9 мг, приблизительно 2,0 мг, приблизительно 2,1 мг, приблизительно 2,2 мг, приблизительно 2,3 мг, приблизительно 2,4 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 2,6 мг, приблизительно 2,7 мг, приблизительно 2,8 мг, приблизительно 2,9 мг, приблизительно 3,0 мг, приблизительно 3,5 мг, приблизительно 4,0 мг, приблизительно 4,5 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 6 мг, приблизительно 7 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 9 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 11 мг, приблизительно 12 мг, приблизительно 13 мг, приблизительно 14 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 16 мг, приблизительно 17 мг, приблизительно 18 мг, приблизительно 19 мг, приблизительно 20 мг или приблизительно 35 мг больше, чем начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB. В определенных вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB на приблизительно 0,05 мг/кг, приблизительно 0,06 мг/кг,

приблизительно 0,3 мг/кг, приблизительно 0,35 мг/кг, приблизительно 0,4 мг/кг, приблизительно 0,45 мг/кг или приблизительно 0,5 мг/кг меньше, чем начальная доза.

[00304] В определенных вариантах осуществления последующую дозу вводят чаще, чем начальную дозу. В определенных вариантах осуществления последующую дозу вводят реже, чем начальную дозу. В определенных вариантах осуществления последующую дозу вводят с такой же частотой, что и начальную дозу. В определенных вариантах осуществления последующую дозу вводят один раз в 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 дней. В определенных вариантах осуществления последующую дозу вводят один раз в 21 день. В определенных вариантах осуществления последующую дозу вводят непрерывно и/или без ограничения срока.

[00305] В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту один раз в 14 дней, 21 день, один раз в 28 дней, в 35 дней или один раз в 42 дня. В предпочтительных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту один раз в 21 день. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту 1, 2 или 3 раза в каждом цикле лечения. В предпочтительных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту один раз в каждом цикле лечения. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 циклов. В одном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение по меньшей мере 6, 7, 8, 9 или 10 циклов. В другом варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение 6 циклов. В еще одном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение 7 циклов. В еще одном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение 8 циклов. В еще одном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение 9 циклов. В еще одном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение 10 циклов. В одном варианте осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят один раз в начале каждого цикла лечения.

[00306] В определенных вариантах осуществления последующую дозу вводят чаще, чем начальную дозу. В определенных вариантах осуществления последующую дозу вводят реже, чем начальную дозу. В определенных вариантах осуществления последующую дозу вводят с такой же частотой, что и начальную дозу. В определенных вариантах осуществления последующую дозу вводят один раз в 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 дней. В определенных вариантах осуществления последующую дозу

вводят один раз в 21 день. В определенных вариантах осуществления последующую дозу вводят непрерывно и/или без ограничения срока.

[00307] В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту подкожно. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту подкожно в область плеча, живота или бедра субъекта. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту один раз в 21 день. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту один раз в 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 дней. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту один раз в 21 день подкожно в плечо, живот или бедро субъекта.

[00308] В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB является частью композиции, как описано в разделе 5.7. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой стерильный, не содержащий консервантов, лиофилизированный порошок, восстановленный в воде для инъекции. В определенных вариантах осуществления одну дозу лиганда-ловушки ActRIIB восстанавливают в объеме воды для инъекции, составляющем более чем 1 мл. В таких вариантах осуществления одна доза лиганда-ловушки ActRIIB вводится субъекту посредством двух инъекций равного объема восстановленного ингибитора лиганда ActRIIB. В определенных вариантах осуществления субъекту вводят две инъекции в разные участки, например, одну инъекцию в правое бедро и одну инъекцию в левое бедро.

5.8.2 Дозы федратиниба

[00309] В определенных вариантах осуществления федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят субъекту перорально. В определенных вариантах осуществления федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят субъекту ежедневно. В определенных вариантах осуществления федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят субъекту один раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 дней.

[00310] В некоторых вариантах осуществления федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят субъекту в дозе, составляющей 600 мг/день, 500 мг/день, 400 мг/день, 300 мг/день, 200 мг/день или 100 мг/день.

[00311] В некотором варианте осуществления федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят субъекту в начальной дозе, составляющей 400 мг/день, 300 мг/день, 200 мг/день или 100 мг/день. В одном предпочтительном варианте начальная

доза составляет 400 мг/день. В другом варианте осуществления начальная доза составляет 300 мг/день. В еще одном варианте осуществления начальная доза составляет 200 мг/день. В еще одном варианте осуществления начальная доза составляет 100 мг/день.

[00312] В некотором варианте осуществления федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят субъекту в начальной дозе, составляющей 400 мг/день, 300 мг/день, 200 мг/день или 100 мг/день. В определенных вариантах осуществления последующую дозу федратиниба определяют в соответствии с способами, предусмотренными в разделе 5.5. В одном предпочтительном варианте осуществления последующая доза составляет 400 мг/день. В другом варианте осуществления последующая доза составляет 300 мг/день. В еще одном варианте осуществления последующая доза составляет 200 мг/день. В еще одном варианте осуществления последующая доза составляет 100 мг/день.

5.9 КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

[00313] В определенных вариантах осуществления федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль и/или гидрат вводят до или параллельно с введением лиганда-ловушки ActRIIB.

[00314] В определенных вариантах осуществления федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят после введения лиганда-ловушки ActRIIB.

[00315] В определенных вариантах осуществления субъект ранее получал лечение с помощью федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата до введения лиганда-ловушки ActRIIB.

[00316] В определенных вариантах осуществления субъект ранее получал лечение с помощью лиганда-ловушки ActRIIB до введения федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата.

[00317] В определенных вариантах осуществления субъект ранее получал лечение с помощью федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата до совместного введения лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата.

[00318] В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата представляет собой одновременное введение.

[00319] В определенных вариантах осуществления одновременно вводят лиганд-ловушку ActRIIB и федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат.

[00320] В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата является фармацевтически эффективным для лечения анемии.

[00321] В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата является фармацевтически эффективным для лечения анемии, при этом соответствующие дозы лиганда-ловушки ActRIIB и дозы федратиниба являются достаточными для уменьшения или облегчения одного или нескольких симптомов анемии. В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата является фармацевтически эффективным для лечения анемии, при этом соответствующие дозы лиганда-ловушки ActRIIB и дозы федратиниба, достаточные для уменьшения или облегчения одного или нескольких симптомов анемии, вызванной или ассоциированной с миелофиброзом, ассоциированным с миелопролиферативным новообразованием. В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным для предупреждения ухудшения по меньшей мере одного симптома анемии.

[00322] В определенных вариантах осуществления комбинированное лечение с помощью лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба проявляет синергические эффекты при лечении анемии. В определенных вариантах осуществления доза лиганда-ловушки ActRIIB при комбинированном лечении с федратинибом ниже, чем фармацевтически эффективная доза лиганда-ловушки ActRIIB при монотерапии. В определенных вариантах осуществления доза федратиниба при комбинированном лечении ниже, чем фармацевтически эффективная доза федратиниба при монотерапии.

[00323] В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата является фармацевтически эффективным для повышения уровня гемоглобина у субъекта по сравнению с уровнем гемоглобина у субъекта на исходном уровне. В контексте оценки повышения уровня гемоглобина у субъекта "исходный уровень" обозначает время, непосредственно предшествующее первому введению субъекту федратиниба и/или лиганда-ловушки ActRIIB. В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата является фармацевтически эффективным для повышения уровня гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по

меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 100% в течение любого последующего 84-дневного периода времени после того, как субъекту вводили начальную дозу лиганда-ловушки ActRIIB. В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата является фармацевтически эффективным, при этом субъекту было перелито менее чем 4 единицы из единиц эритроцитов в течение последующего 84-дневного периода времени. В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата является фармацевтически эффективным, при этом субъекту было перелито 0 единиц из единиц эритроцитов в течение последующего 84-дневного периода времени. В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата является фармацевтически эффективным для повышения уровня гемоглобина на по меньшей мере 0,5 г/дл, по меньшей мере 0,8 г/дл, по меньшей мере 1,0 г/дл, по меньшей мере 1,2 г/дл, по меньшей мере 1,5 г/дл, по меньшей мере 1,8 г/дл, по меньшей мере 2,0 г/дл, по меньшей мере 2,2 г/дл, по меньшей мере 2,4 г/дл, по меньшей мере 2,6 г/дл, по меньшей мере 2,8 г/дл, по меньшей мере 3,0 г/дл, по меньшей мере 3,2 г/дл, по меньшей мере 3,4 г/дл, по меньшей мере 3,6 г/дл, по меньшей мере 3,8 г/дл, по меньшей мере 4,0 г/дл, по меньшей мере 5,0 г/дл или по меньшей мере 6,0 г/дл в течение любого последующего 84-дневного периода времени после того, как субъекту вводили начальную дозу лиганда-ловушки ActRIIB. В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата является фармацевтически эффективным для повышения уровня гемоглобина у субъекта на по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 12, по меньшей мере 18, по меньшей мере 24 или по меньшей мере 48 месяцев после введения лиганда-ловушки ActRIIB. В определенных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата является фармацевтически эффективным для снижения частоты переливаний эритроцитов у субъекта по сравнению с частотой переливаний эритроцитов у субъекта на исходном уровне.

[00324] В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным для уменьшения трансфузионной нагрузки RBC у субъекта на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 100%. В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным для уменьшения трансфузионной нагрузки RBC у субъекта на по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным для уменьшения трансфузионной нагрузки RBC у субъекта на по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным для уменьшения трансфузионной нагрузки RBC у субъекта на по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным для уменьшения трансфузионной нагрузки RBC у субъекта на по меньшей мере 70%.

[00325] В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным для уменьшения на по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10 единиц количества переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней. В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным для уменьшения на по меньшей мере 4 единицы количества переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней. В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным для уменьшения на по меньшей мере 8 единиц количества переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 дней. В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является

фармацевтически эффективным для уменьшения на по меньшей мере 4 единицы количества переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 56 дней. В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным для уменьшения на по меньшей мере 4 единицы количества переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 63 дня. В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным для уменьшения на по меньшей мере 4 единицы количества переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 70 дней. В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным для уменьшения на по меньшей мере 4 единицы количества переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 77 дней. В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным для уменьшения на по меньшей мере 4 единицы количества переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 84 дня.

[00326] В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным, где субъекту перестают переливать RBC или он становится не зависимым от переливания в течение последующего периода времени, составляющего 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 98 или 105 дней. В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным, где субъекту перестают переливать RBC в течение последующего периода времени, составляющего 84 дня. В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным, где субъекту перестают переливать RBC в течение последующего периода времени, составляющего 91 день. В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным, где субъекту перестают переливать RBC в течение последующего периода времени, составляющего 105 дней. В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным, где субъект становится не зависимым от переливания крови в течение последующего периода времени, составляющего 84 дня. В некоторых

вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным, где субъект становится не зависимым от переливания крови в течение последующего периода времени, составляющего 91 день. В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным, где субъект становится не зависимым от переливания крови в течение последующего периода времени, составляющего 105 дней.

[00327] В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным для повышения уровня гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 1,5 г/дл или уменьшения на по меньшей мере 4 единицы количества переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 56 дней, по сравнению с исходным уровнем, при этом субъект является зависимым или не является зависимым от переливания эритроцитов.

[00328] В некоторых вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным для уменьшения трансфузионной нагрузки RBC у субъекта на по меньшей мере 50% и уменьшения на по меньшей мере 4 единицы количества переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 84 дня, от исходного уровня, при этом субъект является зависимым от переливания эритроцитов.

[00329] В некоторых вариантах осуществления, совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным для повышения уровня гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 1,5 г/дл по сравнению с исходным уровнем, и субъекту перестают переливать RBC в течение последующего периода времени, составляющего 84 дня, при этом субъект не является зависимым от переливания крови. В конкретных вариантах осуществления совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным для повышения уровня гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 1,5 г/дл по сравнению с исходным уровнем в течение последующего периода времени, составляющего 84 дня, без переливания эритроцитов (без переливания), при этом субъект не является зависимым от переливания крови.

[00330] В некоторых вариантах осуществления, совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба является фармацевтически эффективным, где субъекту перестают переливать RBC в течение последующего периода времени, составляющего 84 дня, при этом субъект является зависимым или не является зависимым от переливания эритроцитов.

[00331] В определенных вариантах осуществления одна единица RBC обозначает приблизительно 150 мл, 200 мл, 250 мл, 300 мл, 350 мл, 100-200 мл, 150-250 мл, 200-300 мл, 250-300 мл или 250-350 мл RBC.

5.9.1 Клинические преимущества комбинации

[00332] Терапия с помощью ингибиторов JAK2 (например, руксолитиниба или федратиниба) может ассоциироваться с тромбоцитопенией и анемией от умеренной до тяжелой степени. Для устранения этих побочных эффектов используются снижение дозы и прекращение лечения (Verstovsek, 2017, J. Hematol. Oncol. 10:55).

[00333] В данном документе также предусмотрены способы безопасного введения ингибитора JAK2 для лечения миелофиброза у субъекта без снижения дозы, при этом указанный способ включает введение субъекту лиганда-ловушки рецептора активина типа IIB (ActRIIB) (например, луспатерцепта) и введение субъекту ингибитора JAK2. Не ограничиваясь теорией, лиганд-ловушка ActRIIB устраняет или уменьшает один или несколько побочных эффектов, ассоциированных с терапией с помощью JAK2 (таких как тромбоцитопения или анемия).

[00334] В определенных вариантах осуществления ингибитор JAK2 представляет собой руксолитиниб. В определенных вариантах осуществления ингибитор JAK2 представляет собой федратиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK2 вводят в нормальной дозе. В некоторых вариантах осуществления рекомендуемой стартовой дозой является нормальная доза ингибитора JAK2. В одном варианте осуществления, в случае если ингибитором JAK2 является руксолитиниб, нормальная доза составляет 20 мг два раза в день. В другом варианте осуществления, в случае если ингибитором JAK2 является руксолитиниб, нормальная доза составляет 15 мг два раза в день. В одном варианте осуществления, в случае если ингибитором JAK2 является федратиниб, нормальная доза составляет 400 мг один раз в день. В другом варианте осуществления, в случае если ингибитором JAK2 является федратиниб, нормальная доза составляет 300 мг один раз в день. В еще одном варианте осуществления, в случае если ингибитором JAK2 является федратиниб, нормальная доза составляет 200 мг один раз в день. В определенных вариантах осуществления ингибитор JAK2 вводят в количестве, составляющем по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90% или 95% от рекомендуемой стартовой дозы. В определенных вариантах осуществления нормальная доза представляет собой скорректированную нормальную дозу при одновременном введении сильного ингибитора CYP3A4. В определенных вариантах осуществления рекомендуемая стартовая доза представляет собой скорректированную

рекомендуемую стартовую дозу при одновременном введении сильного ингибитора СУР3А4.

[00335] В определенных вариантах осуществления ингибитор JAK2 вводят в нормальной дозе в течение продолжительного периода времени. В определенных вариантах осуществления ингибитор JAK2 вводят в нормальной дозе в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев. В определенных вариантах осуществления ингибитор JAK2 вводят в нормальной дозе в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 лет.

[00336] В определенных вариантах осуществления доза ингибитора JAK2 не снижается из-за побочных эффектов при одновременном введении лиганда-ловушки рецептора активина типа IIВ (ActRIIВ). В определенных вариантах осуществления побочный эффект представляет собой анемию. В определенных вариантах осуществления побочный эффект представляет собой тромбоцитопению. В определенных вариантах осуществления побочный эффект представляет собой нейтропению.

[00337] В определенных вариантах осуществления способ дополнительно включает осуществление контроля любых побочных эффектов, вызванных ингибитором JAK2. В определенных вариантах осуществления побочный эффект представляет собой анемию. В определенных вариантах осуществления побочный эффект представляет собой тромбоцитопению. В определенных вариантах осуществления побочный эффект представляет собой нейтропению. В определенных вариантах осуществления контролируют данные общего анализа крови (СВС), количество эритроцитов или количество тромбоцитов у субъекта. В одном варианте осуществления проводят общий анализ крови (СВС), измеряют количество эритроцитов или количество тромбоцитов у субъекта каждый месяц. В другом варианте осуществления проводят общий анализ крови (СВС), измеряют количество эритроцитов или количество тромбоцитов у субъекта каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель. В другом варианте осуществления проводят общий анализ крови (СВС), измеряют количество эритроцитов или количество тромбоцитов у субъекта 1, 2, 3 или 4 раза в неделю.

[00338] В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативными новообразованиями (MPN). В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз промежуточной или высокой степени риска (PMF), миелофиброз после истинной полицитемии (MF после PV) или миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET).

[00339] В данном документе также предусмотрены способы уменьшения побочных эффектов, вызванных введением ингибитора JAK2 для лечения миелофиброза у субъекта, при этом указанный способ включает введение субъекту лиганда-ловушки рецептора активина типа IIВ (ActRIIВ). В определенных вариантах осуществления побочный эффект представляет собой анемию. В определенных вариантах осуществления побочный эффект представляет собой тромбоцитопению. В определенных вариантах осуществления побочный эффект представляет собой нейтропению. В определенных вариантах осуществления доза ингибитора JAK2 не снижается из-за побочных эффектов при одновременном введении лиганда-ловушки рецептора активина типа IIВ (ActRIIВ). В определенных вариантах осуществления побочный эффект контролируют путем проведения общего анализа крови (СВС), измерения количества эритроцитов или количества тромбоцитов у субъекта. В одном варианте осуществления проводят общий анализ крови (СВС), измеряют количество эритроцитов или количество тромбоцитов у субъекта каждый месяц. В другом варианте осуществления проводят общий анализ крови (СВС), измеряют количество эритроцитов или количество тромбоцитов у субъекта каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель. В другом варианте осуществления проводят общий анализ крови (СВС), измеряют количество эритроцитов или количество тромбоцитов у субъекта 1, 2, 3 или 4 раза в неделю.

[00340] В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIВ (например, луспатерцепт) вводят в соответствии с дозой и режимом введения, как описано в разделах 5.5 и 5.8. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически эффективное количество вводимого лиганда-ловушки ActRIIВ составляет 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 1 мг/кг, 1,33 мг/кг или 1,75 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически эффективное количество вводимого лиганда-ловушки ActRIIВ составляет 1,33 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления начальная доза лиганда-ловушки ActRIIВ составляет 1,33 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIВ составляет 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,33 мг/кг или 1,75 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления последующая доза лиганда-ловушки ActRIIВ составляет 1,33 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIВ вводят один раз в начале каждого цикла лечения, при этом каждый цикл составляет 21 день. В некоторых вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIВ вводят субъекту в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 циклов.

[00341] В данном документе также предусмотрены способы лечения миелофиброза у субъекта, при этом указанный способ включает:

введение субъекту ингибитора JAK2;

введение субъекту лиганда-ловушки рецептора активина типа IIВ (ActRIIВ);

где одновременное введение лиганда-ловушки рецептора активина типа IIВ (ActRIIВ) осуществляется в эффективной дозе, при которой дозу ингибитора JAK2 не корректируют из-за побочных эффектов. В определенных вариантах осуществления доза ингибитора JAK2 не снижается. В определенных вариантах осуществления побочный эффект представляет собой анемию. В одном варианте осуществления побочным эффектом является снижение количества эритроцитов. В одном варианте осуществления побочным эффектом является увеличение количества единиц переливаний эритроцитов (RBC).

[00342] В данном документе также предусмотрены способы лечения миелофиброза у субъекта, при этом указанный способ включает:

введение субъекту ингибитора JAK2 в начальной дозе;

введение субъекту лиганда-ловушки рецептора активина типа IIВ (ActRIIВ) и

поддержание начальной дозы ингибитора JAK2 в течение длительного периода времени.

[00343] В определенных вариантах осуществления одновременное введение лиганда-ловушки рецептора активина типа IIВ (ActRIIВ) осуществляется в дозе, эффективной для уменьшения или смягчения побочных эффектов. В определенных вариантах осуществления доза ингибитора JAK2 не снижается. В определенных вариантах осуществления побочный эффект представляет собой анемию. В некоторых вариантах осуществления рекомендуемой стартовой дозой является начальная доза ингибитора JAK2. В одном варианте осуществления, в случае если ингибитором JAK2 является руксолитиниб, начальная доза составляет 20 мг два раза в день. В другом варианте осуществления, в случае если ингибитором JAK2 является руксолитиниб, начальная доза составляет 15 мг два раза в день. В одном варианте осуществления, в случае если ингибитором JAK2 является федратиниб, начальная доза составляет 400 мг один раз в день. В одном варианте осуществления, в случае если ингибитором JAK2 является федратиниб, начальная доза составляет 300 мг один раз в день. В еще одном варианте осуществления, в случае если ингибитором JAK2 является федратиниб, начальная доза составляет 200 мг один раз в день. В определенных вариантах осуществления ингибитор JAK2 вводят в количестве, составляющем по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90% или 95% от рекомендуемой стартовой дозы. В определенных вариантах осуществления начальная доза представляет собой скорректированную дозу при одновременном введении сильного ингибитора CYP3A4. В определенных вариантах осуществления рекомендуемая стартовая доза представляет собой

скорректированную рекомендуемую стартовую дозу при одновременном введении сильного ингибитора СYP3A4. В определенных вариантах осуществления ингибитор JAK2 вводят в начальной дозе в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев. В определенных вариантах осуществления ингибитор JAK2 вводят в начальной дозе в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 лет.

[00344] В данном документе также предусмотрены способы лечения анемии у субъекта с помощью лиганда-ловушки рецептора активина типа IIВ (ActRIIB), при этом указанный способ включает введение лиганда-ловушки рецептора активина типа IIВ (ActRIIB) субъекту, нуждающемуся в таком лечении, при этом субъекту осуществляют сопутствующее введение ингибитора JAK2 для лечения миелофиброза. В определенных вариантах осуществления при сопутствующем лечении ингибитор JAK2 вводят в нормальной дозе в течение продолжительного периода времени. В определенных вариантах осуществления ингибитор JAK2 вводят в нормальной дозе в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев. В определенных вариантах осуществления ингибитор JAK2 вводят в нормальной дозе в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 лет.

[00345] В одном варианте осуществления способов, описанных выше в данном подразделе 5.9.1, лиганд-ловушка рецептора активина типа IIВ (ActRIIB) представляет собой лиганд-ловушку рецептора активина типа IIВ (ActRIIB), раскрытую в данном документе.

5.10 ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

[00346] В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту посредством инъекции. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят подкожно. В определенных вариантах осуществления лиганд-ловушку ActRIIB вводят один раз в 3 недели. В конкретных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11. В конкретных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:11. В конкретных вариантах осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO:11. В предпочтительном варианте осуществления лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой луспатерцепт.

[00347] Путь введения федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата не зависит от пути введения лиганда-ловушки ActRIIB, предусмотренного в данном документе. В одном предпочтительном варианте осуществления федратиниб вводят перорально. В другом варианте осуществления федратиниб вводят внутривенно. В еще одном варианте осуществления федратиниб вводят подкожно.

6. ПРИМЕРЫ

6.1 Пример 1. Многоцентровое несравнительное открытое исследование эффективности и безопасности федратиниба фазы 3В с одновременным введением луспATERцепта для лечения анемии у субъекта с миелофиброзом, ассоциированным с миелопролиферативным новообразованием (MPN)

[00348] Данный пример относится к дополнительному многоцентровому несравнительному открытому исследованию фазы 3В. Основное исследование направлено на оценку эффективности и безопасности федратиниба у субъектов с MPN-ассоциированным MF промежуточной или высокой степени риска (включая PMF, пост-PV и MF после ET) с помощью Динамической международной шкалы оценки прогноза (DIPSS). Это дополнительное исследование предназначено для оценки безопасности, переносимости и эффективности луспATERцепта, лиганда-ловушки ActRIIB при одновременном введении с федратинибом у субъектов с MPN-ассоциированным MF и анемией. Это вспомогательное исследование начинается не ранее, чем через 32 недели после введения начальной дозы федратиниба. Это дополнительное исследование разделено на скрининговый период дополнительного исследования (во время основного исследования), период лечения во время дополнительного исследования (состоящий из фазы лечения во время дополнительного исследования и оценки ответа на анемию в неделю 24 дополнительного исследования (день 169 дополнительного исследования)), за которыми следовал период последующего наблюдения после лечения во время дополнительного исследования (состоящий из 42-дневного периода последующего наблюдения для оценки безопасности и периода долгосрочного последующего наблюдения во время дополнительного исследования). Общая схема исследования описана на **фиг. 1**.

[00349] Это дополнительное исследование в первую очередь оценивает безопасность и переносимость луспATERцепта при одновременном введении с федратинибом, а также оценивает эффективность в двух группах пациентов с MPN-ассоциированным MF и анемией. 1) Группа А (зависимая от переливания): субъекты с исходной трансфузионной нагрузкой RBC 4-12 единиц эритроцитов/84 дня без интервала > 6 недель (42 дня) без

переливания RBC; 2) группа В (независимая от переливания): субъекты с исходной трансфузионной нагрузкой $RBC < 4$ единиц RBC/84 дня или анемией (уровни Hgb $\leq 9,5$ г/дл, зарегистрированные в ≥ 3 различных дня, включая день введения доз, в течение 84-дневного периода времени непосредственно до даты дня 1 цикла 1 (C1D1) дополнительного исследования.

[00350] Требованиям на участие в дополнительном исследовании удовлетворяют субъекты, которые соответствуют критериям переливания крови или анемии и получавшие федратиниб в течение по меньшей мере 32 недель во время основного исследования, получавшие стабильную дозу федратиниба непосредственно в течение 16 недель до дня 1 цикла 1 (C1D1) дополнительного исследования.

[00351] Промежуточный обзор осуществления контроля безопасности проводят после того, как примерно 6 субъектов завершают по меньшей мере 2 цикла лечения луспатерцептом в дополнительном исследовании, посредством осуществления контроля безопасности. Безопасность оценивают с использованием всех доступных данных о безопасности на постоянной основе для этого одновременного лечения (включая по меньшей мере 6 субъектов, которые получали 2 цикла) и будут сравнивать с данными о безопасности монотерапии для каждого лечения. Если серьезная токсичность (определяемая как неприемлемая или неуправляемая токсичность) не наблюдается, то включение в исследование будет продолжаться и завершаться для остальных субъектов.

[00352] Субъекты получают сопутствующее лечение луспатерцептом до оценки ответа на анемию в неделю 24 дополнительного исследования (день 169 дополнительного исследования) и могут продолжать сопутствующее лечение до тех пор, пока они продолжают получать клиническую пользу (в отношении анемии, селезенки или симптоматического ответа) по оценке исследователя, если только у них не развивается прогрессирующее заболевание (в соответствии с критериями Международной рабочей группы по исследованию и лечению миелопролиферативных новообразований (IWG-MRT) 2013 г.) или не возникают случаи неприемлемой токсичности, не происходит отзыв согласия или они соответствуют любым другим критериям для прекращения лечения. После оценки субъект может: 1) продолжить сопутствующее лечение, 2) прекратить введение луспатерцепта и продолжить монотерапию федратинибом или 3) прекратить введение обоих исследуемых средств лечения.

[00353] В связи с другим графиком дозирования и таблицей явлений посещения в дополнительном исследовании происходят иначе, чем в основном исследовании. Запланированные визиты в дополнительном исследовании проводятся 3-недельными

циклами на основе установленного графика введения доз луспатерцепта. Как только субъект входит в дополнительное исследование, субъект продолжает следовать графику явлений дополнительного исследования.

[00354] Примерно 25 субъектов, ранее получавших лечение с помощью руксолитиниба, и имеющих PMF, MF после PV или MF после ET, и имеющих анемию, из основного исследования, включены в необязательное дополнительное исследование. Промежуточный обзор осуществления контроля безопасности проводится после того, как ~6 субъектов завершают по меньшей мере 2 цикла одновременного лечения.

6.1.1 Схемы исследования и периоды исследования

(а) Скрининговый период

[00355] Скрининг дополнительного исследования проводят, пока субъекты получают лечение во время основного исследования. Любой субъект с анемией, который получал лечение с помощью федратиниба в течение по меньшей мере 32 недель, будет удовлетворять требованиям и может подвергаться скринингу для дополнительного исследования в любой момент времени. Все субъекты, подписавшие согласие на дополнительное исследование, пройдут максимальный 28-дневный скрининговый период.

(b) Включение в исследование

[00356] Субъекты, удовлетворяющие требованиям, распределяются либо в группу А, либо в группу В на основании соблюдаемых критериев включения.

- **Группа А:** анемия, зависящая от переливания крови (4-12 единиц RBC/84 дня).
- **Группа В:** анемия, не зависящая от переливания крови (получение < 4 единиц RBC/84 дня или анемия только с Hgb $\leq 9,5$ г/дл).

[00357] Субъекты, не удовлетворяющие требованиям, продолжают участвовать в основном исследовании, получают только федратиниб и завершают цикл визитов в соответствии с основным исследованием.

(с) Период лечения

[00358] Стартовая доза луспатерцепта составляет 1,33 мг/кг, вводимая в виде подкожной инъекции.

(d) Оценка ответа на анемию (неделя 24 (день 169 дополнительного исследования))

[00359] Все включенные в исследование субъекты продолжают подвергаться терапии по меньшей мере до конца недели 24 дополнительного исследования (день 168

дополнительного исследования). Оценку ответа на анемию для оценки клинической пользы (анемия, селезенка или симптоматический ответ) проводят, чтобы определить, может ли субъект продолжать сопутствующее лечение.

[00360] Субъекты могут продолжать получать сопутствующее лечение после оценки ответа на анемию в неделю 24 дополнительного исследования (день 169 дополнительного исследования), если они продолжают получать клиническую пользу и субъект не удовлетворяет критериям прекращения лечения (т. е. случаи неприемлемой токсичности, прогрессирующее заболевание, отзыв согласия субъекта). Оценка клинической пользы проводится каждый цикл после оценки ответа на анемию.

6.1.2 Критерии включения

[00361] Примерно 25 субъектов, ранее получавших лечение с помощью руксолитиниба, и имеющих PMF, MF после PV или MF после ET, и имеющих анемию (как определено ниже) из основного исследования, включены в дополнительное исследование.

[00362] Субъекты удовлетворяют следующие критерии для включения в основное исследование.

1. Субъекту должно быть по меньшей мере 18 лет на момент подписания формы информированного согласия (ICF).
2. Субъект характеризуется оценкой эффективности (PS) согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), составляющей 0, 1 или 2.
3. Субъект имеет диагноз первичного миелофиброза (PMF) в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. или диагноз миелофиброза пост-ЕТ или пост-PV в соответствии с критериями IWG-MRT 2007 г., подтвержденный последним отчетом о местной патологии.
4. Субъект характеризуется промежуточной или высокой оценкой риска согласно DIPSS.
5. У субъекта имеется измеримая спленомегалия во время скринингового периода, как продемонстрировано объемом селезенки, составляющим $\geq 450 \text{ см}^3$, согласно оценке МРТ- или КТ-сканирования или размером селезенки $\geq 5 \text{ см}$, определенным посредством пальпирования, ниже края левой реберной дуги.
6. Субъект, которому был поставлен диагноз MF (PMF, MF после ET или MF после PV), ранее подвергавшийся воздействию руксолитиниба, и который должен удовлетворять по меньшей мере одному из следующих критериев (а или b):

- a. лечение с помощью руксолитиниба в течение ≥ 3 месяцев;
 - b. лечение с помощью руксолитиниба в течение ≥ 28 дней, осложненное любым из следующих симптомов:
 - i. развитие потребности в переливании эритроцитов (по меньшей мере 2 единицы в месяц в течение 2 месяцев) или
 - ii. $AE \geq 3$ степени тромбоцитопении, анемии, гематомы и/или кровоизлияния во время лечения с помощью руксолитиниба.
7. Субъект должен иметь случаи токсичности, связанной с лечением, от предыдущей терапии, разрешенной до степени 1 или исходного уровня до лечения, перед началом последней терапии до лечения с помощью федратиниба.
8. Субъект должен понимать и добровольно подписать ICF до проведения любых оценок/процедур, связанных с исследованием.
9. Субъект желает и способен соблюдать график визитов, предусмотренных исследованием, и другие требования протокола.
10. Женщина детородного возраста (FCBP) должна:
- a. иметь два отрицательных теста на беременность, подтвержденных исследователем, до начала исследуемой терапии. Она должна согласиться на постоянное тестирование на беременность в ходе исследования и после окончания исследуемой терапии. Это применимо, даже если субъект практикует полное воздержание* от гетеросексуальных контактов;
 - b. либо брать на себя обязательство полностью воздерживаться от гетеросексуальных контактов (что должно пересматриваться ежемесячно и подтверждаться документально), либо согласиться на применение высокоэффективных средств контрацепции и быть в состоянии соблюдать их без перерыва –14 дней до начала применения исследуемого продукта, во время исследуемой терапии (включая перерывы во введении доз) и в течение 30 дней после прекращения исследуемой терапии.
11. Субъекты мужского пола должны:
- a. осуществлять на практике полное воздержание (которое должно пересматриваться ежемесячно) или согласиться на использование презерватива во время полового контакта с беременной женщиной или женщиной детородного возраста во время участия в исследовании, во время

перерывов во введении доз и в течение как минимум 30 дней после прекращения применения исследуемого продукта или в течение более длительного срока, если это требуется для каждого соединения и/или согласно местным нормативным актам, даже если он был подвергнут успешной вазэктомией.

[00363] В дополнение к основным критериям исследования при включении в дополнительное исследование все субъекты должны удовлетворять следующим критериям включения.

1. Субъект должен понимать и добровольно подписать ICF на необязательное дополнительное исследование до проведения любых оценок/процедур, связанных с дополнительным исследованием.

2. Субъект должен принимать федратиниб в течение по меньшей мере 32 недель (~8 циклов).

3. Субъект должен принимать федратиниб в стабильной дозе в течение по меньшей мере 16 недель (~4 цикла) [без изменений уровня дозы] непосредственно перед предполагаемой датой включения в исследование (SC1D1).

4. У субъекта имеется анемия, определяемая как любая из следующих.

a. Группа А – анемия, зависящая от переливания крови (TD)

- Частота переливаний RBC*: 4-12 единиц RBC/84 дня непосредственно до даты SC1D1 (день 1 цикла 1 дополнительного исследования), при отсутствии интервала > 6 недель (42 дня) без переливания RBC.
- Субъекты должны иметь значение Hgb < 11,5 г/дл в SC1D1 до введения луспатерцепта.

b. Группа В – анемия, не зависящая от переливания крови (NTD)

- Частота переливаний RBC: < 4 единиц RBC/84 дня непосредственно до даты SC1D1 или
- по меньшей мере 3 уровня Hgb $\leq 9,5$ г/дл, зарегистрированных в ≥ 3 различных дня, включая день введения доз, в течение 84-дневного периода непосредственно до даты C1D1 дополнительного исследования. Между каждым измерением Hgb должно пройти ≥ 14 дней. Субъекты с интервалом ≥ 42 дня между измерениями уровня гемоглобина не будут включаться в исследование.

* "Исходный уровень" определяется как 84-дневный учетный период (3 цикла по 28 дней каждый) перед днем 1 цикла 1 дополнительного исследования. Любые

переливания, сделанные либо при $Hgb \leq 7$, либо при $Hgb \leq 9,5$ г/дл с симптомами, будут засчитаны в счет исходных потребностей в переливаниях. Переливания крови, проводимые только при кровотечениях или инфекциях, не будут засчитаны при определении исходных требований к переливанию крови.

5. Субъект характеризуется оценкой эффективности согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), составляющей ≤ 2 .

[00364] Субъект желает и способен соблюдать график визитов, предусмотренных исследованием, и другие требования протокола.

6.1.3 Критерии исключения

[00365] 1. Любая из следующих лабораторных аномалий.

- a. Тромбоциты $< 50000/\text{мкл}$.
- b. Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$.
- c. Количество лейкоцитов (WBC) $> 100 \times 10^9/\text{л}$.
- d. Миелобласты $\geq 5\%$ в периферической крови.
- e. Расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин./ $1,73 \text{ м}^2$ (согласно формуле Модификации диеты при заболеваниях почек [MDRD]).
- f. Уровень амилазы или липазы в сыворотке крови $> 1,5 \times \text{ULN}$ (верхнего предела нормы).
- g. Аспартатаминотрансфераза (AST) или аланинаминотрансфераза (ALT) $> 3 \times \text{ULN}$.
- h. Общий билирубин $> 1,5 \times \text{ULN}$, общий билирубин субъекта $1,5\text{-}3,0 \times \text{ULN}$ удовлетворяет требованиям, если фракция прямого билирубина составляет $< 25\%$ от общего билирубина.

- 2. Субъект является женщиной, беременной или кормящей грудью.
- 3. Субъект с предшествующей спленэктомией.
- 4. Субъект с предшествующей или планируемой трансплантацией гемопоэтических клеток.
- 5. Субъект с предшествующей энцефалопатией в анамнезе, включая болезнь Вернике.
- 6. Субъект с признаками или симптомами энцефалопатии, включая болезнь Вернике (например, тяжелая атаксия, паралич глаз или мозжечковые симптомы).
- 7. Субъект с дефицитом тиамина, определяемым как уровни тиамина в цельной крови ниже нормального диапазона в соответствии с институциональным стандартом и не скорректированные до включения в исследование.
- 8. Субъект с одновременным лечением или применением фармацевтических, растительных средств или пищевых продуктов, которые, как известно, являются

сильными или умеренными индукторами цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) или двойными ингибиторами CYP2C19 и CYP3A4.

9. Субъект, подвергаемый любой химиотерапии, иммуномодулирующей терапии лекарственными средствами (например, талидомидом, интерфероном-альфа), анагрелидом, иммуносупрессивной терапии, терапии системными кортикостероидами > 10 мг/день, преднизолом или эквивалентной терапии. Субъекты, которые ранее подвергались воздействию гидроксимочевины (например, Hydrea) в прошлом, могут быть включены в исследование, если она не применялась в течение 14 дней до начала лечения федратинибом.
10. Субъект получал руксолитиниб в течение 14 дней до начала введения федратиниба.
11. Субъект, получающий лечение с помощью миелоидного фактора роста (например, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [G-CSF]) в течение 14 дней до начала лечения с помощью федратиниба.
12. Субъект с предшествующим воздействием ингибитора(-ов) Янус-киназы (JAK) в течение более чем 1 цикла, за исключением лечения с помощью руксолитиниба.
13. Субъект, получающий лечение с помощью аспирина в дозах > 150 мг в день.
14. Субъект, перенесший серьезную хирургическую операцию в пределах 28 дней до начала лечения с помощью федратиниба.
15. Субъект с диагнозом хронического заболевания печени (например, хронической алкогольной болезни печени, аутоиммунного гепатита, склерозирующего холангита, первичного билиарного цирроза, гемохроматоза, неалкогольного стеатогепатита).
16. Субъект с предшествующим злокачественным образованием, отличным от исследуемого заболевания, если только субъект не нуждался в лечении злокачественного образования в течение по меньшей мере 3 лет до включения в исследование. Однако может быть включен в исследование субъект со следующими предусмотренными в анамнезе/сопутствующими состояниями, при условии их успешного излечения: неинвазивный рак кожи, рак шейки матки *in situ*, карцинома молочной железы *in situ*, случайная гистологическая находка в виде рака предстательной железы (T1a или T1b с использованием опухоли, узлов, системы определения клинической стадии метастазирования [TNM]) или не имеющий заболевания и находящийся только на гормональном лечении.
17. Субъект с неконтролируемой застойной сердечной недостаточностью (классификация 3 или 4 согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации).

18. Субъект с известным вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), известным активным инфекционным гепатитом В (НерВ) и/или известным активным инфекционным гепатитом С (НерС)
19. Субъект с серьезной активной инфекцией.
20. Субъект с наличием какого-либо значительного желудочного или другого расстройства, которое препятствовало бы абсорбции перорального препарата.
21. Субъект, не способный проглотить капсулу.
22. У субъекта имеется какое-либо серьезное медицинское состояние, отклонения в лабораторных показателях или психическое заболевание, которые препятствовали бы субъекту участвовать в исследовании.
23. У субъекта имеется любое состояние, включая наличие отклонений в лабораторных показателях, которое подвергает субъекта неприемлемому риску, если он/она будет участвовать в исследовании.
24. У субъекта есть имеется любое состояние, которое мешает способности интерпретировать данные исследования.
25. Субъект, принимавший участие в любом исследовании экспериментального средства (лекарственного средства, биологического препарата, устройства) в течение 30 дней до начала лечения с помощью федратиниба.
26. Субъект с прогнозируемой продолжительностью жизни менее чем 6 месяцев.

6.1.4 Критерии исключения из дополнительного исследования

[00366] 1. Субъект с анемией от причин, отличных от MPN-ассоциированного MF или терапии с помощью ингибитора JAK2 (например, недостаток железа, недостаток витамина B12 и/или недостаток фолиевой кислоты, аутоиммунная или гемолитическая анемия, инфекция или любой тип известного клинически значимого кровотечения или секвестрации).

2. Субъект с любой из следующих лабораторных аномалий в SC1D1.

- a. Нейтрофилы $< 1 \times 10^9/\text{л}$.
- c. Количество лейкоцитов (WBC) $> 100 \times 10^9/\text{л}$.
- c. Тромбоциты $< 50 \times 10^9/\text{л}$ или $> 1000 \times 10^9/\text{л}$.
- d. Миелобласты периферической крови $> 5\%$.
- e. Расчетная скорость клубочковой фильтрации $< 40 \text{ мл/мин./1,73 м}^2$ (посредством формулы 4-вариантной Модификации диеты при заболеваниях почек [MDRD]).
- f. Аспаратаминотрансфераза (AST) или аланинтрансаминаза (ALT) $> 3,0 \times$ от верхнего предела нормы (ULN).

- g. Прямой билирубин $\geq 2 \times \text{ULN}$ (более высокие уровни допустимы, если они могут быть связаны с активным разрушением предшественников эритроцитов в костном мозге (т. е. неэффективным эритропоэзом)).
3. Субъект с диастолическим артериальным давлением ≥ 90 мм рт. ст. или систолическим артериальным давлением ≥ 140 мм рт. ст. до SC1D1, несмотря на соответствующее лечение.
 4. Субъект с предшествующим злокачественным образованием, отличным от исследуемого заболевания, если только субъект не нуждался в лечении злокачественного образования в течение по меньшей мере 3 лет до включения в исследование. Однако допускаются субъекты со следующими состояниями в анамнезе/сопутствующими состояниями.
 - a. Базальноклеточный или плоскоклеточный рак кожи.
 - b. Карцинома шейки матки *in situ*.
 - c. Карцинома молочной железы *in situ*.
 - d. Случайная гистологическая находка в виде рака предстательной железы (T1a или T1b с использованием системы определения клинической стадии опухоли, узлов, метастазирования [TNM]).
 5. Субъект с инсультом, тромбозом глубоких вен, легочной или артериальной эмболией в пределах 6 месяцев непосредственно до SC1D1.
 6. Субъект с серьезной хирургической операцией в пределах 2 месяцев до даты включения в исследование. Субъект должен полностью восстановиться от любой предыдущей хирургической операции непосредственно до даты включения в исследование.
 7. Субъект с не контролируемым соответствующим образом заболеванием сердца и/или известной фракцией выброса левого желудочка $< 35\%$.
 8. Субъект с неконтролируемой системной грибковой, бактериальной или вирусной инфекцией (определяемой как продолжающиеся признаки/симптомы, связанные с инфекцией, без улучшения, несмотря на соответствующие антибиотики, противовирусную терапию и/или другое лечение).
 9. Субъект с предшествующей терапией луспATERцептом или сотATERцептом.
 10. Субъект с тяжелыми аллергическими или анафилактическими реакциями или повышенной чувствительностью к рекомбинантным белкам или вспомогательным веществам в исследуемых продуктах в анамнезе (см. луспATERцепт IB).

11. Субъект с явлением значимого кровотечения (определяемым как симптоматическое кровотечение в критической области или органе и/или кровотечение, вызывающее снижение Hgb на ≥ 2 г/дл или приводящее к переливанию ≥ 2 единиц эритроцитов) за последние 6 месяцев до включения в исследование.
12. Применение субъектом эритропоэтин-стимулирующих средств (ESA) за ≤ 56 дней до SC1D1.

6.1.5 Применение лечения и график

[00367] Субъекты продолжают получать федратиниб при том же уровне дозы, что и во время основного исследования. Кроме того, субъекты также получают луспатерцепт в день 1 каждого 21-дневного цикла лечения в течение по меньшей мере дня 168 после дня 1 цикла 1 даты дополнительного исследования (SC1D1), за исключением случаев, когда у субъекта наблюдается прогрессирование до AML, случаи неприемлемой токсичности, субъект отзывает согласие или удовлетворяет любым другим критериям прекращения лечения до оценки ответа в день 169. Продолжительность циклов лечения составляет 21 день.

(a) Введение федратиниба

[00368] Доза федратиниба составляет 400 мг/день перорально (4 x 100 мг капсул) для самостоятельного перорального приема один раз в день непрерывно в амбулаторных условиях, предпочтительно вместе с ужином, в одно и то же время каждый день. Однако федратиниб можно принимать независимо от приема пищи. В случае пропуска дозы следующую дозу принимают на следующий день в то же время суток, что и ранее, до пропуска дозы.

[00369] Для сведения к минимуму токсичности лекарственного средства для отдельных субъектов можно применять гибкий режим изменения дозы с возможными ежедневными дозами, составляющими 100 мг, 200 мг, 300 мг или 400 мг. Для целей введения циклы определяются как 4-недельные (28-дневные) периоды времени. Субъекты могут продолжать лечение федратинибом до возникновения неприемлемой токсичности, отсутствия терапевтического эффекта, прогрессирования заболевания или пока согласие не будет отозвано.

(b) Введение луспатерцепта

[00370] Луспатерцепт вводят в день 1 каждого 21-дневного цикла при начальной дозе 1,33 мг/кг. Дозы можно титровать, начиная с цикла 3, как описано в данном документе. Луспатерцепт вводят субъектам в виде подкожной инъекции. Перед каждым введением у

субъектов оценивают уровень Hgb, лейкоцитов, процентное содержание миелобластов в крови и артериальное давление.

[00371] Стартовая доза луспATERцепта с повышениями и снижениями дозы приведена в таблице 1.

Таблица 1. Уровень стартовой дозы луспATERцепта со снижениями дозы и титрованиями дозы

3 ^{-е} снижение дозы	2 ^{-ое} снижение дозы	1 ^{-ое} снижение дозы	Уровень стартовой дозы	1 ^{-ое} повышение титрованной дозы
0,6 мг/кг	0,8 мг/кг	1,0 мг/кг	1,33 мг/кг	1,75 мг/кг

(с) Титрование дозы луспATERцепта

[00372] Сразу после дня 1 цикла 3 дополнительного исследования и оцененных исследователем перед каждым последующим циклом лечения уровень дозы субъектов мог быть повышен с уровня стартовой дозы 1,33 мг/кг до максимум 1,75 мг/кг во время фазы лечения во время дополнительного исследования.

[00373] Если субъект прошел два из новейших предшествующих циклов лечения, оцененных при одинаковом уровне дозы, и если субъект не удовлетворял ни один из протокольных критериев откладывания и/или снижения дозы в 2 новейших предшествующих циклах лечения, то они могут удовлетворять требованиям в отношении титрования дозы. Уровень дозы может быть повышен на 1 уровень дозы, если соблюдается 1 или более из следующих критериев.

- У субъекта было ≥ 1 явления переливания RBC (для Hgb до переливания $\leq 9,5$ г/дл) в течение 2 последних предшествующих циклов лечения (~6 недель).
- Снижение Hgb на ≥ 1 г/дл наблюдается в период без переливания, составляющий примерно 6 недель, и этому снижению не предшествует переливание RBC (снижение Hgb происходит через ≥ 14 дней после последнего переливания RBC).
- Значение Hgb не превышает 1 г/дл по сравнению с исходным средним значением Hgb до трансфузии.

[00374] Уровень дозы следует титровать индивидуально для каждого субъекта.

6.1.6 Конечные точки

[00375] Первой целью является оценка безопасности и переносимости федратиниба, вводимого одновременно с луспATERцептом. При размере выборки 25 стандартная ошибка оценки частоты ответа и значений частоты нежелательных явлений будет составлять не

более чем 0,1. Для вторичной конечной точки ответа на анемию, связанной с модифицированным 8-недельным улучшением гематологических показателей – эритроидным ответом (HI-E), предполагаемая частота ответа составляет по меньшей мере 50%, исходя из ожидаемой скорости 12-недельного среднего повышения до $\geq 1,5$ г/дл уровня гемоглобина или снижения переливания RBC на $\geq 50\%$ (по меньшей мере 4 единицы) в течение любого 12-недельного периода времени.

[00376] Первичные и вторичные конечные точки этого дополнительного исследования представлены в таблице 2 ниже. Любые данные, собранные во время дополнительного исследования, могут использоваться для основного анализа исследования, включая без ограничения осуществление контроля объема селезенки, размера селезенки, определенного с помощью пальпации, MFSAF v4.0 (форма оценки симптомов миелофиброза) и тиамина (и Краткая шкала оценки психического статуса [MMSE]).

Таблица 2. Конечные точки исследования

Конечная точка	Название	Описание	Временные рамки оценки
Первичные	Безопасность и переносимость луспатерцепта при введении одновременно с федратинибом	Частота и тяжесть всех степеней АЕ и АЕ степеней 3-4 согласно NCI CTCAE	От включения в исследование (SC1D1) до 42 дней после последней дозы луспатерцепта или 30 дней после последней дозы федратиниба (в зависимости от того, что наступает позже); для АЕ, связанных с федратинибом или луспатерцептом, в любое время до последнего исследовательского визита
Вторичные	Ответ на анемию, связанный с модифицированным улучшением гематологических	Повышение уровня Hgb на $\geq 1,5$ г/дл или уменьшение количества единиц переливания RBC на абсолютное число по	Любой последующий "учетный" 56-дневный период, начиная с SC1D1 и включая неделю 24 дополнительного исследования (день 169)

Конечная точка	Название	Описание	Временные рамки оценки
	показателей эритроидный ответ (HI-E) (Группы А и В)	– меньшей мере 4 переливания RBC/56 дней по сравнению с исходным уровнем (8 недель).	Также от SC1D1 до EOT
	Ответ на анемию, связанный со снижением трансфузионной нагрузки (группа А)	Доля субъектов, зависимых от переливания RBC, которые снижают свою трансфузионную нагрузку на $\geq 50\%$ и на ≥ 4 единицы/12 недель от исходного уровня в течение любого последующего 12-недельного периода времени	Начиная с SC1D1 и включая неделю 24 дополнительного исследования (день 169) Также от SC1D1 до EOT
	Ответ на анемию, связанный со средним повышением уровня гемоглобина (Группа В)	Доля субъектов, достигших среднего повышения уровня гемоглобина $\geq 1,5$ г/дл от исходного уровня в течение любого последующего 84-дневного периода без переливания RBC	Любой последующий "учетный" 84-дневный период, начиная с SC1D1 и включая неделю 24 дополнительного исследования (день 169) Также от SC1D1 до EOT
	Ответ на анемию, связанный с независимостью от переливания RBC (Группа А и В)	Доля субъектов, которым перестают переливать RBC в течение любого последующего 84-дневного периода времени	Любой последующий "учетный" 84-дневный период, начиная с SC1D1 и включая неделю 24 дополнительного исследования (день 169) Также от SC1D1 до EOT

Конечная точка	Название	Описание	Временные рамки оценки
	Продолжительность ответа на анемию	Максимальная продолжительность ответа на анемию в каждой из конечных точек и групп	От SC1D1 до EOT
	Среднее изменение уровня эритропоэтина в сыворотке крови от исходного уровня	Изменение уровня эритропоэтина в сыворотке крови	От SC1D1 до EOT, включая неделю 24 (день 169) От SC1D1 до EOT
	Среднее изменение уровня ферритина в сыворотке крови от исходного уровня	Изменение уровня ферритина в сыворотке крови	От SC1D1 до EOT, включая неделю 24 (день 169) От SC1D1 до EOT

6.1.7 Переливания RBC

[00377] Методы осуществления на практике переливаний эритроцитов на основе уровней Hgb и симптомов не должны изменяться для отдельного субъекта в течение скринингового периода и фазы лечения.

[00378] Для любых переливаний RBC, полученных во время исследования (либо в исследовательском центре, либо в сторонней организации), следует получить значение Hgb непосредственно перед переливанием вместе с несколькими другими параметрами (т. е. числом единиц переливания, объемом переливания, датой переливания).

[00379] У каждого субъекта имеется "пороговое значение уровня гемоглобина перед переливанием", предусматривающее потребность в переливании во время исследования, которое определяется на основе истории переливаний. Исходное пороговое значение уровня гемоглобина до переливания будет средним значением всех задокументированных значений гемоглобина до переливания в течение 12 недель до дня 1 цикла 1 дополнительного исследования. Во время лечения если уровень гемоглобина до переливания повышен на ≥ 1 г/дл (во время следующего ожидаемого явления переливания) по сравнению с пороговым значением уровня гемоглобина до переливания для данного

субъекта, то переливание следует отложить на минимум 7 дней и/или число переливаемых единиц должно быть уменьшено на 1 или больше единиц RBC.

[00380] Для цели данного исследования переливания RBC или цельной крови считаются эквивалентными.

7. ОПИСАНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Таблица 3. Информация о последовательности

SEQ ID NO.	ОПИСАНИЕ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ
1.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB с 6 удаленными N-концевыми аминокислотами домена EC и удаленными 4 C- концевыми аминокислотами домена EC (аминокислоты 25-130 из SEQ ID NO: 14) и с мутацией L79D	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHC YASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVAT EENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEP P
2.	Последовательность белка-предшественника человеческого ActRIIB (A64)	MTAPWVALALLWGSLWPGSGRGEAETRECIYYNA NWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWANSSG TIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCC CEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTLLTVL AYSLLPIGGLSLIVLLAFWMYRHRKPPYGHVDIHED PGPPPPSPLVGLKPLQLLEIKARGRFGCVWKAQLM NDFVAVKIFPLQDKQSWQSEREIFSTPGMKHENLLQ FIAAEKRGSNLEVELWLITAFHDKGSLTDYLGNIIT WNELCHVAETMSRGLSYLHEDVPWCRGEGHKPSI AHRDFKSKNVLLKSDLTAVLADFGLAVRFEPGKPP GDTHGQVGTRRYMAPEVLEGAINFQRDAFLRIDMY AMGLVLWELVSRCKAADGPVDEYMLPFEEEIGQHP SLEELQE VVVHKKMRPTIKDHWLKHPLAQLCVTI EECWDHDAEARLSAGCVEERVSLIRRSVNGTTSDC LVSLVTSVTNVDLPPKESSI

SEQ ID NO.	ОПИСАНИЕ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ
3.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB (аминокислоты 19-134 из SEQ ID NO:2)	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQ DKRLHCYASWANSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDR QECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGP EVTYEPPTAPT
4.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB с 15 удаленными C- концевыми аминокислотами (аминокислоты 19-119 из SEQ ID NO:2)	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQ DKRLHCYASWANSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDR QECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEA
5.	Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая белок- предшественник человеческого ActRIIB (A64)	ATGACGGCGCCCTGGGTGGCCCTCGCCCTCCTCT GGGGATCGCTGTGGCCCGGCTCTGGGCGTGGGGA GGCTGAGACACGGGAGTGCATCTACTACAACGCC AACTGGGAGCTGGAGCGCACCAACCAGAGCGGC CTGGAGCGCTGCGAAGGCGAGCAGGACAAGCGG CTGCACTGCTACGCCTCCTGGGCCAACAGCTCTG GCACCATCGAGCTCGTGAAGAAGGGCTGCTGGCT AGATGACTTCAACTGCTACGATAGGCAGGAGTGT GTGGCCACTGAGGAGAACCCCCAGGTGTACTTCT GCTGCTGTGAAGGCAACTTCTGCAACGAGCGCTT CACTCATTTGCCAGAGGCTGGGGGGCCCGGAAGTC ACGTACGAGCCACCCCCGACAGCCCCCACCCTGC TCACGGTGCTGGCCTACTCACTGCTGCCCATCGG

SEQ ID NO.	ОПИСАНИЕ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ
		GGGCCTTTCCTCATCGTCCTGCTGGCCTTTTGGA TGTACCGGCATCGCAAGCCCCCTACGGTCATGT GGACATCCATGAGGACCCTGGGCCTCCACCACCA TCCCCTCTGGTGGGCCTGAAGCCACTGCAGCTGC TGGAGATCAAGGCTCGGGGGCGCTTTGGCTGTGT CTGGAAGGCCCAGCTCATGAATGACTTTGTAGCT GTCAAGATCTTCCCCTCCAGGACAAGCAGTCGT GGCAGAGTGAACGGGAGATCTTCAGCACACCTG GCATGAAGCACGAGAACCTGCTACAGTTCATTGC TGCCGAGAAGCGAGGCTCCAACCTCGAAGTAGA GCTGTGGCTCATCACGGCCTTCCATGACAAGGGC TCCCTCACGGATTACCTCAAGGGGAACATCATCA CATGGAACGAACGTGTGTCATGTAGCAGAGACGAT GTCACGAGGCCTCTCATACCTGCATGAGGATGTG CCCTGGTGCCGTGGCGAGGGCCACAAGCCGTCTA TTGCCCACAGGGACTTTAAAAGTAAGAATGTATT GCTGAAGAGCGACCTCACAGCCGTGCTGGCTGAC TTTGGCTTGGCTGTTCGATTTGAGCCAGGGAAAC CTCCAGGGGACACCCACGGACAGGTAGGCACGA GACGGTACATGGCTCCTGAGGTGCTCGAGGGAGC CATCAACTTCCAGAGAGATGCCTTCCCTGCGCATT GACATGTATGCCATGGGGTTGGTGCTGTGGGAGC TTGTGTCTCGCTGCAAGGCTGCAGACGGACCCGT GGATGAGTACATGCTGCCCTTTGAGGAAGAGATT GGCCAGCACCCCTTCGTTGGAGGAGCTGCAGGAGG TGGTGGTGCACAAGAAGATGAGGCCACCATTA AGATCACTGGTTGAAACACCCGGGCCTGGCCCAG CTTTGTGTGACCATCGAGGAGTGCTGGGACCATG ATGCAGAGGCTCGCTTGTCCGCGGGCTGTGTGGA GGAGCGGGTGTCCCTGATTTCGGAGGTTCGGTCAAC GGCACTACCTCGGACTGTCTCGTTTCCCTGGTGAC

SEQ ID NO.	ОПИСАНИЕ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ
		CTCTGTCACCAATGTGGACCTGCCCCCTAAAGAG TCAAGCATCTAA
6.	Слитый белок, содержащий растворимый внеклеточный домен ActRIIB (A64; SEQ ID NO:3), слитый с Fc-доменом	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQ DKRLHCYASWANSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDR QECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGP EVTYEPPTAPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPVPPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
7.	Слитый белок, содержащий растворимый внеклеточный домен ActRIIB (A64) с 15 удаленными С-концевыми аминокислотами (SEQ ID NO:4), слитый с Fc-доменом	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQ DKRLHCYASWANSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDR QECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGG THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPVPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHN HYTQKSLSLSPGK
8.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB с 6 удаленными N-концевыми аминокислотами домена ЕС и 5 удаленными С-концевыми	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHC YASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVAT EENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGP EVTYEP

SEQ ID NO.	ОПИСАНИЕ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ
	аминокислотами домена EC (аминокислоты 25-129 из SEQ ID NO: 14) и с мутацией L79D	
9.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB с 6 удаленными N-концевыми аминокислотами домена EC и 3 удаленными C-концевыми аминокислотами домена EC (аминокислоты 25-131 из SEQ ID NO: 14) и с мутацией L79D	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHC YASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVAT EENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPP PT
10.	Непроцессированный слитый белок ActRIIB-Fc с 6 удаленными N-концевыми аминокислотами домена EC и 3 удаленными C-концевыми аминокислотами домена EC (аминокислоты 25-131 из SEQ ID NO:14), и с мутацией L79D, и с лидерной последовательностью TPA	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPGAAETRECIYYN ANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSS GTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVYF CCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPPTGGGTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHY TQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.	ОПИСАНИЕ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ
11.	Процессированный слитый белок ActRIIB-Fc с 6 удаленными N- концевыми аминокислотами домена EC и 3 удаленными C- концевыми аминокислотами домена EC (аминокислоты 25-131 из SEQ ID NO: 14) и с мутацией L79D (луспатерцепт)	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHC YASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVAT EENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVITYEPP PTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNYHTQKSLSPGK
12.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB (аминокислоты 20-134 из SEQ ID NO:2)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQD KRLHCYASWANSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQ ECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPE VTYEPPTAPT
13.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB с 15 удаленными C- концевыми аминокислотами (аминокислоты 20-119 из SEQ ID NO:2)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQD KRLHCYASWANSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQ ECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEA

SEQ ID NO.	ОПИСАНИЕ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ
14.	Последовательность белка-предшественника человеческого ActRIIB (R64)	MTAPWVALALLWGSLWPGSGRGEAETRECIYYNA NWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSG TIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCC CEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTLLTVL AYSLLPIGGLSLIVLLAFWMYRHRKPPYGHVDIHED PGPPPSPLVGLKPLQLLEIKARGRFGCVWKAQLM NDFVAVKIFPLQDKQSWQSEREIFSTPGMKHENLLQ FIAAEKRGSNLEVELWLITAFHDKGSLTDYLGNIIT WNELCHVAETMSRGLSYLHEDVPWCRGEGHKPSI AHRDFKSKNVLLKSDLTAVLADFGLAVRFEPGKPP GDTHGQVGTRRYMAPEVLEGAINFQRDAFLRIDMY AMGLVLWELVSRCKAADGPVDEYMLPFEEEIGQHP SLEELQEVVVHKKMRPTIKDHWLKHPLAQLCVTI EECWDHDAEARLSAGCVEERVSLIRRSVNGTTSDC LVSLVTSVTNVDLPPKESSI
15.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB (аминокислоты 19-134 из SEQ ID NO:14)	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQ DKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDR QECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGP EVTYEPPTAPT
16.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB с 15 удаленными C-концевыми аминокислотами	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQ DKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDR QECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEA

SEQ ID NO.	ОПИСАНИЕ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ
	(аминокислоты 19-119 из SEQ ID NO:14)	
17.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB (аминокислоты 20-134 из SEQ ID NO:14)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQD KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQ ECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPE VTYEPPTAPT
18.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB с 15 удаленными C- концевыми аминокислотами (аминокислоты 20-119 из SEQ ID NO:14)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQD KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQ ECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEA
19.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB с 6 удаленными N-концевыми аминокислотами домена EC и 3 удаленными C- концевыми аминокислотами домена	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHC YASWANSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVAT EENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPT

SEQ ID NO.	ОПИСАНИЕ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ
	ЕС (аминокислоты 25-131 из SEQ ID NO: 2) и с мутацией L79D	
20.	Непроцессированный слитый белок ActRIIB-Fc с 6 удаленными N-концевыми аминокислотами домена ЕС и 3 удаленными C-концевыми аминокислотами домена ЕС (аминокислоты 25-131 из SEQ ID NO:2), и с мутацией L79D, и с лидерной последовательностью ТРА	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPGAAETRECIYYN ANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWANSS GTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVYF CCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTGGGTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
21.	Процессированный слитый белок ActRIIB-Fc с 6 удаленными N-концевыми аминокислотами домена ЕС и 3 удаленными C-концевыми аминокислотами домена ЕС (аминокислоты 25-131 из SEQ ID NO: 2) и с мутацией L79D	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHC YASWANSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVAT EENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEP PTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
22.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQD KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQ ECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPE VTYEPPTAPT

SEQ ID NO.	ОПИСАНИЕ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ
	человеческого ActRIIB (аминокислоты 20-134 из SEQ ID NO:14) с мутацией L79D	
23.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB (аминокислоты 20-134 из SEQ ID NO:2) с мутацией L79D	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQD KRLHCYASWANSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQ ECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPE VTYEPPTAPT
24.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB (аминокислоты 20-134 из SEQ ID NO: 14) с мутацией L79D, слитая с Fc- доменом с линкером GGG	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQD KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQ ECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPE VTYEPPTAPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
25.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB (аминокислоты 20-134 из SEQ ID NO:2) с мутацией	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQD KRLHCYASWANSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQ ECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPE VTYEPPTAPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG

SEQ ID NO.	ОПИСАНИЕ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ
	L79D, слитая с Fc-доменом	QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
26.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB (аминокислоты 20-134 из SEQ ID NO: 14) с мутацией L79D, слитая с Fc-доменом и лидерной последовательностью TPA	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPGASGRGEAETRE CIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYAS WRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEEN PQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPPTA PTGGGTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
27.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB (аминокислоты 20-134 из SEQ ID NO: 2) с мутацией L79D, слитая с Fc-доменом и лидерной последовательностью TPA	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPGASGRGEAETRE CIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYAS WANSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEEN PQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPPTA PTGGGTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
28.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB, содержащая вариантную C-концевую	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQD KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQ ECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPE GPWASTTIPSGGPEATAAAGDQGGSGALWLCLEGPA HE

SEQ ID NO.	ОПИСАНИЕ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ
	последовательность (раскрытую в WO 2007/053775)	
29.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB, содержащая вариантную С-концевую последовательность (раскрытую в WO 2007/053775), имеющую мутацию L79D	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQD KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQ ECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPE GPWASTTIPSGGPEATAAAGDQGSGALWLCLEGPA HE
30.	Растворимая (внеклеточная) процессированная полипептидная последовательность человеческого ActRIIB, содержащая вариантную С-концевую последовательность (раскрытую в WO 2007/053775), имеющую мутацию L79D, слитую с Fc-доменом с линкером TGGG	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQD KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQ ECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPE GPWASTTIPSGGPEATAAAGDQGSGALWLCLEGPA HETGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
31.	Последовательность нуклеиновой кислоты,	ATGGATGCAATGAAGAGAGGGGCTCTGCTGTGTGC TGCTGCTGTGTGGAGCAGTCTTCGTTTCGCCCCGGC GCCGCCGAAACCCGCGAATGTATTTATTACAATG

SEQ ID NO.	ОПИСАНИЕ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ
	кодирующая SEQ ID NO:10	СТААТТGGGAACTCGAACGGACGAACCAATCCGG GCTCGAACGGTGTGAGGGGGAACAGGATAAACG CCTCCATTGCTATGCGTCGTGGAGGAACTCCTCC GGGACGATTGAACTGGTCAAGAAAGGGTGCTGG GACGACGATTTCAATTGTTATGACCGCCAGGAAT GTGTCGCGACCGAAGAGAATCCGCAGGTCTATTT CTGTTGTTGCGAGGGGAATTTCTGTAATGAACGG TTTACCCACCTCCCCGAAGCCGGCGGGCCCGAGG TGACCTATGAACCCCCGCCACCGGTGGTGGAAC TCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTC CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAA AACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCAC GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
32.	Слитый белок, содержащий растворимый внеклеточный домен	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQ DKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDR QECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGP

SEQ ID NO.	ОПИСАНИЕ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ																														
	ActRIIB (R64; SEQ ID NO:15), слитый с Fc-доменом	EVTYEPPPTAPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPVPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK																														
33.	Слитый белок, содержащий растворимый внеклеточный домен ActRIIB (R64) с 15 удаленными С-концевыми аминокислотами (SEQ ID NO:16), слитый с Fc-доменом	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQ DKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDR QECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGG THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPVPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK																														
34.	Последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует SEQ ID NO: 11 и тканевый активатор плазминогена (последовательность сигнального пептида ТРА) (последовательность сигнального пептида ТРА подчеркнута и показана жирным шрифтом).	<table><tr><td>ATGGATGCAATGAAGAGA</td><td>GGGCTCTGCTGTGTGCTG</td></tr><tr><td>CTGCTGTGTGGAGCAGTC</td><td>TTCGTTTCGCCCCGGCGCC</td></tr><tr><td>GCCGAAACCCGCGAATGT</td><td>ATTTATTACAATGCTAAT</td></tr><tr><td>TGGGAACCTCGAACGGACG</td><td>AACCAATCCGGGCTCGAA</td></tr><tr><td>CGGTGTGAGGGGGAACAG</td><td>GATAAACGCCTCCATTGC</td></tr><tr><td>TATGCGTCGTGGAGGAAC</td><td>TCCTCCGGGACGATTGAA</td></tr><tr><td>CTGGTCAAGAAAGGGTGC</td><td>TGGGACGACGATTTCAAT</td></tr><tr><td>TGTTATGACCGCCAGGAA</td><td>TGTGTCGCGACCGAAGAG</td></tr><tr><td>AATCCGCAGGTCTATTTC</td><td>TGTTGTTGCGAGGGGAAT</td></tr><tr><td>TTCTGTAATGAACGGTTT</td><td>ACCCACCTCCCCGAAGCC</td></tr><tr><td>GGCGGGCCCGAGGTGACC</td><td>TATGAACCCCCGCCCACC</td></tr><tr><td>GGTGGTGGAACCTCACACA</td><td>TGCCCACCGTGCCCAGCA</td></tr><tr><td>CCTGAACTCCTGGGGGGA</td><td>CCGTCACTCTCCTCTTC</td></tr><tr><td>CCCCAAAACCCAAGGAC</td><td>ACCCTCATGATCTCCCGG</td></tr><tr><td>ACCCCTGAGGTCACATGC</td><td>GTGGTGGTGGACGTGAGC</td></tr></table>	ATGGATGCAATGAAGAGA	GGGCTCTGCTGTGTGCTG	CTGCTGTGTGGAGCAGTC	TTCGTTTCGCCCCGGCGCC	GCCGAAACCCGCGAATGT	ATTTATTACAATGCTAAT	TGGGAACCTCGAACGGACG	AACCAATCCGGGCTCGAA	CGGTGTGAGGGGGAACAG	GATAAACGCCTCCATTGC	TATGCGTCGTGGAGGAAC	TCCTCCGGGACGATTGAA	CTGGTCAAGAAAGGGTGC	TGGGACGACGATTTCAAT	TGTTATGACCGCCAGGAA	TGTGTCGCGACCGAAGAG	AATCCGCAGGTCTATTTC	TGTTGTTGCGAGGGGAAT	TTCTGTAATGAACGGTTT	ACCCACCTCCCCGAAGCC	GGCGGGCCCGAGGTGACC	TATGAACCCCCGCCCACC	GGTGGTGGAACCTCACACA	TGCCCACCGTGCCCAGCA	CCTGAACTCCTGGGGGGA	CCGTCACTCTCCTCTTC	CCCCAAAACCCAAGGAC	ACCCTCATGATCTCCCGG	ACCCCTGAGGTCACATGC	GTGGTGGTGGACGTGAGC
ATGGATGCAATGAAGAGA	GGGCTCTGCTGTGTGCTG																															
CTGCTGTGTGGAGCAGTC	TTCGTTTCGCCCCGGCGCC																															
GCCGAAACCCGCGAATGT	ATTTATTACAATGCTAAT																															
TGGGAACCTCGAACGGACG	AACCAATCCGGGCTCGAA																															
CGGTGTGAGGGGGAACAG	GATAAACGCCTCCATTGC																															
TATGCGTCGTGGAGGAAC	TCCTCCGGGACGATTGAA																															
CTGGTCAAGAAAGGGTGC	TGGGACGACGATTTCAAT																															
TGTTATGACCGCCAGGAA	TGTGTCGCGACCGAAGAG																															
AATCCGCAGGTCTATTTC	TGTTGTTGCGAGGGGAAT																															
TTCTGTAATGAACGGTTT	ACCCACCTCCCCGAAGCC																															
GGCGGGCCCGAGGTGACC	TATGAACCCCCGCCCACC																															
GGTGGTGGAACCTCACACA	TGCCCACCGTGCCCAGCA																															
CCTGAACTCCTGGGGGGA	CCGTCACTCTCCTCTTC																															
CCCCAAAACCCAAGGAC	ACCCTCATGATCTCCCGG																															
ACCCCTGAGGTCACATGC	GTGGTGGTGGACGTGAGC																															

SEQ ID NO.	ОПИСАНИЕ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ
		CACGAAGACCCTGAGGTC AAGTTCAACTGGTACGTG GACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCG CGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTG CACCAGGACTGGCTGAAT GGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTCTCCAACAAAGCC CTCCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTG CCCCCATCCCGGGAGGAG ATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTATCCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCG GAGAACAAC TACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTC CTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCAT GAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCTCCGGGTAAA TGA

8. ЭКВИВАЛЕНТЫ

[00381] Хотя настоящее изобретение подробно описано со ссылкой на его конкретные варианты осуществления, следует понимать, что в объем настоящего изобретения входят варианты, которые являются функционально эквивалентными. Действительно, различные модификации настоящего изобретения в дополнение к тем, которые показаны и описаны в данном документе, станут очевидными для специалистов в данной области из приведенного выше описания и прилагаемых графических материалов. Предполагается, что такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Специалисты в данной области узнают или смогут установить с применением не более чем обычных экспериментов многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данном документе. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

[00382] Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящее описание посредством ссылки в той же степени, как если

бы было конкретно и отдельно указано, что каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:
введение субъекту лиганда-ловушки рецептора активина типа IIB (ActRIIB) и
введение субъекту федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли и/или гидрата.
2. Способ лечения анемии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:
(a) проведение первого измерения уровня гемоглобина (Hgb) у субъекта;
(b) введение субъекту начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB;
(c) введение субъекту федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли и/или гидрата;
(d) проведение второго измерения уровня гемоглобина (Hgb) у субъекта в конце первого периода времени после введения начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB и
(e) введение субъекту последующей дозы лиганда-ловушки ActRIIB на основе второго измерения уровня гемоглобина (Hgb) по сравнению с первым измерением уровня гемоглобина (Hgb) или на основе количества переливаний эритроцитов, которые субъект получил в течение первого периода времени.
3. Способ по п. 1 или п. 2, где лиганд-ловушку ActRIIB и федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят одновременно.
4. Способ по любому из пп. 1-3, где совместное введение лиганда-ловушки ActRIIB и федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата является фармацевтически эффективным для лечения анемии.
5. Способ по любому из пп. 1-4, где субъект является субъектом, у которого диагностирован миелофиброз.
6. Способ по п. 5, где миелофиброз представляет собой миелофиброз, ассоциированный с миелопролиферативными новообразованиями (MPN).
7. Способ по п. 5, где миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз промежуточной или высокой степени риска (PMF), миелофиброз после истинной полицитемии (MF после PV) или миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET).

8. Способ по п. 7, где миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз промежуточной или высокой степени риска (PMF).

9. Способ по п. 7, где миелофиброз представляет собой миелофиброз промежуточной или высокой степени риска после истинной полицитемии (MF после PV).

10. Способ по п. 7, где миелофиброз представляет собой миелофиброз промежуточной или высокой степени риска после эссенциальной тромбоцитемии (MF после ET).

11. Способ по любому из пп. 1-10, где субъектом является человек.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где анемия ассоциирована с миелофиброзом, ассоциированным с миелопролиферативными новообразованиями (MPN).

13. Способ по любому из пп. 1-11, где субъект является зависимым или не является зависимым от переливания эритроцитов (RBC).

14. Способ по любому из пп. 1-13, где субъект является зависимым от переливания RBC.

15. Способ по п. 14, где субъект получал 4-12 единиц RBC при переливании RBC в течение 84 дней до введения лиганда-ловушки ActRIIB.

16. Способ по п. 14, где субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 11,5 г/дл без переливания эритроцитов (RBC).

17. Способ по любому из пп. 1-13, где субъект не является зависимым от переливания крови.

18. Способ по п. 17, где субъект получал менее чем 4 единицы эритроцитов (RBC) при переливании RBC в течение 84 дней до введения лиганда-ловушки ActRIIB.

19. Способ по п. 17, где субъект характеризуется уровнем гемоглобина (Hgb) менее чем 9,5 г/дл.

20. Способ по любому из пп. 1-19, где субъект получал лечение с помощью федратиниба в течение по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 24 недель, по меньшей мере 32 недель или по меньшей мере 40 недель до введения

начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB и одновременного введения федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где субъект ранее получал лечение с помощью руксолитиниба.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят ежедневно.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят перорально.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где федратиниб или его фармацевтически приемлемые соль или гидрат вводят в дозе 400 мг/день.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где лиганд-ловушку ActRIIB вводят один раз в начале каждого цикла лечения, при этом каждый цикл составляет 21 день.

26. Способ по любому из пп. 1-25, где лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 циклов.

27. Способ по любому из пп. 1-26, где лиганд-ловушку ActRIIB вводят субъекту подкожно.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где фармацевтически эффективное количество вводимого лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 1 мг/кг, 1,33 мг/кг или 1,75 мг/кг.

29. Способ по п. 28, где фармацевтически эффективное количество вводимого лиганда-ловушки ActRIIB составляет 1,33 мг/кг.

30. Способ по любому из пп. 2-27, где первое измерение уровня гемоглобина (Hgb) проводят до введения начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB.

31. Способ по любому из пп. 2-27, где первое измерение уровня гемоглобина (Hgb) проводят параллельно с введением начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB или проводят через приблизительно 3 недели, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 неделю или 24 недели после введения начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB.

32. Способ по любому из пп. 2-31, где второе измерение уровня гемоглобина (Hgb) проводят через приблизительно 3 недели, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 15 недель, 18 недель, 21 неделю, 24 недели, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или 12 месяцев после введения субъекту начальной дозы лиганда-ловушки ActRIIB.

33. Способ по любому из пп. 2-32, где первый период времени составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель или 8 недель.

34. Способ по любому из пп. 33, где первый период времени составляет 6 недель.

35. Способ по любому из пп. 2-34, где начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 1,33 мг/кг.

36. Способ по любому из пп. 2-35, где последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 0,6 мг/кг, 0,8 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,33 мг/кг или 1,75 мг/кг.

37. Способ по любому из пп. 2-35, где последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB составляет 1,33 мг/кг.

38. Способ по любому из пп. 2-35, где в случае если результат второго измерения уровня Hgb на 2 г/дл или больше превышает результат первого измерения уровня Hgb, последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB ниже, чем начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB.

39. Способ по любому из пп. 2-35, где в случае если субъекту было выполнено одно или несколько переливаний RBC во время первого периода времени, или результат второго измерения уровня Hgb выше на значение, составляющее от 0 до приблизительно 1 г/дл, чем результат первого измерения уровня Hgb, или результат первого измерения уровня Hgb снижается на 1 г/дл или больше в период времени без переливания крови, составляющий примерно 6 недель, последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB выше, чем начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB.

40. Способ по любому из пп. 2-35, где последующая доза лиганда-ловушки ActRIIB является такой же, как и начальная доза лиганда-ловушки ActRIIB.

41. Способ по любому из пп. 1-40, дополнительно включающий:

оценку гематологического, печеночного, негематологического или желудочно-кишечного явления у субъекта как степень 1, 2, 3, 4 или 5 в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений (СТСАЕ) Национального института рака (NCI) и введение последующей дозы федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата.

42. Способ по п. 41, где последующая доза федратиниба или его фармацевтически приемлемых соли или гидрата составляет 300 мг/день, 200 мг/день или 100 мг/день.

43. Способ по любому из пп. 1-42, где лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой гуманизированный слитый белок, состоящий из внеклеточного домена ActRIIB и Fc-домена IgG1 человека.

44. Способ по любому из пп. 1-42, где лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой слитый белок, содержащий внеклеточный домен ActRIIB и Fc-домен IgG1 человека.

45. Способ по любому из пп. 1-42, где лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из

- (a) последовательности, на 90% идентичной SEQ ID NO:3;
- (b) последовательности, на 95% идентичной SEQ ID NO:3;
- (c) последовательности, на 98% идентичной SEQ ID NO:3;
- (d) последовательности SEQ ID NO:4;
- (e) последовательности, на 90% идентичной SEQ ID NO:6;
- (f) последовательности, на 95% идентичной SEQ ID NO:6;
- (g) последовательности, на 98% идентичной SEQ ID NO:6;
- (h) последовательности SEQ ID NO:7;
- (i) последовательности, на 90% идентичной SEQ ID NO:7;
- (j) последовательности, на 95% идентичной SEQ ID NO:7;
- (k) последовательности, на 98% идентичной SEQ ID NO:7;
- (l) последовательности SEQ ID NO:8;
- (m) последовательности, на 90% идентичной SEQ ID NO:11;
- (n) последовательности, на 95% идентичной SEQ ID NO:11;
- (o) последовательности, на 98% идентичной SEQ ID NO:11, и

(р) последовательности SEQ ID NO:11.

46. Способ по любому из пп. 1-42, где лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из

- (a) последовательности, на 90% идентичной SEQ ID NO:11;
- (b) последовательности, на 95% идентичной SEQ ID NO:11;
- (c) последовательности, на 98% идентичной SEQ ID NO:11, и
- (d) последовательности SEQ ID NO:11.

47. Способ по любому из пп. 1-42, где лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11.

48. Способ по любому из пп. 1-42, где лиганд-ловушка ActRIIB представляет собой полипептид, кодируемый нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:34 или вырожденной версией SEQ ID NO:34.

49. Способ по любому из пп. 1-47, где посредством способа повышают уровень гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 0,5 г/дл, по меньшей мере 1,0 г/дл, по меньшей мере 1,5 г/дл, по меньшей мере 2,0 г/дл или по меньшей мере 2,5 г/дл.

50. Способ по п. 49, где посредством способа повышают уровень гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 1,5 г/дл.

51. Способ по любому из пп. 1-47, где посредством способа уменьшают на по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10 единиц количество переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 56 дней.

52. Способ по п. 51, где посредством способа уменьшают на по меньшей мере 4 единицы количество переливаний RBC, полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 56 дней.

53. Способ по любому из пп. 1-47, где посредством способа уменьшают на по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10

единиц количество переливаний эритроцитов (RBC), полученных субъектом в течение периода времени, составляющего 84 дня.

54. Способ по любому из пп. 1-47, где посредством способа повышают уровень гемоглобина (Hgb) у субъекта на по меньшей мере 1,5 г/дл в течение последующего 84-дневного периода времени.

55. Способ по любому из пп. 1-47, где субъекту перестают переливать эритроциты (RBC) в течение последующего периода времени, составляющего 84 дня.

56. Способ по любому из пп. 1-55, где посредством способа повышают уровни гемоглобина (HGB) у субъекта до уровней, равных уровням HGB у субъекта до указанного лечения или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7 %, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 200% или 500% превышающих эти уровни.

57. Способ по любому из пп. 1-56, где посредством способа повышают уровни гематокрита (HCT) у субъекта до уровней, равных уровням HCT у субъекта до указанного лечения или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7 %, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 200% или 500% превышающих эти уровни.

58. Способ по любому из пп. 1-57, где посредством способа снижают уровни среднего корпускулярного объема (MCV) у субъекта до уровней, равных уровням MCV у субъекта до указанного лечения или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% или 100% более низких, чем эти уровни.

59. Способ по любому из пп. 1-58, где посредством способа повышают уровни концентрации клеточного гемоглобина (CHC) у субъекта до уровней, равных уровням CHC у субъекта до указанного лечения или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 200% или 500% превышающих эти уровни.

60. Способ по любому из пп. 1-59, где посредством способа понижают уровни распределения эритроцитов по объему (RDW) у субъекта до уровней, равных уровням RDW у субъекта до указанного лечения или на приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% или 100% более низких, чем эти уровни.

61. Способ по любому из пп. 1-60, где уровни ретикулоцитов у субъекта остаются в диапазоне, соответствующем уровням ретикулоцитов у субъекта до указанного лечения или уровням, на приблизительно 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15% или 20% выше или ниже этих уровней.

62. Способ по любому из пп. 1-61, где уровни ретикулоцитов у субъекта остаются в диапазоне, соответствующем уровням ретикулоцитов в эталонной популяции или уровням, на приблизительно 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15% или 20% выше или ниже этих уровней.

63. Способ по любому из пп. 1-62, где уровни лейкоцитов у субъекта остаются в диапазоне, соответствующем уровням лейкоцитов у субъекта до указанного лечения или уровням, на приблизительно 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5 %, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15% или 20% выше или ниже этих уровней.



ФИГ. 1