(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118201622 A
(43)申请公布日 2024.06.14

(21)申请号 202280073476.0

(22)申请日 2022.09.21

(30)优先权数据
63/246,547 2021.09.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.04.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/076757 2022.09.21

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/049731 EN 2023.03.30

(71)申请人 大塚制药株式会社
地址 日本东京

(72)发明人 H·科尔 M·阿撒巴 Y·郝

(74)专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713
专利代理师 王建秀 刘小立

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

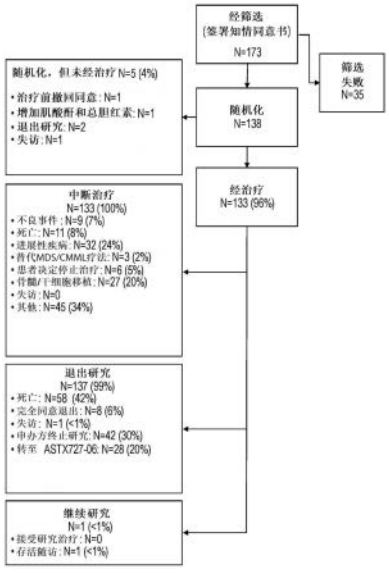
权利要求书8页 说明书32页 附图5页

(54)发明名称

用地西他滨和西达尼苷治疗骨髓增生异常综合征的方法

(57)摘要

本文提供了治疗有相应需要的受试者的骨髓增生异常综合征(MDS)的方法。本文还提供了治疗有相应需要的受试者的较低风险MDS和慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)的方法。本文还提供了治疗有相应需要的具有TP53突变的受试者的较低风险MDS和慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)的方法。此类方法包括向受试者施用有效量的西达尼苷和有效量的地西他滨,从而治疗骨髓增生异常综合征。相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的存活,此类方法可将受试者的存活(例如,总体中值存活)增加至约130%至约400%。



CN 118201622 A

1.一种治疗有相应需要的受试者的骨髓增生异常综合征(MDS)的方法,其包括

向所述受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而治疗所述MDS,

其中分别相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的存活或无白血病存活,施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者的存活和/或无白血病存活增加至约130%至约400%。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述受试者为至少75岁。

3.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨各自作为固体口服剂型被施用。

4.根据权利要求3所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨以组合固体口服剂型一起被施用。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨在28天周期的第1-5天被施用。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨以多于一个28天周期被施用。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨存在于固体口服剂型中,所述固体口服剂型包含100mg西达尿苷、35mg地西他滨和至少一种药学上可接受的赋形剂。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨为所述受试者提供至少约28、30、32或34个月的存活和/或无白血病存活。

9.一种治疗有相应需要的受试者的MDS的方法,其包括

向所述受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而治疗所述MDS,

其中向所述受试者施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨为所述受试者提供至少约28、30、32或34个月的存活和/或无白血病存活。

10.根据权利要求9所述的方法,其中所述受试者为至少75岁。

11.根据权利要求9或10所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨各自作为固体口服剂型被施用。

12.根据权利要求11所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨以组合固体口服剂型一起被施用。

13.根据权利要求9-12中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨在28天周期的第1-5天被施用。

14.根据权利要求9-13中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨以多于一个28天周期被施用。

15.根据权利要求9-14中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨存在于固体口服剂型中,所述固体口服剂型包含100mg西达尿苷、35mg地西他滨和至少一种药学上可接受的赋形剂。

16.一种治疗有相应需要的受试者的MDS的方法,其包括

向所述受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而治疗所述MDS,

其中分别相对于通过提供单独的最佳支持性护理获得的存活或无白血病存活,施用所

述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者的存活和/或无白血病存活增加至约200％至约400％。

17.一种增加患有MDS的受试者组中的中值总体存活和/或中值无白血病存活的方法，其包括

向所述受试者组施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨，从而增加所述患有MDS的受试者组中的所述中值总体存活和/或中值无白血病存活，

其中分别相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的中值存活或中值无白血病存活，施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者组的所述中值总体存活和/或中值无白血病存活增加至约130％至约400％。

18.一种增加患有MDS的受试者组中的中值总体存活和/或中值无白血病存活的方法，其包括

向所述受试者组施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨，从而增加所述患有MDS的受试者组中的所述中值总体存活和/或中值无白血病存活，

其中向所述受试者组施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨为所述受试者组提供至少约28、30、32或34个月的中值总体存活和/或无白血病存活。

19.一种治疗有相应需要的受试者的较低风险MDS的方法，其包括

向所述受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨，从而治疗所述较低风险MDS，

其中分别相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的存活或无白血病存活，施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者的存活和/或无白血病存活增加至约130％至约400％。

20.根据权利要求19所述的方法，其中所述受试者为至少75岁。

21.根据权利要求19或20所述的方法，其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨各自作为固体口服剂型被施用。

22.根据权利要求21所述的方法，其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨以组合固体口服剂型一起被施用。

23.根据权利要求19-22中任一项所述的方法，其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨在28天周期的第1-5天被施用。

24.根据权利要求19-23中任一项所述的方法，其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨以多于一个28天周期被施用。

25.根据权利要求19-24中任一项所述的方法，其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨存在于固体口服剂型中，所述固体口服剂型包含100mg西达尿苷、35mg地西他滨和至少一种药学上可接受的赋形剂。

26.根据权利要求19-25中任一项所述的方法，其中向所述受试者施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨为所述受试者提供至少约28、30、32或34个月的存活和/或无白血病存活。

27.一种治疗有相应需要的受试者的较低风险MDS的方法，其包括向所述受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨，从而治疗所述较低风险MDS，

其中向所述受试者施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨为所述受试

者提供至少约28、30、32或34个月的存活和/或无白血病存活。

28.根据权利要求27所述的方法,其中所述受试者为至少75岁。

29.根据权利要求27或28所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨各自作为固体口服剂型被施用。

30.根据权利要求29所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨以组合固体口服剂型一起被施用。

31.根据权利要求27-30中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨在28天周期的第1-5天被施用。

32.根据权利要求27-31中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨以多于一个28天周期被施用。

33.根据权利要求27-32中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨存在于固体口服剂型中,所述固体口服剂型包含100mg西达尿苷、35mg地西他滨和至少一种药学上可接受的赋形剂。

34.一种治疗有相应需要的受试者的较低风险MDS的方法,其包括向所述受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而治疗所述较低风险MDS,

其中分别相对于通过提供单独的最佳支持性护理获得的存活或无白血病存活,施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者的存活和/或无白血病存活增加至约200%至约400%。

35.一种增加患有较低风险MDS的受试者组中的中值总体存活和/或中值无白血病存活的方法,其包括

向所述受试者组施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而增加所述患有较低风险MDS的受试者组中的所述中值总体存活和/或中值无白血病存活,

其中分别相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的中值总体存活或中值无白血病存活,施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者组的所述中值总体存活和/或中值无白血病存活增加至约130%至约400%。

36.一种增加患有较低风险MDS的受试者组中的中值总体存活和/或中值无白血病存活的方法,其包括

向所述受试者组施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而增加所述患有较低风险MDS的受试者组中的所述中值总体中值存活和/或所述中值无白血病存活,

其中向所述受试者组施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨为所述受试者组提供至少约28、30、32或34个月的中值总体存活和/或中值无白血病存活。

37.一种治疗有相应需要的受试者的慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)的方法,其包括

向所述受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而治疗所述CMML,

其中分别相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的存活或无白血病存活,施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者的存活和/或无白血病存活增加至约130%至约400%。

38.根据权利要求37所述的方法,其中所述受试者为至少75岁。

39.根据权利要求37或38所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地

西他滨各自作为固体口服剂型被施用。

40.根据权利要求39所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨以组合固体口服剂型一起被施用。

41.根据权利要求37-40中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨在28天周期的第1-5天被施用。

42.根据权利要求37-41中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨以多于一个28天周期被施用。

43.根据权利要求37-42中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨存在于固体口服剂型中,所述固体口服剂型包含100mg西达尿苷、35mg地西他滨和至少一种药学上可接受的赋形剂。

44.根据权利要求37-43中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨为所述受试者提供至少约28、30、32或34个月的存活和/或无白血病存活。

45.一种治疗有相应需要的受试者的CMML的方法,其包括

向所述受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而治疗所述CMML,

其中向所述受试者施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨为所述受试者提供至少约28、30、32或34个月的存活和/或无白血病存活。

46.根据权利要求45所述的方法,其中所述受试者为至少75岁。

47.根据权利要求45或46所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨各自作为固体口服剂型被施用。

48.根据权利要求47所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨以组合固体口服剂型一起被施用。

49.根据权利要求45-48中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨在28天周期的第1-5天被施用。

50.根据权利要求45-49中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨以多于一个28天周期被施用。

51.根据权利要求45-50中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨存在于固体口服剂型中,所述固体口服剂型包含100mg西达尿苷、35mg地西他滨和至少一种药学上可接受的赋形剂。

52.一种治疗有相应需要的受试者的CMML的方法,其包括

向所述受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而治疗所述CMML,

其中分别相对于通过提供单独的最佳支持性护理获得的存活或无白血病存活,施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者的存活和/或无白血病存活增加至约200%至约375%。

53.一种增加患有CMML的受试者组中的中值总体存活和/或中值无白血病存活的方法,其包括

向所述受试者组施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而增加所述患有CMML的受试者组中的所述中值总体存活和/或中值无白血病存活,

其中分别相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的中值总体存活或中值无白血病

存活,施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者组的所述中值总体存活和/或中值无白血病存活增加至约130%至约400%。

54.一种增加患有CMML的受试者组中的中值总体存活和/或中值无白血病存活的方法,其包括

向所述受试者组施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而增加所述患有CMML的受试者组中的所述中值总体存活和/或中值无白血病存活,

其中向所述受试者组施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨为所述受试者组提供至少约28、30、32或34个月的中值总体存活和/或中值无白血病存活。

55.一种治疗有相应需要的具有TP53突变的受试者的MDS或CMML的方法,其包括

向所述受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而治疗所述MDS或CMML,

其中分别相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的存活或无白血病存活,施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者的存活和/或无白血病存活增加至约130%至约400%。

56.根据权利要求55所述的方法,其中所述受试者为至少75岁。

57.根据权利要求55或56所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨各自作为固体口服剂型被施用。

58.根据权利要求57所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨以组合固体口服剂型一起被施用。

59.根据权利要求55-58中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨在28天周期的第1-5天被施用。

60.根据权利要求55-59中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨以多于一个28天周期被施用。

61.根据权利要求55-60中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨存在于固体口服剂型中,所述固体口服剂型包含100mg西达尿苷、35mg地西他滨和至少一种药学上可接受的赋形剂。

62.根据权利要求55-61中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨为所述受试者提供以下存活和/或无白血病存活:对于具有单等位基因TP53突变的受试者至少约20、22、24、26、28、30、32、34或36个月的存活和/或无白血病存活或对于具有双等位基因TP53突变的受试者至少约10、12、14、16、18或20个月的存活和/或无白血病存活。

63.一种治疗有相应需要的具有TP53突变的受试者的MDS或CMML的方法,其包括

向所述受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而治疗所述MDS或CMML,

其中向所述受试者施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨为所述受试者提供以下存活和/或无白血病存活:对于具有单等位基因TP53突变的受试者至少约20、22、24、26、28、30、32、34或36个月的存活和/或无白血病存活或对于具有双等位基因TP53突变的受试者至少约10、12、14、16、18或20个月的存活和/或无白血病存活。

64.根据权利要求63所述的方法,其中所述受试者为至少75岁。

65.根据权利要求63或64所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨各自作为固体口服剂型被施用。

66.根据权利要求65所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨以组合固体口服剂型一起被施用。

67.根据权利要求63-66中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨在28天周期的第1-5天被施用。

68.根据权利要求63-67中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨以多于一个28天周期被施用。

69.根据权利要求63-68中任一项所述的方法,其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨存在于固体口服剂型中,所述固体口服剂型包含100mg西达尿苷、35mg地西他滨和至少一种药学上可接受的赋形剂。

70.一种治疗有相应需要的具有TP53突变的受试者的MDS或CMML的方法,其包括

向所述受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而治疗所述MDS或CMML,

其中分别相对于通过提供单独的最佳支持性护理获得的存活或无白血病存活,施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者的存活和/或无白血病存活增加至约200%至约400%。

71.一种增加具有TP53突变的患有MDS或CMML的受试者组中的中值总体存活和/或中值无白血病存活的方法,其包括

向所述受试者组施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而增加所述患有MDS或CMML的受试者组中的所述中值总体存活和/或中值无白血病存活,

其中分别相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的中值存活或中值无白血病存活,施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者组的所述中值总体存活和/或中值无白血病存活增加至约130%至约400%。

72.一种增加具有TP53突变的患有MDS或CMML的受试者组中的中值总体存活和/或中值无白血病存活的方法,其包括

向所述受试者组施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而增加所述患有MDS或CMML的受试者组中的所述中值总体存活和/或中值无白血病存活,

其中向所述受试者组施用所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨为所述受试者组提供以下中值总体存活和/或无白血病存活:对于具有单等位基因TP53突变的受试者至少约20、22、24、26、28、30、32、34或36个月的中值总体存活和/或无白血病存活或对于具有双等位基因TP53突变的受试者至少约10、12、14、16、18或20个月的中值总体存活和/或无白血病存活。

73.包含有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨的组合物在制备用于治疗有相应需要的受试者的骨髓增生异常综合征(MDS)、任选地较低风险MDS的药物中的用途,

其中分别相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的存活或无白血病存活,所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者的存活和/或无白血病存活增加至约130%至约400%。

74.包含有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨的组合物在制备用于治疗有相应需要的受试者的骨髓增生异常综合征(MDS)、任选地较低风险MDS的药物中的用途,

其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨为所述受试者提供至少约28、30、32或34个月的存活和/或无白血病存活。

75.包含有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨的组合物在制备用于治疗有相应需要的受试者的骨髓增生异常综合征(MDS)、任选地较低风险MDS的药物中的用途,

其中分别相对于通过提供单独的最佳支持性护理获得的存活或无白血病存活,所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者的存活和/或无白血病存活增加至约200%至约400%。

76.包含有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨的组合物在制备用于增加患有MDS的受试者组中的中值总体存活和/或中值无白血病存活的药物中的用途,

其中分别相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的中值存活或中值无白血病存活,所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者组的所述中值总体存活和/或中值无白血病存活增加至约130%至约400%。

77.包含有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨的组合物在制备用于增加患有MDS的受试者组中的中值总体存活和/或中值无白血病存活的药物中的用途,

其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨为所述受试者组提供至少约28、30、32或34个月的中值总体存活和/或无白血病存活。

78.包含有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨的组合物在制备用于治疗有相应需要的受试者的慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)的药物中的用途,

其中分别相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的存活或无白血病存活,所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者的存活和/或无白血病存活增加至约130%至约400%。

79.包含有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨的组合物在制备用于治疗有相应需要的受试者的慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)的药物中的用途,

其中用于所述受试者的所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨为所述受试者提供至少约28、30、32或34个月的存活和/或无白血病存活。

80.包含有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨的组合物在制备用于治疗有相应需要的受试者的慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)的药物中的用途,

其中分别相对于通过提供单独的最佳支持性护理获得的存活或无白血病存活,所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者的存活和/或无白血病存活增加至约200%至约375%。

81.包含有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨的组合物在制备增加患有CMML的受试者组中的中值总体存活和/或中值无白血病存活的药物中的用途,

其中分别相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的中值总体存活或中值无白血病存活,所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者组的所述中值总体存活和/或中值无白血病存活增加至约130%至约400%。

82.包含有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨的组合物在制备增加患有CMML的受试者组中的中值总体存活和/或中值无白血病存活的药物中的用途,

其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨为所述受试者组提供至少约28、30、32或34个月的中值总体存活和/或中值无白血病存活。

83.包含有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨的组合物在制备用于治疗有相应需要的具有TP53突变的受试者的MDS或CMML的药物中的用途,

其中分别相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的存活或无白血病存活,所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者的存活和/或无白血病存活增加至约130％至约400％。

84.包含有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨的组合物在制备用于治疗有相应需要的具有TP53突变的受试者的MDS或CMML的药物中的用途,

其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨为所述受试者提供以下存活和/或无白血病存活:对于具有单等位基因TP53突变的受试者至少约20、22、24、26、28、30、32、34或36个月的存活和/或无白血病存活或对于具有双等位基因TP53突变的受试者至少约10、12、14、16、18或20个月的存活和/或无白血病存活。

85.包含有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨的组合物在制备用于治疗有相应需要的具有TP53突变的受试者的MDS或CMML的药物中的用途,

其中分别相对于通过提供单独的最佳支持性护理获得的存活或无白血病存活,所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者的存活和/或无白血病存活增加至约200％至约400％。

86.包含有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨的组合物在制备用于增加具有TP53突变的患有MDS或CMML的受试者组中的中值总体存活和/或中值无白血病存活的药物中的用途,

其中分别相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的中值存活或中值无白血病存活,所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨将所述受试者组的所述中值总体存活和/或中值无白血病存活增加至约130％至约400％。

87.包含有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨的组合物在制备用于增加具有TP53突变的患有MDS或CMML的受试者组中的中值总体存活和/或中值无白血病存活的药物中的用途,

其中所述有效量的西达尿苷和所述有效量的地西他滨为所述受试者组提供以下中值总体存活和/或无白血病存活:对于具有单等位基因TP53突变的受试者至少约20、22、24、26、28、30、32、34或36个月的中值总体存活和/或无白血病存活或对于具有双等位基因TP53突变的受试者至少约10、12、14、16、18或20个月的中值总体存活和/或无白血病存活。

88.一种试剂盒,其包含一个或更多个(例如1、2、3、4或5个)剂量的有效量的西达尿苷(例如100mg)和一个或更多个(例如1、2、3、4或5个)剂量的有效量的地西他滨(例如35mg),其用于根据权利要求1-72中任一项所述的方法中。

89.一种组合,其包含一个或更多个(例如1、2、3、4或5个)剂量的有效量的西达尿苷(例如100mg)和一个或更多个(例如1、2、3、4或5个)剂量的有效量的地西他滨(例如35mg),其用于根据权利要求1-72中任一项所述的方法中。

用地西他滨和西达尿苷治疗骨髓增生异常综合征的方法

[0001] 优先权声明

[0002] 本申请要求于2021年9月21日提交的美国临时申请序列号63/246,547的权益,所述美国临时申请的全部内容以引用方式并入本文中。

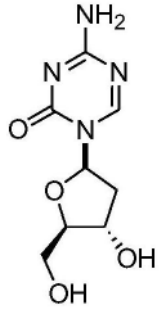
发明领域

[0003] 本发明涉及用于治疗癌症的方法。特别地,本发明涉及用于治疗骨髓增生异常综合征的方法。

发明背景

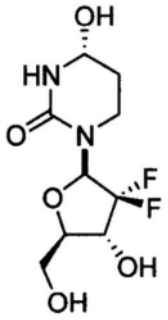
[0005] 骨髓增生异常综合征(MDS)是一组以缺乏健康血细胞为特征的骨髓病症。MDS患者通常具有低血细胞计数,这可能引起感染、贫血、自发性出血和/或瘀伤。另外,在MDS患者中,成熟血细胞可能发育不良,并因此可能无法正常发挥功能。为了确定各种MDS分期的预后和治疗方案,已经开发了评分系统。在原始的国际预后评分系统(International Prognostic Scoring System,IPSS)中,基于患者骨髓中白血病原始细胞(blast cell)的百分比、患者骨髓细胞中染色体变化(如果有的话)的类型和一种或更多种血细胞减少的存在来确定患者的评分。在修订后的国际预后评分系统(IPSS-R)中,基于患者骨髓中原始细胞的百分比、患者细胞中染色体异常的类型和数量以及患者血液中红细胞、血小板和/或嗜中性粒细胞的水平来确定患者的评分。在世界卫生组织(WHO)预后评分系统(WPSS)中,基于患者患有的MDS的类型(基于WHO分类系统)、染色体异常的类型以及患者是否需要定期输血来确定患者的评分。

[0006] 地西他滨(Decitabine,5-氮杂-2'-脱氧胞苷),是一种胞苷类似物,是抗肿瘤剂和低甲基化剂(hypomethylating agent,HMA),已用于治疗MDS。

[0007] 

5-氮杂-2'-脱氧胞苷
(地西他滨)

[0008] 西达尿苷(Cedazuridine,(4R)-2'-脱氧-2',2'-二氟-3,4,5,6-四氢尿苷,也被称为E7727)是胞苷脱氨酶(CDA)抑制剂。西达尿苷及其制备和/或使用方法进一步公开于美国专利号8,268,800和9,834,576(其内容以引用方式整体并入本文中)中。

[0009] 

西达尿苷

[0010] 阿斯泰克斯制药公司(Astex Pharmaceuticals,Inc.)获得FDA对地西他滨和西达尿苷的固定剂量组合的批准,该组合由Taiho Oncology公司以商品名INQOVI®出售,用于治疗患有MDS的成人。

[0011] MDS也已通过施用单独的低甲基化剂来治疗。在一项随机化的临床研究中,患者用地西他滨(15mg/m^2,历经3小时静脉内给予,每8小时一次,持续3天)治疗,或仅给予最佳支持性护理(BSC)措施。意向治疗分析(intention-to-treat analysis)表明,用地西他滨治疗的患者和仅接受支持性护理措施的患者之间的中值存活没有显著差异(14.0个月相对于14.9个月)。参见,Kantarjian H等人,Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes,Cancer,2006年4月15日,106(8)。在欧洲癌症研究和治疗组织(European Organisation for Research and Treatment of Cancer,EORTC)进行的另一项临床试验中,年龄为60岁或更大的中或高风险MDS患者用低剂量地西他滨(历经4小时静脉内施用,每天3次,每6周周期持续3天)治疗,或仅接受BSC措施。用地西他滨对总体存活(OS)的延长与用BSC治疗相比未被确定为统计学上显著的(OS分别=10.1个月相对于8.5个月)。参见Lübbert M等人,Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate-or high-risk myelodysplastic syndrome(MDS) ineligibe for intensive chemotherapy:final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group,J Clin Oncol,2011May 20;29(15):1987-96.

[0012] 阿扎胞苷(Azacitidine)(或5-氮杂胞苷)是已用于治疗MDS的另一种低甲基化剂。在一项随机化的多中心临床试验(CALB 9221)中,将患有MDS的患者在阿扎胞苷和仅最佳支持性护理(BSC)措施之间随机化。在用阿扎胞苷治疗的患者中,发生白血病转化或死亡的中值时间为21个月,相比之下,在BSC组中为12个月。参见Silverman LR等人,Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the Myelodysplastic Syndrome:A study of the Cancer and Leukemia Group B,J Clin Oncol 2002:20(10):2429-2440。在IPPS Int-1群体中用CC-486(阿扎胞苷的口服制剂)进行的随机化研究显示,安慰剂和经治疗患者两者的中值总体存活均为大约17个月。参见Garcia-Manero等人,Phase III,Randomized,Placebo-Controlled Trial of CC-486(Oral Azacitidine)in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes,J.Clin.Onc.(2021)39:13,1426-1436。

[0013] 通常对较低风险(IPSS低风险和Int-1亚组)MDS患者进行支持性治疗以解决血细

胞减少问题。DNA甲基转移酶抑制剂(诸如阿扎胞苷和地西他滨)被FDA批准用于较高风险MDS患者,并且虽然地西他滨标签包括IPSS Int-1患者,但它并未被广泛用于该群体。

[0014] 慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)是一种不常见的MDS/MPN重叠综合征,其在历史上曾被纳入骨髓增生异常综合征(MDS)的范畴内进行临床试验和治疗。因此,DNA甲基转移酶抑制剂(DNMTi)(诸如地西他滨或阿扎胞苷)已成为用于治疗CMML的既定护理标准。

[0015] 经批准的静脉内或皮下方案需要每月进行5-7天的治疗,由于日常出行和治疗时间而给老年癌症患者带来负担,并且可能增加大流行性SARS-CoV-2感染的潜在风险。在SARS-CoV-2大流行的背景下,肠胃外疗法也增加了与医疗环境的接触,增加了感染风险。因为DNA甲基转移酶抑制剂在肠道和肝脏中被胞苷脱氨酶快速降解,因此口服可用性仅在最近才成为可能。

发明概述

[0017] 根据本发明的实施方案,提供了治疗有相应需要的受试者的骨髓增生异常综合征(MDS)(包括较高风险MDS或较低风险MDS)的方法。在一些实施方案中,此类方法包括向受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而治疗MDS。在一些实施方案中,相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的存活(例如,总体中值存活)增加至约130%至约400%。在一些实施方案中,MDS是较低风险MDS。在一些实施方案中,MDS是慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)。

[0018] 在一些实施方案中,相对于当受试者仅接受最佳支持性护理(BSC)时获得的存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将MDS受试者的存活增加至约200%至约400%。

[0019] 在一些实施方案中,向患有MDS的受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨为受试者提供至少约28、30、32、34或36个月的存活。在一些实施方案中,向患有MDS的受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨为受试者提供至少约26、28、30、32或34个月的无白血病存活。

[0020] 在本发明的一些方法实施方案中,较低风险MDS的治疗包括如通过国际预后评分系统(IPPS)所确定的较低风险MDS受试者(包括低亚组和中-1亚组)的治疗。在本发明的一些方法实施方案中,较低风险MDS的治疗包括如通过国际预后评分系统-修订版(IPPS-R)所确定的较低风险MDS受试者(包括极低亚组、低亚组和中亚组)的治疗。在本发明的一些方法实施方案中,较低风险MDS的治疗包括如通过基于WHO分类的预后评分系统(WPSS)所确定的较低风险MDS受试者(包括极低亚组、低亚组和中亚组)的治疗。在本发明的一些方法实施方案中,较低风险MDS的治疗包括如通过法国-美国-英国(French-American-British,FAB)标准所确定的较低风险MDS受试者的治疗。

[0021] 在本发明的一些实施方案中,向受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨包括向受试者施用一种或更多种口服剂型的西达尿苷和地西他滨。在一些实施方案中,向受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨包括施用包含西达尿苷和地西他滨的单一固体口服剂型。

附图简述

[0023] 图1显示患者随机化和处置。CMML,慢性骨髓单核细胞性白血病;MDS,骨髓增生异常综合征。

[0024] 图2A-图2B显示在第1、2和5天单剂量和多剂量的静脉内地西他滨和口服地西他滨/西达尿苷后的平均血浆地西他滨浓度-时间曲线。线性和半对数标度。A:第1、2和5天的平均血浆地西他滨浓度-时间曲线。B:第1、2和5天血浆地西他滨浓度-时间曲线的定量下限(LLOQ)。

[0025] 图3是使用口服地西他滨/西达尿苷治疗MDS的3期试验中受试者的无白血病存活的Kaplan-Meier图。

[0026] 图4是使用口服地西他滨/西达尿苷治疗MDS的3期试验中受试者的总体存活的Kaplan-Meier图。

[0027] 图5是使用口服地西他滨/西达尿苷治疗MDS的3期试验中患有CMML或Int-1或低风险MDS的受试者的无白血病存活的Kaplan-Meier图。

[0028] 图6是使用口服地西他滨/西达尿苷治疗MDS的3期试验中患有CMML或Int-1或低风险MDS的受试者的总体存活的Kaplan-Meier图。

[0029] 图7显示TP53突变群体与野生型群体相比的Kaplan-Meier图。

[0030] 图8显示单等位基因TP53突变群体与双等位基因TP53群体相比的Kaplan-Meier图。

发明详述

[0032] 下面更详细地解释本发明。本描述并不旨在成为可实现本发明的所有不同方式或可添加到本发明的所有特征的详细目录。例如,关于一个实施方案说明的特征可并入其他实施方案中,并且关于特定实施方案说明的特征可从该实施方案中删除。另外,根据本公开内容,本文提出的各种实施方案的许多变化和增补对本领域技术人员而言将是明显的,其并不背离本发明。因此,以下说明书意在说明本发明的一些特定实施方案,而不是详尽地指定其所有排列、组合和变化形式。

[0033] 除非上下文另有指明,否则明确意在本文所描述的本发明的各种特征可以任何组合使用。此外,本发明还设想,在本发明的一些实施方案中,可排除或省略本文所描述的任何特征或特征组合。举例来说,如果说明书声明复合物包含组分A、B和C,则明确意在可单独地或以任何组合省略和放弃A、B或C中的任一个或其组合。

[0034] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域的技术人员所通常理解的含义相同的含义。本文中的本发明描述中所用的术语仅仅为了描述特定实施方案的目的,而并不旨在限制本发明。

[0035] 本文所提到的所有出版物、专利申请、专利、核苷酸序列、氨基酸序列和其他参考文献均以引用的方式整体并入。

[0036] 定义

[0037] 除非上下文另有明确指明,否则如本发明的说明书和所附权利要求中所用的单数形式“a/an(一)”和“所述”旨在也包括复数形式。

[0038] 如本文所用,“和/或”是指并且涵盖相关所列项目中的一个或更多个的任一个和

所有可能的组合,以及当以替代方式(“或”)解释时缺乏组合。

[0039] 此外,本发明还设想,在本发明的一些实施方案中,可排除或省略本文所列出的任何特征或特征组合。

[0040] 此外,如本文所用的术语“约”当指代可测量的值,诸如本发明的化合物或剂的量、剂量、时间、温度等时,意在涵盖所指定量的±10%、±5%、±1%、±0.5%或甚至±0.1%的变化。

[0041] 如本文所用,过渡性短语“基本上由...组成”应解释为涵盖所述及的材料或步骤,以及实质上不影响所要求保护的发明的一个或更多个基本和新颖特征的材料或步骤。因此,如本文所用的术语“基本上由……组成”不应解释为等同于“包含”。

[0042] “有效量”是指产生期望效果(例如,增强治疗受试者的癌症的治疗剂的半衰期、生物利用度或功效,或减少受试者的DNA甲基化)所需的量。

[0043] “药学上可接受的”是指从药理学和/或毒理学的观点来看患者可接受的那些性质和/或物质,和/或从物理和/或化学的观点来看制造药物的化学工作者可接受的那些性质和/或物质,其涉及成分构成、配制、稳定性、患者接受性、生物利用度和与其他成分的相容性。

[0044] “药学上可接受的盐”是指本发明化合物的酸式盐或碱式盐,所述盐具有期望的药理学活性,并且在生物学上或其他方面都不是不期望的。盐可用酸形成,包括但不限于乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一酸盐。碱式盐的示例包括但不限于铵盐、碱金属盐(诸如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(诸如钙盐和镁盐)、与有机碱的盐(诸如二环己胺盐、N-甲基-D-葡糖胺)和与氨基酸(诸如精氨酸和赖氨酸)的盐。在一些实施方案中,碱性含氮基团可用剂进行季铵化,所述剂包括低级烷基卤化物,诸如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物;二烷基硫酸酯/盐,诸如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基的硫酸酯/盐;长链卤化物,诸如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物;和芳烷基卤化物,诸如苯乙基溴化物。

[0045] “药学上可接受的赋形剂”可意指如下任何物质:其本身不是治疗剂,用作载体、稀释剂、佐剂、粘合剂和/或用于将治疗剂递送给受试者的媒介物,或添加到药物组合物中以改善其处理或储存性质或允许或促进化合物或组合物形成为用于施用的单位剂型。

[0046] “单位剂型”是指适合作为用于人或其他动物受试者的单位剂量的物理离散单位。每个单位剂型可含有经计算产生期望效果的预定量的活性物质(例如,西达尿苷和/或地西他滨)。

[0047] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且该描述包括所述事件或情况发生的情况和所述事件或情况不发生的情况。例如,“任选地被取代的”烷基包括未被取代的烷基和被取代的烷基两者。

[0048] 术语“增强”或“增加”是指指定参数增加至少约1.25倍、至少约1.5倍、至少约2倍、至少约3倍、至少约4倍、至少约5倍、至少约6倍、至少约8倍、至少约10倍、至少约12倍、至少约15倍等。

[0049] 如本文所用的术语“抑制”或“减少”或其语法变化形式是指指定水平或活性降低或减少至少约15％、至少约25％、至少约35％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约75％、至少约80％、至少约90％、至少约95％或更多。在特定实施方案中,抑制或减少导致很少或基本上没有可检测到的活性(至多,微不足道的量,例如,小于约10％或甚至5％)。

[0050] 如本文所用,“受试者”是指人。受试者还可被称为患者。

[0051] 术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment of)”(或语法上等同的术语)是指降低或至少部分改进或改善受试者病症的严重程度,和/或实现至少一种临床症状的一些缓和、减轻或减少。关于疾病、紊乱或病症的“治疗”可指:(i)抑制疾病、紊乱或病症,例如阻止其发展,(ii)缓解疾病、紊乱或病症,例如引起临床症状的消退;和/或(iii)稳定或控制疾病、紊乱或病症的进展,包括延迟进展为AML,或在可检测水平的疾病减少或不存在后预防复发或疾病进展。如果受试者分别患有如通过IPSS、IPSS-R、WPSS和/或FAB确定的MDS、较高风险MDS或较低风险MDS,则受试者“需要”治疗MDS、较高风险MDS或较低风险MDS。如果受试者符合CMML的法国-美国-英国(FAB)分类或用于鉴定CMML的任何其他已知标准,则受试者“需要”治疗慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)。

[0052] 术语向受试者“施用(administering)”或“施用(administration)”本发明的化合物和/或组合物包括向受试者引入或递送化合物以执行其预期功能的途径。

[0053] 如本文所用,“较低风险MDS”是指受试者中通过国际预后评分系统(IPSS)、国际预后评分系统-修订版(IPSS-R)和/或基于WHO分类的预后评分系统(WPSS)被视为较低风险的MDS。因此,在一些实施方案中,较低风险MDS受试者可被分类为如通过IPSS所确定的低或中-1(在本文中也被称为Int-1);如通过IPSS-R所确定的极低、低或中;和/或如通过WPSS所确定的极低、低或中。还可使用法国-美国-英国(FAB)标准确定较低风险MDS。

[0054] 如本文所用,“周期”是指连续28天。在一些实施方案中,持续每个28天周期的第1-5天施用西达尿苷和地西他滨。可连续地或在周期之间有间歇期地进行多个周期或多于一个周期。另外,还可使用其他周期长度和不同的给药方案。

[0055] 如本文所用,“低甲基化剂”(也被称为DNA甲基转移酶或DNMT抑制剂)是指抑制或减少DNA甲基化的施用药物。低甲基化剂的示例包括但不限于地西他滨、胞苷、阿扎胞苷(5-氮杂胞苷)和瓜地西他滨(guadecitabine)。

[0056] 如本文所用,受试者的“总体存活时间”是从临床试验中的随机化日期或受试者用地西他滨和西达尿苷治疗的第一天到受试者死亡日期的天数(或月数)。

[0057] 如本文所用,“中值总体存活时间”是从临床试验中的随机化日期、或受试者用地西他滨和西达尿苷治疗的第一天、或受试者治疗的第一天直到一半患者保持存活的天数(或月数),如通过Kaplan-Meier估计所确定的。

[0058] 如本文所用,受试者的“无白血病存活时间”是从随机化日期到骨髓或外周血原始细胞达到≥20％或死亡的日期的天数(或月数)。

[0059] 如本文所用,受试者的“中值无白血病存活时间”是从随机化日期到一半患者具有≥20％的骨髓或外周血原始细胞或已经死亡的日期的天数(或月数),如通过Kaplan-Meier估计所确定的。

[0060] 如本文所用,“最佳支持性护理”或“BSC”是指受试者所需的改善或优化受试者的生活质量但不是用于治疗MDS的化学治疗剂(例如,低甲基化剂)的任何护理或治疗。BSC的

示例包括施用麻醉或非麻醉性镇痛药、皮质类固醇和胃肠药物。

[0061] 治疗MDS的方法

[0062] 根据本发明的实施方案,提供了治疗有相应需要的受试者的骨髓增生异常综合征(MDS)(包括较高风险或较低风险MDS)的方法。在一些实施方案中,此类方法包括向受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而治疗MDS。在一些实施方案中,相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的存活(例如,总体中值存活)增加至约130%至约400%。因此,在一些实施方案中,相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的存活增加至约130%、约135%、约140%、约145%、约150%、约155%、约160%、约165%、约170%、约175%、约180%、约185%、约190%、约195%、约200%、约205%、约210%、约215%、约220%、约225%、约230%、约235%、约240%、约245%、约250%、约255%、约260%、约265%、约270%、约275%、约280%、约285%、约290%、约295%、约300%、约305%、约310%、约315%、约320%、约325%、约330%、约335%、约340%、约345%、约350%、约355%、约360%、约365%、约370%、约375%、约380%、约385%、约390%、约395%或约400%或更多、或其间定义的任何范围。在一些实施方案中,相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的存活(例如,总体中值存活)增加至少约130%、至少约200%、至少约250%、至少约300%、至少约320%和/或至少约330%。

[0063] 在一些实施方案中,相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的无白血病存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的无白血病存活(例如,中值无白血病存活)增加至约130%至约400%。因此,在一些实施方案中,相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的无白血病存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的无白血病存活增加至约130%、约135%、约140%、约145%、约150%、约155%、约160%、约165%、约170%、约175%、约180%、约185%、约190%、约195%、约200%、约205%、约210%、约215%、约220%、约225%、约230%、约235%、约240%、约245%、约250%、约255%、约260%、约265%、约270%、约275%、约280%、约285%、约290%、约295%、约300%、约305%、约310%、约315%、约320%、约325%、约330%、约335%、约340%、约345%、约350%、约355%、约360%、约365%、约370%、约375%、约380%、约385%、约390%、约395%或约400%或更多、或其间定义的任何范围。在一些实施方案中,相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的无白血病存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的无白血病存活(例如,中值无白血病存活)增加至少约130%、至少约200%、至少约250%、至少约300%、至少约320%和/或至少约330%。

[0064] 在一些实施方案中,相对于当受试者仅接受最佳支持性护理(BSC)时获得的存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将MDS受试者的存活(例如,总体中值存活)增加至约200%至约400%。因此,在一些实施方案中,相对于通过单独的BSC措施获得的存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的存活增加至约200%、约205%、约210%、约215%、约220%、约225%、约230%、约235%、约240%、约245%、约250%、约255%、约260%、约265%、约270%、约275%、约280%、约285%、约290%、约295%、约300%、约305%、约310%、约315%、约320%、约325%、约330%、约335%、约340%、约

345％、约350％、约355％、约360％、约365％、约370％、约375％、约380％、约385％、约390％、约395％或约400％。

[0065] 在一些实施方案中，相对于当受试者仅接受最佳支持性护理(BSC)时获得的无白血病存活，施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将MDS受试者的无白血病存活(例如，中值无白血病存活)增加至约200％至约400％。因此，在一些实施方案中，相对于通过单独的BSC措施获得的无白血病存活，施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的无白血病存活增加至约200％、约205％、约210％、约215％、约220％、约225％、约230％、约235％、约240％、约245％、约250％、约255％、约260％、约265％、约270％、约275％、约280％、约285％、约290％、约295％、约300％、约305％、约310％、约315％、约320％、约325％、约330％、约335％、约340％、约345％、约350％、约355％、约360％、约365％、约370％、约375％、约380％、约385％、约390％、约395％或约400％。

[0066] 在一些实施方案中，向患有MDS的受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨为受试者提供至少约28、至少约30、至少约32、至少约34或至少约36个月(包括至少约28、至少约30、至少约31、至少约32、至少约33、至少约34、至少约35或至少约36个月)的存活(例如，总体中值存活)。

[0067] 在一些实施方案中，向患有MDS的受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨为受试者提供至少约26、至少约28、至少约30、至少约32或至少约34个月(包括至少约26、至少约28、至少约30、至少约31、至少约32、至少约33、至少约34个月)的无白血病存活(例如，中值无白血病存活)。

[0068] 根据本发明的实施方案，提供了治疗有相应需要的受试者的较低风险MDS的方法。在一些实施方案中，此类方法包括向受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨，从而治疗较低风险MDS。在一些实施方案中，相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的存活，施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的存活(例如，总体中值存活)增加至约130％至约400％。因此，在一些实施方案中，相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的存活，施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的存活增加至约130％、约135％、约140％、约145％、约150％、约155％、约160％、约165％、约170％、约175％、约180％、约185％、约190％、约195％、约200％、约205％、约210％、约215％、约220％、约225％、约230％、约235％、约240％、约245％、约250％、约255％、约260％、约265％、约270％、约275％、约280％、约285％、约290％、约295％、约300％、约305％、约310％、约315％、约320％、约325％、约330％、约335％、约340％、约345％、约350％、约355％、约360％、约365％、约370％、约375％、约380％、约385％、约390％、约395％或约400％或更多、或其间定义的任何范围。

[0069] 在一些实施方案中，相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的无白血病存活，施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将较低风险MDS受试者的无白血病存活(例如，中值无白血病存活)增加至约130％至约400％。因此，在一些实施方案中，相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的无白血病存活，施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的无白血病存活增加至约130％、约135％、约140％、约145％、约150％、约155％、约160％、约165％、约170％、约175％、约180％、约185％、约190％、约195％、约200％、约205％、约210％、约215％、约220％、约225％、约230％、约235％、约240％、约245％、约

250％、约255％、约260％、约265％、约270％、约275％、约280％、约285％、约290％、约295％、约300％、约305％、约310％、约315％、约320％、约325％、约330％、约335％、约340％、约345％、约350％、约355％、约360％、约365％、约370％、约375％、约380％、约385％、约390％、约395％或约400％或更多、或其间定义的任何范围。

[0070] 在一些实施方案中，相对于当受试者仅接受最佳支持性护理(BSC)时获得的存活，施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将较低风险MDS受试者的存活增加至约200％至约400％。因此，在一些实施方案中，相对于通过单独的BSC措施获得的存活，施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的存活增加至约200％、约205％、约210％、约215％、约220％、约225％、约230％、约235％、约240％、约245％、约250％、约255％、约260％、约265％、约270％、约275％、约280％、约285％、约290％、约295％、约300％、约305％、约310％、约315％、约320％、约325％、约330％、约335％、约340％、约345％、约350％、约355％、约360％、约365％、约370％、约375％、约380％、约385％、约390％、约395％或约400％、或其间定义的任何范围。

[0071] 在一些实施方案中，相对于当受试者仅接受最佳支持性护理(BSC)时获得的无白血病存活，施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将较低风险MDS受试者的无白血病存活(例如，中值无白血病存活)增加至约200％至约400％。因此，在一些实施方案中，相对于通过单独的BSC措施获得的无白血病存活，施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的无白血病存活增加至约200％、约205％、约210％、约215％、约220％、约225％、约230％、约235％、约240％、约245％、约250％、约255％、约260％、约265％、约270％、约275％、约280％、约285％、约290％、约295％、约300％、约305％、约310％、约315％、约320％、约325％、约330％、约335％、约340％、约345％、约350％、约355％、约360％、约365％、约370％、约375％、约380％、约385％、约390％、约395％或约400％、或其间定义的任何范围。

[0072] 在一些实施方案中，向患有较低风险MDS的受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨为受试者提供至少约28、至少约30、至少约32、至少约34或至少约36个月(包括至少约28、至少约30、至少约31、至少约32、至少约33、至少约34、至少约35或至少约36个月)的存活(例如，总体中值存活)。

[0073] 在一些实施方案中，向患有较低风险MDS的受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨为受试者提供至少约26、至少约28、至少约30、至少约32或至少约34个月(包括至少约26、至少约28、至少约30、至少约31、至少约32、至少约33、至少约34个月)的无白血病存活(例如，中值无白血病存活)。

[0074] 在本发明的一些方法实施方案中，MDS的治疗包括如通过国际预后评分系统(IPPS)所确定的较低风险MDS受试者(包括低亚组和Int-1亚组)的治疗。在本发明的一些方法实施方案中，MDS的治疗包括如通过国际预后评分系统-修订版(IPPS-R)所确定的较低风险MDS受试者(包括中亚组、低亚组和极低亚组)的治疗。在本发明的一些方法实施方案中，MDS的治疗包括如通过基于WHO分类的预后评分系统(WPSS)所确定的较低风险MDS受试者(包括中亚组、低亚组和极低亚组)的治疗。在本发明的一些方法实施方案中，MDS的治疗包括如通过法国-美国-英国(FAB)标准所确定的较低风险MDS受试者的治疗。

[0075] 根据本发明的实施方案，提供了治疗有相应需要的受试者的慢性骨髓单核细胞性

白血病(CMML)的方法。在一些实施方案中,此类方法包括向受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而治疗CMML。在一些实施方案中,相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的存活(例如,总体中值存活)增加至约130%至约400%。因此,在一些实施方案中,相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的存活增加至约130%、约135%、约140%、约145%、约150%、约155%、约160%、约165%、约170%、约175%、约180%、约185%、约190%、约195%、约200%、约205%、约210%、约215%、约220%、约225%、约230%、约235%、约240%、约245%、约250%、约255%、约260%、约265%、约270%、约275%、约280%、约285%、约290%、约295%、约300%、约305%、约310%、约315%、约320%、约325%、约330%、约335%、约340%、约345%、约350%、约355%、约360%、约365%、约370%、约375%、约380%、约385%、约390%、约395%或约400%或更多、或其间定义的任何范围。

[0076] 在一些实施方案中,相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的无白血病存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的无白血病存活(例如,中值无白血病存活)增加至约130%至约400%。因此,在一些实施方案中,相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的无白血病存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的无白血病存活增加至约130%、约135%、约140%、约145%、约150%、约155%、约160%、约165%、约170%、约175%、约180%、约185%、约190%、约195%、约200%、约205%、约210%、约215%、约220%、约225%、约230%、约235%、约240%、约245%、约250%、约255%、约260%、约265%、约270%、约275%、约280%、约285%、约290%、约295%、约300%、约305%、约310%、约315%、约320%、约325%、约330%、约335%、约340%、约345%、约350%、约355%、约360%、约365%、约370%、约375%、约380%、约385%、约390%、约395%或约400%或更多、或其间定义的任何范围。

[0077] 在一些实施方案中,相对于当受试者仅接受最佳支持性护理(BSC)时获得的存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将CMML受试者的存活增加至约200%至约400%。因此,在一些实施方案中,相对于通过单独的BSC措施获得的存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的存活增加至约200%、约205%、约210%、约215%、约220%、约225%、约230%、约235%、约240%、约245%、约250%、约255%、约260%、约265%、约270%、约275%、约280%、约285%、约290%、约295%、约300%、约305%、约310%、约315%、约320%、约325%、约330%、约335%、约340%、约345%、约350%、约355%、约360%、约365%、约370%、约375%、约380%、约385%、约390%或约400%。

[0078] 在一些实施方案中,相对于当受试者仅接受最佳支持性护理(BSC)时获得的无白血病存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将CMML受试者的无白血病存活增加至约200%至约400%。因此,在一些实施方案中,相对于通过单独的BSC措施获得的无白血病存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的无白血病存活增加至约200%、约205%、约210%、约215%、约220%、约225%、约230%、约235%、约240%、约245%、约250%、约255%、约260%、约265%、约270%、约275%、约280%、约285%、约290%、约295%、约300%、约305%、约310%、约315%、约320%、约325%、约330%、约335%、约340%、约345%、约350%、约355%、约360%、约365%、约370%、约375%、约

380％、约385％、约390％或约400％。

[0079] 在一些实施方案中,向患有CMML的受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨为受试者提供至少约28、至少约30、至少约32、至少约34或至少约36个月(包括至少约28、至少约30、至少约31、至少约32、至少约33、至少约34、至少约35或至少约36个月)的存活(例如,总体中值存活)。

[0080] 在一些实施方案中,向患有CMML的受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨为受试者提供至少约26、至少约28、至少约30、至少约32或至少约34个月(包括至少约26、至少约28、至少约30、至少约31、至少约32、至少约33、至少约34个月)的无白血病存活(例如,中值无白血病存活)。

[0081] 在本发明的一些方法实施方案中,CMML的治疗包括符合法国-美国-英国(FAB)标准的CMML受试者的治疗。

[0082] MDS和CMML患者中编码p53蛋白质的TP53基因中的突变(TP53mut)已被表征为不良结果的独立预后因素。已证明本发明为具有TP53突变(单等位基因或双等位基因)的患者提供总体存活和无白血病存活方面的改善结果。TP53突变可以是基因中导致TP53 mRNA和/或p53蛋白质水平降低或导致p53活性降低的任何突变。

[0083] 根据本发明的实施方案,提供了治疗有相应需要的TP53mut受试者的MDS或CMML的方法。在一些实施方案中,此类方法包括向受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨,从而治疗MDS或CMML。在一些实施方案中,相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的存活(例如,总体中值存活)增加至约130％至约400％。因此,在一些实施方案中,相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的存活增加至约130％、约135％、约140％、约145％、约150％、约155％、约160％、约165％、约170％、约175％、约180％、约185％、约190％、约195％、约200％、约205％、约210％、约215％、约220％、约225％、约230％、约235％、约240％、约245％、约250％、约255％、约260％、约265％、约270％、约275％、约280％、约285％、约290％、约295％、约300％、约305％、约310％、约315％、约320％、约325％、约330％、约335％、约340％、约345％、约350％、约355％、约360％、约365％、约370％、约375％、约380％、约385％、约390％、约395％或约400％或更多、或其间定义的任何范围。

[0084] 在一些实施方案中,相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的无白血病存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将TP53mut受试者的无白血病存活(例如,中值无白血病存活)增加至约130％至约400％。因此,在一些实施方案中,相对于通过用单独的低甲基化剂治疗获得的无白血病存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的无白血病存活增加至约130％、约135％、约140％、约145％、约150％、约155％、约160％、约165％、约170％、约175％、约180％、约185％、约190％、约195％、约200％、约205％、约210％、约215％、约220％、约225％、约230％、约235％、约240％、约245％、约250％、约255％、约260％、约265％、约270％、约275％、约280％、约285％、约290％、约295％、约300％、约305％、约310％、约315％、约320％、约325％、约330％、约335％、约340％、约345％、约350％、约355％、约360％、约365％、约370％、约375％、约380％、约385％、约390％、约395％或约400％或更多、或其间定义的任何范围。

[0085] 在一些实施方案中,相对于当受试者仅接受最佳支持性护理(BSC)时获得的存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将TP53mut受试者的存活增加至约200%至约400%。因此,在一些实施方案中,相对于通过单独的BSC措施获得的存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的存活增加至约200%、约205%、约210%、约215%、约220%、约225%、约230%、约235%、约240%、约245%、约250%、约255%、约260%、约265%、约270%、约275%、约280%、约285%、约290%、约295%、约300%、约305%、约310%、约315%、约320%、约325%、约330%、约335%、约340%、约345%、约350%、约355%、约360%、约365%、约370%、约375%、约380%、约385%、约390%、约395%或约400%、或其间定义的任何范围。

[0086] 在一些实施方案中,相对于当受试者仅接受最佳支持性护理(BSC)时获得的无白血病存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将TP53mut受试者的无白血病存活(例如,中值无白血病存活)增加至约200%至约400%。因此,在一些实施方案中,相对于通过单独的BSC措施获得的无白血病存活,施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨将受试者的无白血病存活增加至约200%、约205%、约210%、约215%、约220%、约225%、约230%、约235%、约240%、约245%、约250%、约255%、约260%、约265%、约270%、约275%、约280%、约285%、约290%、约295%、约300%、约305%、约310%、约315%、约320%、约325%、约330%、约335%、约340%、约345%、约350%、约355%、约360%、约365%、约370%、约375%、约380%、约385%、约390%、约395%或约400%、或其间定义的任何范围。

[0087] 在一些实施方案中,向具有单等位基因TP53mut的MDS或CMML受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨为受试者提供至少约20、至少约22、至少约24、至少约26、至少约28、至少约30、至少约32、至少约34或至少约36个月的存活(例如,总体中值存活)或无白血病存活。

[0088] 在一些实施方案中,向具有双等位基因TP53mut的MDS或CMML受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨为受试者提供至少约10、至少约12、至少约14、至少约16、至少约18或至少约20个月的存活(例如,总体中值存活)或无白血病存活。

[0089] 在本发明的一些实施方案中,向受试者施用有效量的西达尿苷和有效量的地西他滨包括向受试者施用本发明的一种或更多种口服剂型的西达尿苷和地西他滨。在一些实施方案中,每种口服剂型是固体口服剂型。在一些实施方案中,施用包含西达尿苷和地西他滨的单一固体口服剂型。在特定实施方案中,提供了向受试者施用包含西达尿苷(例如,100mg)和地西他滨(例如,35mg)和药学上可接受的赋形剂的口服剂型的方法。

[0090] 可使用本领域技术人员已知的用于调节药品递送的时间安排和次序的任何施用方案,并且根据需要进行重复以在本发明的方法中实现治疗。例如,口服剂型可通过单剂量、多个离散剂量或连续输注每天施用1、2、3或4次。在特定实施方案中,至少一种固体口服剂型每天一次被施用。在一些实施方案中,施用至少一种根据本发明的实施方案的固体口服剂型可每28天周期进行一周或更多周,例如每28天周期进行一周、两周、三周或四周。周可以是连续的和/或非连续的。在特定实施方案中,每天施用西达尿苷和地西他滨,持续28天周期的5天(第1-5天)。

[0091] 在本发明的一些实施方案中,每天一次向受试者施用包含西达尿苷和地西他滨的

固体口服剂型,持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28天或更多天。在一些实施方案中,每天一次向受试者施用包含西达尿苷和地西他滨的固体口服剂型,持续28天周期的第1-5天。在一些实施方案中,在周期的第1-5天,西达尿苷和地西他滨各自被每天施用至受试者,并且在周期的第6-28天,既不施用西达尿苷也不施用地西他滨。此类固体口服剂型可同时、依序或在同一天的不同时间被施用。在特定实施方案中,所有固体口服剂型同时或大约同时(例如,在5、10、15、20、25或30分钟内)被施用。

[0092] 在一些实施方案中,包含35mg地西他滨和100mg西达尿苷的单一单位剂型可在周期中的第1-5天的每一天每天被施用。然而,在一些实施方案中,可改变西达尿苷和地西他滨的剂量。这可能是合适的,例如,当它是受试者的第二个或更晚的周期时。关于西达尿苷和地西他滨的可能给药方案和施用的更多信息可见于Inqovi®处方信息和www.inqovi.com。

[0093] 在一些实施方案中,在本发明多个周期之间可经过0至31天或更长(例如,0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31或更长)的时间段。不进行治疗的时间段可能是期望的,以允许本发明的受试者(例如,人类患者)具有足够的健康状况来继续治疗。治疗周期之间的时间段可由医师使用本领域的标准技术确定,并且可基于每个受试者单独确定,例如,基于足够的血细胞计数,例如足够缺乏嗜中性粒细胞减少(例如,受试者中的绝对嗜中性粒细胞计数(ANC)为至少或大于0.5×10^9个细胞/L),并且可基于施用医师的判断在治疗过程中进行调整。在一些实施方案中,治疗周期之间的时间段可以是最小的,例如,治疗周期之间没有时间段,例如,立即开始下一个28天时间段。在一些实施方案中,治疗周期之间的时间段可以是1周、2周、3周、4周、5周、6周或更长。

[0094] 在一些实施方案中,施用方案可包括用至少一种另外的治疗剂预治疗和/或与至少一种另外的治疗剂共施用。在此类情况下,地西他滨和西达尿苷可与至少一种另外的治疗剂同时、分开或依序施用。另外的治疗剂还可包含在一种或更多种固体口服剂型内。如本文所用,术语“另外的治疗剂”包括但不限于化学治疗剂和免疫调节剂。

[0095] 化学治疗剂的示例包括但不限于:烷基化剂(例如,其可包括多柔比星(doxorubicin)、环磷酰胺、雌莫司汀(estramustine)、卡莫司汀(carmustine)、丝裂霉素、博来霉素(bleomycin)等);抗代谢物(例如,其可包括5-氟尿嘧啶、卡培他滨(capecitabine)、吉西他滨(gemcitabine)、奈拉滨(nelarabine)、氟达拉滨(fludarabine)、甲氨蝶呤(methotrexate)等);铂化剂(例如,其可包括顺铂、奥沙利铂(oxaliplatin)、卡铂等);拓扑异构酶抑制剂(例如,其可包括拓扑替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、依托泊苷(etoposide)等);微管蛋白剂(例如,其可包括紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)、长春瑞滨(vinorelbine)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、其他紫杉烷、埃博霉素(epothilone)等);信号传导抑制剂(例如,激酶抑制剂、抗体、法尼基转移酶(farnesyltransferase)抑制剂等);和其他激素或化学治疗剂(例如,他莫昔芬(tamoxifen)、抗有丝分裂剂,诸如polo样激酶抑制剂或极光(aurora)激酶抑制剂等)。免疫调节剂的示例包括但不限于CTLA-4、PD-1和PDL-1抗体或抑制剂、来那度胺(lenalidomide)等。

[0096] 根据本发明的实施方案向有相应需要的受试者施用地西他滨和西达尿苷的组合(例如,以固体口服剂型)可为受试者提供多种有益响应。例如,在一些实施方案中,与对照测量相比,例如,与施用前受试者中的DNA甲基化(例如,受试者“基线”DNA甲基化)相比,施用将受试者中的DNA甲基化减少至少5%(例如,至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%或至少15%或更多或其中的任何值或范围)。可通过本领域的任何标准技术来定量和/或定性评价受试者中的DNA甲基化,例如,如通过与对照相比的相对全局甲基化的标志物测量,例如,如通过与对照相比的长散布元件-1(LINE-1)甲基化测量。例如,在一些实施方案中,与对照测量相比,例如,与施用前受试者中的LINE-1甲基化(例如,受试者基线LINE-1甲基化)相比,施用将受试者中的LINE-1甲基化减少至少5%(例如,至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%或至少15%或更多)。例如,在一些实施方案中,施用可将受试者中的LINE-1甲基化降低至少5%、至少8%、至少10%或至少15%或更多。在一些实施方案中,施用可将受试者中的LINE-1甲基化降低约5%至约20%、约6%至约15%或约8%至约10%。

[0097] 在一些实施方案中,向受试者施用地西他滨和西达尿苷可将受试者的绝对嗜中性粒细胞计数(ANC)降低至小于0.5×10^9个细胞/L血液,在28天周期后持续不超过两周、三周或四周(例如,不超过连续28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1天或其中的任何值或范围)。在一些实施方案中,向受试者施用地西他滨和西达尿苷将受试者的绝对嗜中性粒细胞计数(ANC)降低至小于0.5×10^9个细胞/L血液,在治疗期间(例如,在多个重复的28天周期之间)持续不超过两周、三周或四周。

[0098] 在一些实施方案中,与“基线”对照F细胞/红细胞%相比(例如,与治疗前患者的F细胞/红细胞%相比,例如,与未经历治疗的患者群体(例如,健康患者群体)的平均F细胞/红细胞%相比),向受试者施用地西他滨和西达尿苷将表达血红蛋白F的细胞(即,F细胞)扩增至少5%(例如,至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%或至少30%或更多),任选地如通过每个样品(例如,在患者血液样品中)的F细胞/红细胞%所测量。例如,在一些实施方案中,与基线对照相比,向受试者施用地西他滨和西达尿苷可将受试者中的F细胞%扩增至少5%、至少8%、至少10%、至少15%或至少23%或更多。在一些实施方案中,与基线对照相比,施用可将受试者中的F细胞%扩增约5%至约30%、约6%至约24%或约8%至约20%。

[0099] 在一些实施方案中,向受试者施用地西他滨和西达尿苷将F细胞扩增至每个样品(例如,在患者血液样品中)总红细胞的至少10%到至少30%或更多的总量(例如,至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%或至少30%或更多的F细胞/红细胞或其中的任何值或范围)。例如,在一些实施方案中,向受试者施用地西他滨和西达尿苷可将F细胞扩增至样品中总红细胞的至少15%、至少20%、至少23%、至少35%或更多的总量。在一些实施方案中,向受试者施用地西他滨和西达尿苷可将F细胞扩增至样品中总红细胞的约15%至约30%、约18%至约25%或约15%至约35%的总量。

[0100] 在本发明的一些实施方案中,受试者的年龄为75岁或更大。在特定实施方案中,受试者年龄为18岁或更大,并且由于一种或更多种合并症而不适合诱导化学疗法。此类合并

症包括例如(i)基线东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group,ECOG)表现状态为2或3;(ii)严重心脏病症(例如,需要治疗的充血性心力衰竭,射血分数小于或等于50%,或慢性稳定型心绞痛);(iii)严重肺部病症(例如,一氧化碳肺弥散量(diffusing lung capacity for carbon monoxide,DLCO)小于或等于65%或1秒用力呼气量(forced expiratory volume in 1second,FEV1)小于或等于65%;(iv)肌酸酐清除率大于或等于30mL/min且小于45mL/min;和/或(v)总胆红素大于1.5且小于或等于3.0×正常值上限(ULN)的中度肝损伤。

[0101] 剂量水平、施用方式和施用方案可由本领域技术人员使用已知技术根据判断为对受试者(例如,患者)是必需的而进行修改。

[0102] 口服剂量制剂

[0103] 本文所述的方法可使用任何形式的地西他滨和西达尿苷和/或任一化合物的药学上可接受的盐。如本文所用,地西他滨和西达尿苷和它们的药学上可接受的盐可统称为"治疗剂"。另外,当提及治疗剂时,应当理解治疗剂的药学上可接受的盐也包括在该提及中。在一些实施方案中,治疗剂以口服剂型(诸如固体口服剂型)被施用。此类口服剂型可单独包括每种治疗剂,或者可包括组合剂型。在特定实施方案中,向受试者施用包含地西他滨和西达尿苷的固体口服剂型。

[0104] 在一些实施方案中,一种或更多种口服剂型是固体口服剂型,诸如固体口服单位剂型。术语"固体口服剂型"意指药物组合物呈固体形式并且被配制用于口服施用。可使用任何适合的固体口服剂型。根据本发明的实施方案的固体口服剂型的示例包括片剂(例如,靶向颊部、舌下和全身吸收的那些)、囊片、大丸剂、粉末、颗粒、用于应用至舌的糊剂、胶囊(包括硬明胶胶囊和软明胶胶囊)、口腔喷雾剂、口含片(troche)、锭剂(lozenge)和微丸。药物组合物可被配制用于立即释放、持续释放或受控释放。

[0105] 许多可能的口服剂型可用于本发明的方法中。例如,地西他滨可以以约10mg至约100mg、约20mg至约45mg、或约30mg至约40mg(例如,约10、约20、约25、约30、约35、约40、约45、约50、约55、约60、约65、约70、约75、约80、约90或约100mg)的范围存在于口服剂型中。作为另一示例,西达尿苷可以以约10mg至约150mg、约70mg至120mg、或约90mg至约110mg(例如,约50、约60、约70、约80、约85、约90、约95、约100、约105、约110、约115、约120、约125、约130、约140或约150mg)的范围存在于口服剂型中。然而,在本发明的一些实施方案中,一种固体口服剂型是包含约35mg地西他滨的单位剂型。在本发明的一些实施方案中,一种固体口服剂型是包含约100mg西达尿苷的单位剂型。此外,在一些实施方案中,一种固体口服剂型是包含约35mg地西他滨和约100mg西达尿苷的单位剂型(例如,固定剂量组合)。在本发明的一些实施方案中,一种单位剂型包含约35mg地西他滨和约100mg的西达尿苷和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0106] 药学上可接受的赋形剂是药学领域熟知的,并且描述于例如雷明顿药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences),马克出版公司(Mack Publishing Co.),Easton,Pa(例如,第20版,2000年)和药物赋形剂手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients),美国制药协会(American Pharmaceutical Association),Washington,D.C.(例如,分别在1986年、1994年和2000年的第1版、第2版和第3版)中。如本领域技术人员已知的,赋形剂可提供多种功能,并且可被描述为例如润湿剂、缓冲剂、悬浮剂、稀释剂、粘合剂、

润滑剂、助流剂、乳化剂、崩解剂、吸收剂、防腐剂、表面活性剂、着色剂、调味剂和甜味剂。药学上可接受的赋形剂的示例包括但不限于:(1)糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素和其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)和羟丙基纤维素;(4)黄蓍胶粉;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;(9)油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇,诸如丙二醇;(11)多元醇,诸如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液(Ringer's solution);(19)乙醇;(20)pH缓冲溶液;(21)聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐;和(22)用于药物制剂中的其他无毒相容性物质。

[0107] 稀释剂的示例包括乳糖、乳糖一水合物、纤维素、微晶纤维素、山梨糖醇、磷酸氢钙脱水物和硫酸钙脱水物。粘合剂的示例包括明胶、葡萄糖、乳糖、纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)、羟丙基纤维素、淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮、藻酸钠、羧甲基纤维素和阿拉伯胶。崩解剂的示例包括交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、淀粉乙醇酸钠和淀粉。助流剂的示例包括胶体二氧化硅、玉米淀粉和滑石。润滑剂的示例包括硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、石蜡、月桂基硫酸钠、苯甲酸钠和聚乙二醇。

[0108] 在一些实施方案中,固体口服剂型包含稀释剂、粘合剂、崩解剂、助流剂和润滑剂中的一种或更多种。在一些实施方案中,固体口服剂型包含稀释剂、粘合剂、崩解剂、助流剂和润滑剂。在本发明的特定实施方案中,固体口服剂型包含地西他滨和/或西达尿苷和以下赋形剂:作为稀释剂的乳糖一水合物;作为粘合剂的羟丙基甲基纤维素;作为崩解剂的交联羧甲基纤维素钠;作为助流剂的胶体二氧化硅;和作为润滑剂的硬脂酸镁。在本发明的一些实施方案中,此类组分形成为片剂。在一些实施方案中,片剂是立即释放片剂。另外,在特定实施方案中,片剂用膜包衣,该膜可以是有色的。可使用任何药学上可接受的包衣,但在一些实施方案中,片剂用Opadry®包衣进行包衣。

[0109] 在一些实施方案中,西达尿苷以约17-22%w/w(例如约17.0%w/w、约17.2%w/w、约17.4%w/w、约17.6%w/w、约17.8%w/w、约18.0%w/w、约18.2%w/w、约18.4%w/w、约18.6%w/w、约18.8%w/w、约19.0%w/w、约19.2%w/w、约19.4%w/w、约19.6%w/w、约19.8%w/w、约20.0%w/w、约20.2%w/w、约20.4%w/w、约20.6%w/w、约20.8%w/w、约21.0%w/w、约21.2%w/w、约21.4%w/w、约21.6%w/w、约21.8%w/w或约22.0%w/w或其中的任何范围,例如约19.42%w/w)的量存在于固体口服剂型中。在一些实施方案中,地西他滨以约4-8%w/w(例如约4.0%w/w、约4.2%w/w、约4.4%w/w、约4.6%w/w、约4.8%w/w、约5.0%w/w、约5.2%w/w、约5.4%w/w、约5.6%w/w、约5.8%w/w、约6.0%w/w、约6.2%w/w、约6.4%w/w、约6.6%w/w、约6.8%w/w、约7.0%w/w、约7.2%w/w、约7.4%w/w、约7.6%w/w、约7.8%w/w或约8.0%w/w或其中的任何范围,例如约6.8%w/w)的量存在于固体口服剂型中。在一些实施方案中,稀释剂(例如,乳糖一水合物)以约55-70%w/w(例如约55%w/w、约56%w/w、约57%w/w、约58%w/w、约59%w/w、约60%w/w、约61%w/w、约62%w/w、约63%w/w、约64%w/w、约65%w/w、约66%w/w、约67%w/w、约68%w/w、约69%w/w或约70%w/w或其中的任何范围,例如约62.62%w/w)的量存在于固体口服剂型中。在一些实施方案中,粘合剂(例如,羟丙甲纤维素)以约1-3%w/w(例如约1.0%w/w、约1.2%w/w、约1.4%w/w、约1.6%w/w、

约1.8%w/w、约2.0%w/w、约2.2%w/w、约2.4%w/w、约2.6%w/w、约2.8%w/w或约3.0%w/w或其中的任何范围,例如约1.94%w/w)的量存在于固体口服剂型中。在一些实施方案中,崩解剂(例如,交联羧甲基纤维素钠)以约3-7%w/w(例如,约3.0%w/w、约3.2%w/w、约3.4%w/w、约3.6%w/w、约3.8%w/w、约4.0%w/w、约4.2%w/w、约4.4%w/w、约4.6%w/w、约4.8%w/w、约5.0%w/w、约5.2%w/w、约5.4%w/w、约5.6%w/w、约5.8%w/w、约6.0%w/w、约6.2%w/w、约6.4%w/w、约6.6%w/w、约6.8%w/w或约7.0%w/w或其中的任何范围,例如,约4.85%w/w)的量存在于固体口服剂型中。在一些实施方案中,助流剂(例如,胶体二氧化硅)以约0.5-2%w/w(例如约0.5%w/w、约0.6%w/w、约0.7%w/w、约0.8%w/w、约0.9%w/w、约1.0%w/w、约1.1%w/w、约1.2%w/w、约1.3%w/w、约1.4%w/w、约1.5%w/w、约1.6%w/w、约1.7%w/w、约1.8%w/w、约1.9%w/w或约2.0%w/w或其中的任何范围,例如约0.97%w/w)的量存在于固体口服剂型中。在一些实施方案中,润滑剂(例如,硬脂酸镁)以约0.1-2%w/w(例如约0.1%w/w、约0.2%w/w、约0.3%w/w、约0.4%w/w、约0.5%w/w、约0.6%w/w、约0.7%w/w、约0.8%w/w、约0.9%w/w、约1.0%w/w、约1.1%w/w、约1.2%w/w、约1.3%w/w、约1.4%w/w、约1.5%w/w、约1.6%w/w、约1.7%w/w、约1.8%w/w、约1.9%w/w或约2.0%w/w或其中的任何范围,例如约0.49%w/w)的量存在于固体口服剂型中。

[0110] 在一些实施方案中,固体口服剂型包含表1中列出的组分。

[0111] 表1

[0112]

组分	功能	组成(%w/w)
西达尿苷	活性剂	17-22
地西他滨	活性剂	4-8
乳糖一水合物	稀释剂	55-70
羟丙甲纤维素	粘合剂	1-3
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	3-7
胶体二氧化硅	助流剂	0.5-2
硬脂酸镁	润滑剂	0.1-2

[0113] 在一些实施方案中,固体口服剂型包含表2中列出的组分。

[0114] 表2

[0115]

组分	功能	组成(% w/w)
西达尿苷	活性剂	19.42
地西他滨	活性剂	6.80
乳糖一水合物	稀释剂	62.62
羟丙甲纤维素	粘合剂	1.94
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	4.85
胶体二氧化硅	助流剂	0.97
硬脂酸镁	润滑剂	0.49
总核心片剂		97.09
包衣	膜包衣	2.91
总包衣片剂		100.0

[0116] 关于西达尿苷和地西他滨的组合物和制剂的更多信息可见于Inqovi®处方信息和www.inqovi.com。

[0117] 本发明的药物组合物可使用已知的材料和技术制备,所述技术可包括但不限于将地西他滨和西达尿苷与药学上可接受的赋形剂混合和/或共混。

[0118] 在本发明的一些实施方案中,使用试剂盒进行本发明的方法,所述试剂盒包含至少一种包含地西他滨的单位剂型和至少一种包含西达尿苷的单位剂型。在特定实施方案中,试剂盒包含至少一种包含地西他滨和西达尿苷的单位剂型。在一些实施方案中,试剂盒提供一种单位剂型,所述单位剂型包含约35mg地西他滨和约100mg的西达尿苷和至少一种药学上可接受的赋形剂。其他单位剂型可以被使用,并且可根据可用性而变化。西达尿苷和/或地西他滨的日剂量可能需要每天超过一个单位剂型。

[0119] 试剂盒可包括用于每种治疗剂的一天剂量的固体口服剂型(例如,包含35mg地西他滨和100mg西达尿苷的一个片剂)。试剂盒还可包括用于周期的超过一天(例如,一周)或用于整个周期的单位剂型。因此,在本发明的一些实施方案中,试剂盒可包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28个或更多个根据本发明的实施方案的包含西达尿苷和地西他滨的固体口服剂型。在一些实施方案中,试剂盒可包括5个包含西达尿苷和地西他滨的固体口服剂型(持续周期的第1-5天)。

[0120] 试剂盒可进一步包括适于商业销售的容器和/或包装。容器可以是本领域已知的任何常规形状或形式,其由诸如以下的药学上可接受的材料制成:纸或纸板盒、玻璃或塑料瓶或罐、可重复密封的袋或泡罩包装,所述包装具有用于根据治疗方案从包装中压出的个体剂量。超过一个容器可一起用在单个包装中。例如,片剂可包含在泡罩包装中,泡罩包装又包含在盒内。在一些实施方案中,容器是瓶,例如含有单位剂型(例如,约5个单位剂型)的30cc白色高密度聚乙烯瓶。瓶可进一步含有干燥剂,例如二氧化硅干燥剂罐。在一些实施方

案中,容器是泡罩包装,例如由箔盖上的铝箔形成,每个空腔含有一个片剂。泡罩包装可存在于纸盒中。

[0121] 试剂盒可进一步包含信息。该信息可提供在可读介质上。可读介质可包含标签。该信息可针对医师、药剂师或患者。该信息可指示单位剂型可能引起一种或更多种不良效应。该信息可包含用于诸如以本文所述的方式施用单位剂型的说明书。这些说明书可以以多种方式提供。

[0122] 信息可例如通过以下方式与容器相关联:写在粘合固定到容器的标签(例如,处方标签或单独的标签)上;作为书面包装插页包括在容器内;直接应用到容器上(诸如印刷在盒子或泡罩包装的壁上);或通过系结或胶带附上,例如作为经由细绳、绳索或其他线、挂绳或栓系型装置固定到瓶颈部的说明卡。

[0123] 对于本领域技术人员将明显的是,本发明的具体实施方案可涉及上述方面中的一个、一些或全部以及其他方面,并且可涵盖上述和下述实施方案中的一个、一些或全部以及其他实施方案。

[0124] 除了在工作实施例中,或者在另有指示的情况下,用于本说明书和权利要求中的所有表示成分的量、反应条件等的数字均应当理解为被术语“约”修饰。因此,除非有相反指示,否则此类数字为近似值,其可根据本发明试图获得的期望性质而改变。至少,并且不试图将等同原则的应用限制在权利要求的范围内,每个数值参数应根据有效数字的数值和普通的舍入技术来解释。

[0125] 虽然阐述本发明的宽范围的数值范围和参数是近似值,但工作实施例中所述的数值是尽可能精确地报告的。然而,任何数值都固有地含有由在其各自的测试测量中发现的标准偏差所必然产生的某些误差。

[0126] 已经描述了本发明,将在以下实施例中更详细地解释本发明,这些实施例被包括在本文中仅用于说明目的,并不意在限制本发明。

[0127] 实施例1:包括较低风险MDS的MDS和CMML中的口服地西他滨/西达尿苷与静脉内地西他滨(3期临床试验)

[0128] 骨髓增生异常综合征(MDS)包括一系列骨髓恶性肿瘤,其特征在于获得体细胞突变、无效造血、外周血血细胞减少和进展为急性髓性白血病(AML)的高风险[1]。虽然唯一已知的治愈性治疗是同种异体造血干细胞移植(HSCT),但许多患者不适合进行HSCT,并且DNA甲基转移酶抑制剂(DNMTi)阿扎胞苷和地西他滨是作为患有较高风险MDS的患者和患有较低风险MDS的一些患者的疾病改良疗法的护理标准[2]。直到最近,两种经批准用于MDS的DNMTi都被肠胃外施用,需要患者每天到达治疗中心,持续每28天治疗周期的连续5或7天。由于需要持续治疗以维持响应[3],因此这些肠胃外施用方案对受MDS影响的老年人群体(诊断时中值年龄为73岁)来说是一个巨大的负担[2]。患者可能在治疗期间和之后需要交通前往预约和支持服务[4-6],且现有的感染风险在SARS-CoV-2大流行期间恶化[7,8]。

[0129] 由于经由在肠道和肝脏中发现的酶胞苷脱氨酶的首过消除,两种DNMTi的口服生物利用度都低,并且自从引入这种药物类别以来,开发口服可用的DNMTi一直是一个目标[9,10]。阻断胞苷脱氨酶是增加地西他滨口服全身暴露至地西他滨治疗性血浆浓度的一种策略。西达尿苷是衍生自竞争性胞苷脱氨酶抑制剂的合成核苷类似物。1期剂量发现研究鉴定出口服地西他滨和西达尿苷的剂量(分别为30-40mg和100mg),所述剂量产生最接近MDS

中静脉内地西他滨的标准5天方案的全身暴露的全身暴露[11]。2期随机化交叉试验确立了作为单独胶囊以及然后作为固定剂量组合同时给予的口服地西他滨35mg和口服西达尿苷100mg,生成与静脉内地西他滨相当的地西他滨暴露、DNA脱甲基化和安全性,其中临床响应类似于先前报道的静脉内地西他滨的临床响应[12,13]。这里呈现了3期试验的结果,比较了口服地西他滨/西达尿苷和静脉内地西他滨在5天内的患者内总全身暴露。还评估了药效动力学(DNA脱甲基化)、临床响应、存活和安全性。

[0130] 方法

[0131] 试验设计和监督:将符合条件的患者以1:1的比例随机化至以下两个次序之一以进行前两个28天治疗周期的施用:第1周期中的口服地西他滨/西达尿苷(每天一次1个片剂,所述片剂含有地西他滨35mg和西达尿苷100mg作为固定剂量组合)和第2周期中的静脉内地西他滨(20mg/m^2/d,通过连续1小时静脉内输注)[14](次序A),或相反(次序B)。在28天周期的前连续5天给予每一治疗。在第2周期后,患者在每个连续28天周期的前5天接受口服地西他滨/西达尿苷治疗,直到疾病进展、不可接受的毒性或由于其他原因中断治疗。与肠胃外DNMTi的标准临床护理一致,如果判断为血液学或非血液学恢复所必需,则可延迟周期或减少剂量。

[0132] 该方案可在NEJM.org处获得。受益于口服地西他滨/西达尿苷的患者可选择参加一项扩展研究,评估存活和长期安全性,其描述于此处(ClinicalTrials.gov标识符:NCT04093570)。

[0133] 加拿大(7个地点)和美国(30个地点)的37个参与研究中心中的每一个的机构审查委员会或独立伦理委员会批准了该方案和修正案。根据方案、国际协调委员会良好临床实践指南(International Council for Harmonisation Good Clinical Practice guidelines)和适用的当地要求进行研究。每位患者提供知情同意书。临床响应由独立审查委员会评估。

[0134] 符合条件:年龄≥18岁、为接受静脉内地西他滨的候选者(所有法国-美国-英国亚型的先前治疗或未治疗的MDS,慢性骨髓单核细胞性白血病,其在国际预后评分系统上评分为中-1或中-2或高风险)[14]、具有东部肿瘤协作组表现状态0或1并且预期寿命≥3个月的患者符合纳入条件。允许使用地西他滨或阿扎胞苷的一个先前治疗周期。排除先前接受超过一个先前周期的DNMTi的患者。

[0135] 响应标准和终点:主要终点是第1和第2周期的口服地西他滨/西达尿苷与静脉内地西他滨之间在5天内的地西他滨总暴露的比较,以曲线下面积(AUC)测量。次要参数包括其他药代动力学测量;药效动力学(口服地西他滨/西达尿苷对比静脉内地西他滨的DNA脱甲基化,通过长散布核元件-1[LINE-1%]甲基化分析测量)[15];基于国际工作组2006MDS响应标准的临床响应(完全响应[CR]、骨髓CR、部分响应和血液学改善)[16];红细胞(RBC)或血小板输注独立性(定义为在基线时为输注依赖性的患者中在第一次研究治疗剂量后≥连续56天的输注独立性);无白血病存活和总体存活(分别为LFS和OS);和安全性。

[0136] 在所有可评价患者完成两个周期后,仅基于来自第1和第2周期的数据评估药代动力学和药效动力学终点。使用至最终截止的所有数据计算功效和安全性终点。最终数据截止发生在所有患者均完成≥6个月的随访或已永久停止治疗后,以先到者为准。

[0137] 统计分析:主要分析由以下组成:口服地西他滨/西达尿苷与静脉内地西他滨之间

的地西他滨5天AUC 0-24小时(AUC_{0-24})的几何最小二乘均值(LSM)比率的两个单侧等效性检验。计划对总共118名患者进行该分析,以在0.05的统计显著性水平提供90%效力(power),假设几何均值的真实比率为1.0,未进行对数转换的患者内变异系数(CV)为0.55,并且几何均值比率的90%置信区间(CI)等效限值为0.8和1.25。假设10%的患者不可评价,则计划将132名患者随机化。基于将患者内CV估计为0.5的先前研究,选择0.55的CV作为保守值[12]。如果几何LSM比率的双侧90% CI在80%-125%的预定范围内,则认为治疗是等效的。

[0138] 所有统计检验和CI都是双侧的,α为0.05。使用SAS®9.4统计包(SAS Institute公司,Cary,NC)进行分析。用Phoenix® WinNonlin® 7.0(或更高;Certara,L.P,Princeton,NJ)进行药代动力学分析。

[0139] 主要终点分析基于来自在第1和第2周期中接受完全治疗剂量并且对于口服地西他滨/西达尿苷和静脉内地西他滨两者(即成对周期)具有地西他滨每天AUC_{0-24}的患者的数据。对于口服疗法,治疗必须在预期给药时间的3小时内进行,在给药的6小时内没有发生呕吐。静脉内地西他滨周期期间第1天或第5天地西他滨AUC_{0-24}测量中的至少一个需要是可评价的。在口服疗法和静脉内疗法后1小时后检测到峰值地西他滨血浆浓度,例外是第5天在静脉内治疗后,此时早在治疗后30分钟就达到峰值地西他滨血浆浓度。计算药代动力学值的描述性统计。

[0140] 对自然对数转换的5天地西他滨AUC_{0-24}进行方差分析,将口服地西他滨/西达尿苷与静脉内地西他滨进行比较。评价次序和周期的作用。

[0141] 结果

[0142] 患者和治疗:总共筛选173名患者,并且将138名患者在两个治疗次序之间以1:1随机化(图1)。5名患者未接受治疗,并且133名被包括在功效和安全性分析中。大多数经治疗的患者(n=110)是从基于美国的中心纳入的;其余23名来自加拿大的中心。随访的中值持续时间为966天(约2.6年;范围为868-1208天)。

[0143] 大多数患者(88%)患有MDS(表1)。基线特征在治疗次序之间总体平衡。次序A(首先进行口服疗法)具有较低比例的CMML患者、较高比例的较高风险MDS患者、较高比例的低基线嗜中性粒细胞患者和较低比例的高基线嗜中性粒细胞患者。

[0144] 表1.基线特征.*

[0145]

	次序 A (n=66)	次序 B (n=67)	总计 (n=133)
年龄，年			
平均值(SD)	68.7 (10.22)	70.7 (8.40)	69.7 (9.37)
中值(范围)	70.0 (44, 85)	72.0 (49, 88)	71.0 (44, 88)
男性，n (%)	42 (64)	45 (67)	87 (65)
种族，n (%)			
白种人	60 (91)	61 (91)	121 (91)
黑人	1 (2)	3 (4)	4 (3)
亚洲人	2 (3)	1 (1)	3 (2)

[0146]

未报告	3 (5)	2 (3)	5 (4)
中值体重，lb (范围)	174.6 (99.2, 17.4)	187.0 (111.3, 60.4)	183.2 (99.2, 127.7)
平均 BSA，m^2 (SD)	1.96 (0.26)*†	2.00 (0.25)	1.98 (0.26)†‡
疾病和 MDS IPSS 类别，n (%)			
MDS	61 (92)	56 (84)	117 (88)
低风险‡§	3 (5)	2 (3)	5 (4)
中-1	30 (45)	34 (51)	64 (48)
中-2	14 (21)	13 (19)	27 (20)
高风险	14 (21)	7 (10)	21 (16)
CMML	5 (8)	11 (16)	16 (12)
ECOG 表现状态，n(%)			
0	25 (38)	30 (45)	55 (41)
1	41 (62)	37 (55)	78 (59)
细胞遗传学风险分类，n (%)			
差	16 (24)	17 (25)	33 (25)
中	13 (20)	19 (28)	32 (24)
较好	30 (45)	26 (39)	56 (42)
不可评价/缺失	7 (11)	5 (7)	12 (9)
>5%骨髓原始细胞，n (%)	29 (45)	27 (40)	56 (42)
先前 DNMTi，n (%)			
阿扎胞苷	3 (5)	3 (4)	6 (5)
地西他滨	3 (5)	1 (1)	4 (3)
RBC 输注依赖性，n (%)	27 (41)	27 (40)	54 (41)
血小板输注依赖性，n (%)	6 (9)	6 (9)	12 (9)
中值血红蛋白，g/dL (范围)	9.18 (7.15, 13.9)	8.75 (6.4, 14.7)	8.90 (6.4, 14.65)
<8.0 g/dL, n (%)	11 (17)	16 (24)	27 (20)
8.0-<10.0 g/dL, n (%)	31 (47)	31 (46)	62 (47)
10.0-<11.0 g/dL, n (%)	14 (21)	7 (10)	21 (16)
≥11.0 g/dL, n (%)	10 (15)	13 (19)	23 (17)
中值嗜中性粒细胞，μL，			

[0147]

n (%)	1230 (50, 9050)	1485 (100, 7470)	1370 (50, 9050)
<500 μ/L, n (%)	12 (18)	15 (22)	27 (20)
500-<1000 μ/L, n (%)	16 (24)	6 (9)	22 (17)
1000-1500 μ/L, n (%)	13 (20)	14 (21)	27 (20)
>1500-μ/L, n (%)	25 (38)	32 (48)	57 (43)
中值血小板, 10^3/μL (范围)	71.8 (5-530)	76.0 (10-730)	72.5 (5-703)
<25 10^3/μL, n (%)	8 (12)	7 (10)	15 (11)
25-<50 10^3/μL, n (%)	14 (21)	12 (18)	26 (20)
50-<75 10^3/μL, n (%)	13 (20)	14 (21)	27 (20)
75-<100 10^3/μL, n (%)	4 (6)	9 (13)	13 (10)
≥100 10^3/μL, n (%)	27 (41)	25 (37)	52 (39)

[0148] *体重SI转换因子:常规单位×0.453592;血红蛋白SI转换因子,常规单位×0.1;嗜中性粒细胞转换因子,常规单位×0.001;血小板转换因子,常规单位×1。

[0149] †n=65。

[0150] ‡n=132。

[0151] §依照地西他滨标签,根据法国-美国-英国分类标准,患有低风险骨髓增生异常综合征(MDS)的患者符合条件[14]。

[0152] BSA,体表面积;CMML,慢性骨髓单核细胞性白血病;ECOG,东部肿瘤协作组;DNMTi,DNA甲基转移酶抑制剂;IPSS,国际预后评分系统;RBC,红细胞;SD,标准偏差。

[0153] 大多数患者(n=129[97%])接受至少两个治疗周期。患者接受中值9个治疗周期(范围1-28)。大多数患者(n=100[75%])延迟了至少一次剂量;超过一半(n=72[54%])具有至少一个剂量减少的周期。中值治疗持续时间为8.18个月(范围0.2-30.9),59%的患者治疗持续≥6个月,且39%的患者治疗持续≥12个月。治疗中断的最常见的单一原因是经历造血细胞移植(20%;图1)。总之,133名经治疗患者中的123名具有成对的PK样品,并且被包括在主要终点分析中。排除的原因包括样品完整性或数据质量问题(分别为n=2和n=5,例如,从静脉管线的第二管腔收集的样品)和接受仅一个治疗周期(静脉内,n=3)。

[0154] 药代动力学和药效动力学:口服地西他滨/西达尿苷与静脉内地西他滨之间的地西他滨5天AUC_{0-24}的几何LSM比率为98.9%(90% CI 92.7%,105.6%),其在80%-125%的预定范围内(表2)。次要药代动力学参数支持这些发现(表S2)。静脉内施用与口服施用后相比,峰值浓度更高(图2A)。在静脉内施用后,大多数患者中血浆浓度保持在定量下限值之上长达4小时,并且在口服施用后,大多数患者中血浆浓度保持在定量下限值之上长达6小时(图2B)。

[0155] 表2.药代动力学:口服和静脉内制剂的5天地西他滨AUC_{0-24}.

[0156]

		5天地西他滨 AUC_{0-24} LSM, h x ng/mL (n)		比率，% (90% CI)*	患者内 CV, %
		静脉内地西他滨	口服 D/C		
主要终点	成对†	864.94 (123)	855.69 (123)	98.93 (92.66, 105.6)	31.7
灵敏度	不成对	865.82 (131)	848.40 (128)	97.99 (91.84, 104.5)	32.2
	成对‡	869.96 (128)	850.32 (128)	97.74 (91.58, 104.3)	32.2

[0157] *口服/静脉内几何最小二乘均值(LSM)的比率(%)。

[0158] †由于数据置信度/质量问题,排除了来自一些患者的数据。

[0159] ‡包括了因数据置信度/质量问题而从主要终点排除的数据。

[0160] AUC_{0-24},最近24小时给药间隔内的曲线下面积;D/C,口服地西他滨/西达尿苷;CI,置信区间;CV,变异系数。

[0161] 在第1和第2周期中口服地西他滨/西达尿苷与静脉内地西他滨之间的最大LINE-1脱甲基化%的差为<1%,其中窄CI包括0(表3)。第2周期中两种治疗的最大LINE-1脱甲基化%在数值上均低于第1周期;在这些值之间没有进行统计学比较。

[0162] 表3.药效动力学:平均最大LINE-1脱甲基化%.

[0163]

周期	n	治疗	平均基线	最大 LINE-1 脱甲基化%	口服和静脉内疗法之间的差
				LSM (95% CI)	估计值(95% CI)
1	62	口服 D/C	74.858	13.289 (11.798, 14.780)	-0.730 (-2.838, 1.378)
	62	静脉内地西他滨	75.523	14.019 (12.528, 15.510)	

[0164]

周期	n	治疗	平均基线	最大 LINE-1 脱甲基化%	口服和静脉内疗法之间的差
				LSM (95% CI)	估计值(95% CI)
2	63	口服 D/C	73.249	11.151 (9.685, 12.616)	-0.818 (-2.890, 1.255)
	63	静脉内地西他滨	73.624	11.968 (10.503, 13.434)	

[0165] D/C,地西他滨/西达尿苷;CI,置信区间;LINE-1,长散布核元件-1;LSM,最小二乘均值

[0166] 功效:总之,88%的患者(117/133)可评价功效。不可评价功效的原因包括缺乏随访骨髓结果或全面评估所需的其他数据。

[0167] 总群体(包括不可评价响应的群体)(133/133)中的总体响应率为62%。在117名可评价患者中,70%显示临床响应,25%达到CR(表4)。达到首次响应和最佳响应的中值时间分别为约2个月(58天[范围7-340])和约3.3个月(100天[范围28-570])。最佳响应和CR的中值持续时间分别为约1年(371天[95% CI 289,439])和约14个月(430天[95% CI 355,

568])。

[0168] 表4.最佳响应分析.

[0169]

响应，n (% [95% CI])	所有患者(n=133)	可评价的患者(n=117)
完全响应	29 (22 [15.1, 29.8])	29 (25 [17.3, 33.6])
部分响应	0	0
骨髓完全响应	43 (32 [24.5, 41.0])	43 (37 [28.0, 46.2])
有血液学改善的骨髓完全响应	22 (17 [10.7, 24.0])	22 (19 [12.2, 27.1])
血液学改善	10 (8 [3.7, 13.4])	10 (9 [4.2 15.2])
红细胞系响应	2 (2 [0.2, 5.3])	2 (2 [0.2, 6.0])
嗜中性粒细胞响应	1 (1 [0.0, 4.1])	1 (1 [0.0, 4.7])
血小板响应	7 (5 [2.1, 10.5])	7 (6 [2.4, 11.9])
总响应者*	82 (62 [52.8, 69.9])	82 (70 [60.9, 78.2])
进展性疾病	6 (5 [1.7, 9.6])	6 (5 [1.9, 10.8])
无响应†	29 (22 [15.1, 29.8])	29 (25 [17.3, 33.6])
不可评价	16 (12 [7.0, 18.8])	—

[0170] *所有响应类别的总数。†包括稳定的疾病。CI,置信区间。

[0171] 图3是受试者的无白血病存活的Kaplan-Meier图。图4是受试者的总体存活的Kaplan-Meier图。图5是患有CMML或Int-1或低风险MDS的受试者的无白血病存活的Kaplan-Meier图。图6是患有CMML或Int-1或低风险MDS的受试者的总体存活的Kaplan-Meier图。对于图3-4,次序A是指具有第1周期中口服地西他滨/西达尿苷和第2周期中静脉内地西他滨的受试者。次序B是指具有第1周期中静脉内地西他滨和第2周期中口服地西他滨/西达尿苷的受试者。

[0172] 所有MDS受试者(总群体)的中值总体存活为966天,或大约32个月。这显著高于用阿扎胞苷治疗MDS所观察到的总体中值存活。这也显著高于用单独的地西他滨治疗MDS所观察到的总体中值存活。因此,施用口服西达尿苷和地西他滨以治疗MDS患者提供了中值总体存活的出乎意料的优异改善。

[0173] 在经治疗的患者中,41%(54/133)在基线时是RBC输注依赖性的。这54名患者中超过一半(n=28[52%])在研究期间变得不依赖于RBC输注。同样,在基线时需要血小板输注的患者中的一半(6/12)变得不依赖于血小板输注。每个输注类别中大约1/3的患者持续≥连续112天不依赖于输注。

[0174] 少于一半的经治疗的患者(47%;62/133)进展为AML或死亡。中值LFS和OS分别为约29个月(889天)和约32个月(966天);44%的患者(n=58)在研究期间死亡。

[0175] 安全性:口服疗法和静脉内疗法在前2个治疗周期中出现任何不良事件(AE)的患者的比例是相似的(分别为98%和96%,表5)。最严重的AE被认为与研究治疗无关。然而,8%的患者(11/133)在研究期间具有致命的治疗中出现的严重AE。这些死者中的五名(5/11)被认为与研究药物有关,其中两名与口服疗法(败血症和肺炎)有关,并且三名与静脉内

疗法(败血性休克[n＝2]和肺炎[n＝1])有关。在前2个治疗周期期间由于AE所致的治疗中断率低(每个周期1名患者)并且在每组中相同。未观察到归因于口服治疗的AE的临床上有意义的增加。

[0176] 表5.最常见的治疗中出现的不良事件:第1和第2周期*

患者，n (%)	静脉内地西他滨 (n = 132)	口服 D/C (n=130)
≥1 次 TEAE，不考虑与治疗的关系†	127 (96)	127 (98)
血小板减少	52 (39)	63 (48)
嗜中性粒细胞减少	45 (34)	52 (40)
贫血	47 (36)	49 (38)
疲劳	23 (17)	26 (20)
恶心	23 (17)	23 (18)
便秘	26 (20)	22 (17)
腹泻	14 (11)	19 (15)
头痛	19 (14)	19 (15)
食欲减退	7 (5)	14 (11)
呼吸困难	13 (10)	15 (12)
发热性嗜中性粒细胞减少	9 (7)	18 (14)
≥1 级≥3 次 TEAE，不考虑与治疗的关系‡	89 (67)	97 (75)
嗜中性粒细胞减少	38 (29)	50 (38)
血小板减少	42 (32)	50 (38)
贫血	42 (32)	39 (30)
白细胞减少	18 (14)	23 (18)
发热性嗜中性粒细胞减少	9 (7)	18 (14)
肺炎	7 (5)	7 (5)

[0177]

[0178] *治疗中出现的不良事件(TEAE)使用监管活动医学词典22.0版(Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.0)进行编码,并按口服地西他滨/西达尿苷(D/C)群体中的发生率的降序列出。

[0179] *≥10%的口服地西他滨/西达尿苷群体。

[0180] †≥5%的口服地西他滨/西达尿苷群体。

[0181] 被认为与口服地西他滨/西达尿苷治疗有关的最常见的治疗中出现的AE是嗜中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、白细胞减少、疲劳和恶心。在前2个治疗周期中,接受口服地西他滨/西达尿苷的患者比接受静脉内地西他滨的患者发生食欲减退和恶心的比例在数值

上更高。

[0182] 讨论

[0183] 该研究是证明DNMTi的口服制剂和静脉内制剂之间的等效全身暴露的首个3期试验。全身AUC暴露在口服给药和静脉内给药之间是等效的(几何LSM比率99％[90％ CI 93％,106％;表2)。脱甲基化率相差<1％,证明药效动力学等效性(表3)。发现显示次序(即,无论是首先施用口服疗法还是静脉内疗法)之间的脱甲基化差异很小。效果与比较口服地西他滨/西达尿苷和静脉内地西他滨疗法的2期研究中报告的效果相似[12]。这些发现支持口服地西他滨/西达尿苷和静脉内地西他滨的生物学作用相似的结论。

[0184] 两种制剂的施用频率(每个28天治疗周期的前5天每天一次)相同。基于这些发现,美国食品和药品管理局(US Food and Drug Administration)于2020年7月批准口服地西他滨/西达尿苷用于与静脉内地西他滨相同的适应症[14,17]。

[0185] 口服地西他滨/西达尿苷的安全性特征与静脉内地西他滨的安全性特征相当[13]。虽然在研究的两个组中治疗中出现的AE和死亡相似,但在前2个治疗周期中报告≥1次治疗相关的严重AE的患者的比例似乎在用口服疗法治疗的患者中更高(9％相对于3％)。一名患者在第2周期中接受口服疗法时发生治疗相关的严重AE,但研究人员认为AE与第1周期中给予的静脉内地西他滨相关。考虑到这一差异,重新计算得出口服疗法和静脉内疗法的严重AE率分别为8％和4％。

[0186] 在高比例的患者(7/11)中,口服疗法的治疗相关的严重AE是发热性嗜中性粒细胞减少。首先接受口服疗法(第1周期)的患者具有更高的基线嗜中性粒细胞减少的比率,与发热性嗜中性粒细胞减少的病例一致。首先接受口服疗法的患者还比首先接受静脉内疗法的患者具有更高的较高风险MDS和先前接受地西他滨治疗的比率。然而,不清楚这些因素是否影响安全性发现。进一步的分析表明,随机变异可能是前2个周期中接受口服疗法的患者中治疗相关严重AE的比率较高的原因。

[0187] 虽然在比较不同试验之间的响应率和存活率时应当谨慎行事,但本研究中62％的总体响应率与静脉内地西他滨(32％)和其他DNMTi-肠胃外阿扎胞苷(44％-60％)的临床研究中报告的总体响应率相比是有利的[13,18-20]。同样,本研究中32个月的中值存活超过了先前临床试验中静脉内地西他滨(14.0-19.4个月)和肠胃外阿扎胞苷(12.0-24.5个月)的报告[13,18-21]。然而,实际存活低于临床试验中观察到的存活。在接受DNMTi疗法的患者中,两项基于SEER-Medicare的分析中的中值OS率分别为12.3个月和13.1个月[22,23]。

[0188] 试验中转向移植的患者的比例达到20％,超过了接受用于MDS和CMML的DNMTi的患者的先前移植率[18,24],并且表明口服地西他滨/西达尿苷可用作移植的桥梁。

[0189] 癌症疗法的口服制剂对于患者的健康相关生活质量很重要。接受肠胃外DNMTi疗法的大多数患者于在线调查中报告称,静脉内治疗和皮下治疗干扰他们的社会活动(分别为72％和81％)和日常活动(70％和87％),并且引起疼痛(66％和92％)[4]。文献综述报告患者通常更喜欢口服癌症疗法而不是静脉内癌症疗法,并且重视便利性以及在家接受治疗的能力[25]。这些发现可至少部分地解释在使用SEER-Medicare链接数据资源的实际研究中,DNMTi在患有高风险MDS的患者中的明显使用不足(N＝1190;高比率的患者未启动DNMTi疗法[44％]和未维持DNMTi疗法[25％;定义为接受<4个周期或周期之间≥90天的间隔])[22]。较大年龄(>80岁)、未婚、具有更多合并症和差的表现状态与使用DNMTi疗法的可能性较小相

关。尽管有证据表明早期中断与复发和差预后相关,据估计45%的启动DNMTi疗法的MDS患者接受少于针对每种药剂推荐的4个周期的疗法[23]。这些发现强调了需要减轻患者的治疗负担并改善治疗期间健康相关的生活质量。

[0190] CC-486(DNMTi阿扎胞苷的口服形式),在接受平均一个周期的巩固化学疗法同时处于CR的年龄>55岁的患者中展示出相对于安慰剂改善OS之后,现可用作首次CR后用于AML的维持疗法。CC-486未被批准用于治疗MDS或CMML;然而,其已在延长的给药模式(例如,在AML或MDS中,28天周期的14-21天)[26,27]中,以及在较低风险MDS的3期研究[28]中进行了测试。在后一项研究中,尽管改善了RBC输注独立性,但它导致早期死亡率增加。虽然CC-486/口服阿扎胞苷具有活性,但它与用于MDS和CMML的可注射形式的阿扎胞苷不是生物等效的或可互换的。在患有MDS、CMML或AML的患者中口服西达尿苷/阿扎胞苷的组合正在进行中(ClinicalTrials.gov NCT04256317)。

[0191] 本研究的优势在于其交叉设计,其中患者充当他们自己的对照,从而促进在前2个治疗周期期间口服制剂和静脉内制剂之间的患者内比较。所有患者在第2周期后均接受口服地西他滨/西达尿苷,并因此未持续试验的整个时间比较口服制剂和静脉内制剂的安全性和功效。鉴于口服地西他滨/西达尿苷和肠胃外地西他滨的生物等效性以及与静脉内地西他滨一致的临床特征,监管机构认为没有必要进行非劣效性评估。

[0192] 总之,这是证明用于治疗MDS或CMML患者的DNMTi的口服制剂和静脉内制剂之间的药理学等效性的首个3期试验。正在从在以下患者中口服地西他滨/西达尿苷的药代动力学研究准备数据:在转化中具有过量原始细胞的难治性贫血患者或具有<30%原始细胞的AML患者。口服DNMTi的可用性降低了患者的治疗负担,潜在地增加了该疗法的启动和持续,并且改善了OS和患者的健康相关的生活质量。它还促进了用于MDS的全口服组合疗法的开发。维奈托克(Venetoclax)(口服B细胞淋巴瘤-2蛋白)正处于与口服地西他滨/西达尿苷组合用于MDS中的研究中(ClinicalTrials.gov NCT04655755)。

[0193] 参考文献

[0194] 1.Cazzola M.Myelodysplastic syndromes.N Engl J Med 2020;383:1358-74.

[0195] 2.Greenberg PL,Stone RM,Al-Kali A,et al.NCCNGuidelines®Insights:Myelodysplastic Syndromes,Version 3.2022.J Natl Compr Canc Netw 2022;20:106-17.

[0196] 3.Cabrero M,Jabbour E,Ravandi F,et al.Discontinuation of hypomethylating agent therapy in patients with myelodysplastic syndromes or acute myelogenous leukemia in complete remission or partial response:retrospective analysis of survival after long-term follow-up.Leuk Res 2015;39:520-4.

[0197] 4.Zeidan AM,Jayade S,Schmier J,et al.Injectable hypomethylating agents for management of myelodysplastic syndromes:patients′perspectives on treatment.Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2022;22:e185-98.

[0198] 5.Zeidan AM,Salimi T,Epstein RS.Real-world use and outcomes of hypomethylating agent therapy in higher-risk myelodysplastic syndromes:why are we not achieving the promise of clinical trials?Future Oncol 2021;17:

5163-75.

[0199] 6.Griffiths EA.Oral hypomethylating agents:beyond convenience in MDS.Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2021;2021:439-47.

[0200] 7.FDA approves new therapy for myelodysplastic syndromes(MDS)that can be taken at home.Silver Spring,MD:U.S.Food&Drug Administration,July 7,2020.

[0201] (https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-therapy-myelodysplastic-syndromes-mds-can-be-taken-home.)

[0202] 8.Cinar P,Kubal T,Freifeld A,et al.Safety at the time of the COVID-19 pandemic:how to keep our oncology patients and healthcare workers safe.J Natl Compr Canc Netw 2020:1-6.

[0203] 9.Mistry B,Jones MM,Kubiak P,et al.A Phase 1 study to assess the absolute bioavailability and safety of an oral solution of decitabine in subjects with myelodysplastic syndromes(MDS).Blood 2011;118:3801.

[0204] 10.Garcia-Manero G,Gore SD,Cogle C,et al.Phase I study of oral azacitidine in myelodysplastic syndromes,chronic myelomonocytic leukemia,and acute myeloid leukemia.J Clin Oncol 2011;29:2521-7.

[0205] 11.Savona MR,Odenike O,Amrein PC,et al.An oral fixed-dose combination of decitabine and cedazuridine in myelodysplastic syndromes:a multicentre, open-label,dose-escalation,phase 1study.Lancet Haematol 2019;6:e 194-203.

[0206] 12.Garcia-Manero G,Griffiths EA,Steensma DP,et al.Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML:a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study.Blood 2020;136:674-83.

[0207] 13.Steensma DP,Baer MR,Slack JL,et al.Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes:the alternative dosing for outpatient treatment(ADOPT)trial.J Clin Oncol 2009;27:3842-8.

[0208] 14.Dacogen.Prescribing information.Otsuka America Pharmaceutical, Inc.;2021.

[0209] 15.Yang AS,Estécio MR,Doshi K,Kondo Y,Tajara EH,Issa JP.A simple method for estimating global DNA methylation using bisulfite PCR of repetitive DNA elements.Nucleic Acids Res 2004;32:e38.

[0210] 16.Cheson BD,Greenberg PL,Bennett JM,et al.Clinical application and proposal for modification of the International Working Group(IWG)response criteria in myelodysplasia.Blood 2006;108:419-25.

[0211] 17.Inqovi.Prescribing information.Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd.; 2020.

[0212] 18.Fenaux P,Mufti GJ,Hellstrom-Lindberg E,et al.Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes:a randomised,open-label,phase III

study.Lancet Oncol 2009;10:223-32.

[0213] 19.Hasegawa K,Wei AH,Garcia-Manero GM,et al.Clinical outcomes associated with azacitidine monotherapy for treatment-naive patients with higher-risk myelodysplastic syndrome(HR MDS):a systematic literature review and meta-analysis.Presented at EHA 2022;June 9-17,2022;Vienna,Austria;abstr P774.

[0214] 20.Silverman LR,Demakos EP,Peterson BL,et al.Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome:a study of the cancer and leukemia group B.J Clin Oncol 2002;20:2429-40.

[0215] 21.Kantarjian H,Issa JP,Rosenfeld CS,et al.Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes:results of a phase III randomized study.Cancer 2006;106:1794-803.

[0216] 22.Corman S,Joshi N,Wert T,Kale H,Hill K,Zeidan AM.Under-use of hypomethylating agents in patients with higher-risk myelodysplastic syndrome in the United States:a large population-based analysis.Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021;21:e206-11.

[0217] 23.Stein EM,Bonifacio G,Latremouille-Viau D,et al.Treatment patterns and outcomes in patients with myelodysplastic syndromes treated with hypomethylating agents:a SEER-Medicare analysis.Leuk Lymphoma 2021;62:1411-21.

[0218] 24.Sekeres MA,Schoonen WM,Kantarjian H,et al.Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes:results of six cross-sectional physician surveys.J Natl Cancer Inst 2008;100:1542-51.

[0219] 25.Eek D,Krohe M,Mazar I,et al.Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer:a review of the literature.Patient Prefer Adherence 2016;10:1609-21.

[0220] 26.Savona MR,Kolibaba K,Conkling P,et al.Extended dosing with CC-486 (oral azacitidine)in patients with myeloid malignancies.Am J Hematol 2018;93:1199-206.

[0221] 27.Wei AH,DöhnerH,Pocock C,et al.Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission.N Engl J Med 2020;383:2526-37.

[0222] 28.Garcia-Manero G,Santini V,Almeida A,et al.Phase III,randomized, placebo-controlled trial of CC-486(oral azacitidine)in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes.J Clin Oncol 2021;39:1426-36.

[0223] 实施例2:用口服地西他滨/西达尿苷治疗的双等位基因TP53突变的MDS受试者的存活延长

[0224] MDS患者中的TP53突变(TP53mut)已被表征为不良结果的独立预后因素。这些患者与具有野生型(WT)TP53状态的患者相比,可能对低甲基化剂(HMA)具有相似的响应率,但总体存活(OS)显著降低(9.4个月相对于20.7个月;参见Takahashi等人,Oncotarget,2016,7:

14172-14187)。进一步的分析已定义了单等位基因(MA)和双等位基因(BA)/多命中TP53mut群体,其具有非常不同的存活结局(8.4个月相对于30个月;参见Bernard等人,Nat.Med.,2020年10月;26(10):1549-1556)。口服地西他滨/西达尿苷(ASTX727)是地西他滨(35mg)和胞苷脱氨酶抑制剂西达尿苷(100mg)的固定剂量组合,其药代动力学(PK)暴露与以28天为周期每天20mg/m^2×5天的标准静脉内(IV)地西他滨方案等效。ASCERTAIN研究纳入了MDS和慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)受试者,并且主要终点显示口服地西他滨/西达尿苷与静脉内地西他滨相比的PK(AUC)等效性被满足(参见Garcia-Manero等人,"Pharmacokinetic Exposure Equivalence and Preliminary Efficacy and Safety from a Randomized Cross Over Phase 3Study(ASCERTAIN study)of an Oral Hypomethylating Agent ASTX727(cedazuridine/decitabine)Compared to IV Decitabine,"ASH 2019);中值总体存活(mOS)为31.7个月(参见Savona等人,"Prolonged Survival Observed in 133MDS Patients Treated with Oral Decitabine/Cedazuridine,"2021Virtual 16th MDs Conference)。对纳入ASCERTAIN的受试者的突变谱进行了初步分析,并且基于NCCN MDS组(重点关注TP53突变群体)评价了对总体存活和无白血病存活的影响。

[0225] 将133名MDS/CMML受试者纳入ASCERTAIN,并且随机分配第1周期的静脉内地西他滨和第2周期的口服地西他滨/西达尿苷或相反的治疗次序。继续超过第2周期的所有受试者在所有后序周期中均接受口服地西他滨/西达尿苷,直到由于疾病进展、毒性、患者决定或造血干细胞移植而中断治疗。将治疗前收集的全血用于DNA分离,并且使用对179种基因(包括来自NCCN MDS组的30种基因)的血液恶性肿瘤组的下一代测序(NGS)鉴定分子异常。

[0226] 在133名经治疗的受试者中,NGS分析可用于125名受试者。在以下基因中具有突变的受试者的百分比为:TET2(36.8%)、TP53(35.2%)、ASXL1(28%)、DNMT3A(25.6%)、SRSF2_MFSD11(17.6%)、SF3B1(15.2%)、STAG2(12.8%)、EZH2(11.2%)、RUNX1(11.2%)、U2AF1(10.4%)、BCOR(10.4%)、CBL(8.8%)。TP53、EZH2、RUNX1、CBL、DNMT3A、SF3B1和ASXL1基于它们被报告的对OS和无白血病存活(LFS)的负面影响而被选择用于进一步分析。与WT基因状态相比,TP53和CBL突变与更差的OS(风险比(HR)和95% CI分别为:1.70(1.00,2.87)和2.54(1.19,5.43))和LFS(HR和95% CI分别为:1.63(0.98,2.72)和2.01(0.95,4.26))密切相关,而具有DNMT3A突变的受试者相较于WT基因状态显示出与OS和LFS的趋势性有利关系。TP53mut群体(N=44)的特征在于中值年龄70.5岁,63.6%男性:36.4%女性,91% MDS:9% CMML,IPSS类别:20% HR,30% Int-2,39% Int-1,2% LR,9%NA,细胞遗传学:27%较佳风险,18%中风险,48%差风险,5%N/A,ECOG 0:39%,1:61%,MA 68%,BA/多次命中32%。与TP53 WT组相比,TP53mut群体的中值OS和LFS分别为25.5和22.1个月,并且mOS和LFS估计值分别为33.7和31.7个月(图7)。TP53mut群体根据等位基因状态进一步来表征,并且发现其具有14名具有BA突变的受试者和30名具有MA TP53突变而没有其他染色体缺失的受试者。BA对比MA,相应估计的mOS和95%CI为13.0(5.3,29.1)个月对比29.2(19.8,NE)个月(图8)。

[0227] 总之,ASCERTAIN试验中MDS和CMML受试者的NGS突变谱包括35%的受试者具有TP53mut,并且该组具有比具有WT TP53的那些更差的存活,这显然是由具有BA TP53mut的受试者的不良结果驱动的。作为保守估计,ASCERTAIN研究中用口服地西他滨/西达尿苷的

治疗导致BA TP53mut的估计存活为13个月,这与历史结果相比是有利的。

[0228] 本领域技术人员将理解,可在不脱离本发明的精神的情况下进行许多和各种修改。因此,应当清楚地理解,本发明的形式仅是说明性的,并不意在限制本发明的范围。

[0229] 本文所引用的所有出版物、专利申请、专利、专利公开、由GenBank®数据库登录号标识的序列和其他参考文献均以引用方式整体并入本文,以用于提供与呈现该参考文献的句子和/或段落相关的教导。

[0230] 前述内容是对本发明的说明,而不应被解释为对本发明的限制。本发明由所附权利要求限定,其中包括权利要求的等同内容。

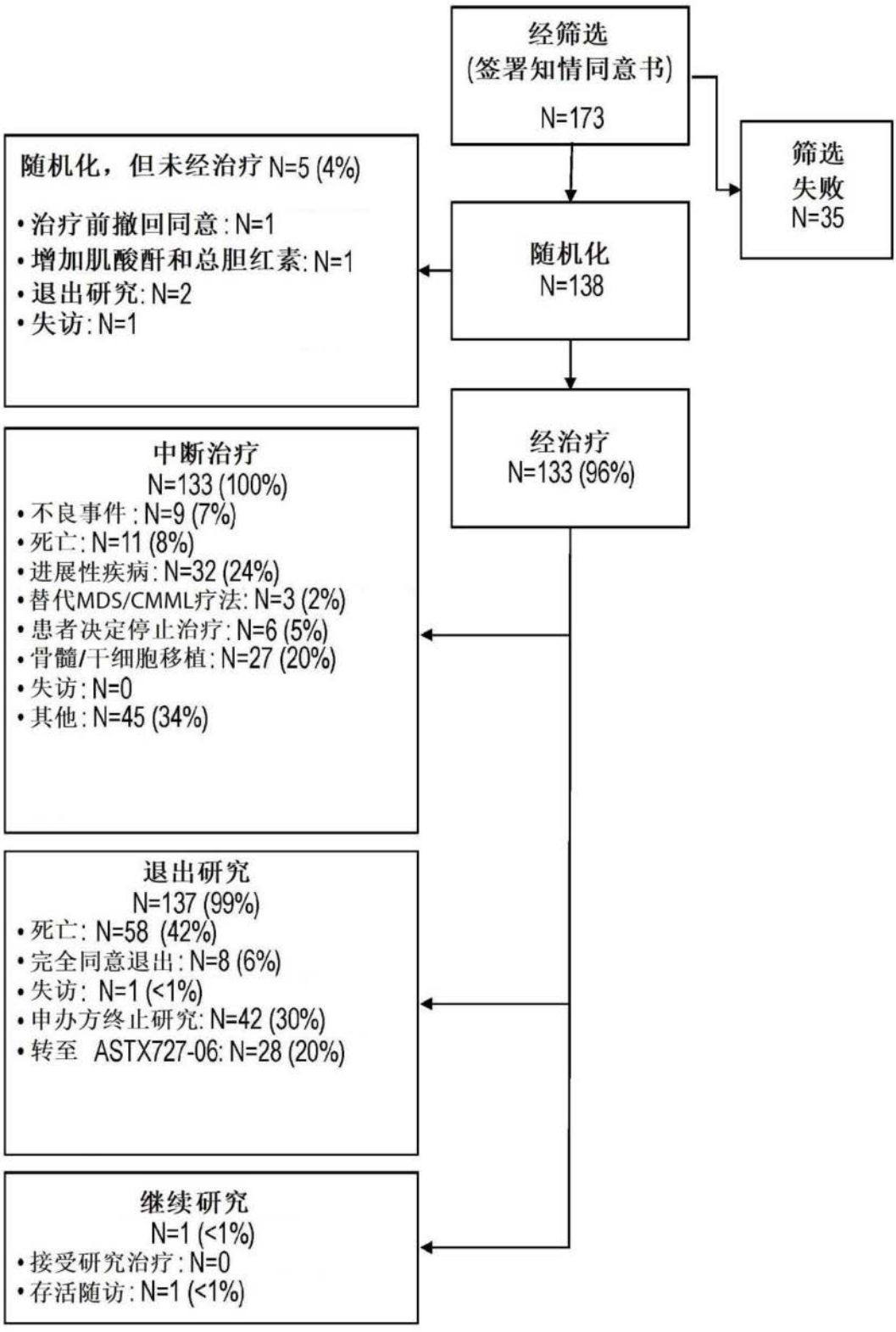

经筛选
(签署知情同意书)
N=173
筛选
失败
N=35
随机化
N=138
随机化，但未经治疗 N=5 (4%)
• 治疗前撤回同意: N=1
• 增加肌酸酐和总胆红素: N=1
• 退出研究: N=2
• 失访: N=1
经治疗
N=133 (96%)
中断治疗
N=133 (100%)
• 不良事件: N=9 (7%)
• 死亡: N=11 (8%)
• 进展性疾病: N=32 (24%)
• 替代MDS/CMML疗法: N=3 (2%)
• 患者决定停止治疗: N=6 (5%)
• 骨髓/干细胞移植: N=27 (20%)
• 失访: N=0
• 其他: N=45 (34%)
退出研究
N=137 (99%)
• 死亡: N=58 (42%)
• 完全同意退出: N=8 (6%)
• 失访: N=1 (<1%)
• 申办方终止研究: N=42 (30%)
• 转至 ASTX727-06: N=28 (20%)
继续研究
N=1 (<1%)
• 接受研究治疗: N=0
• 存活随访: N=1 (<1%)

图1

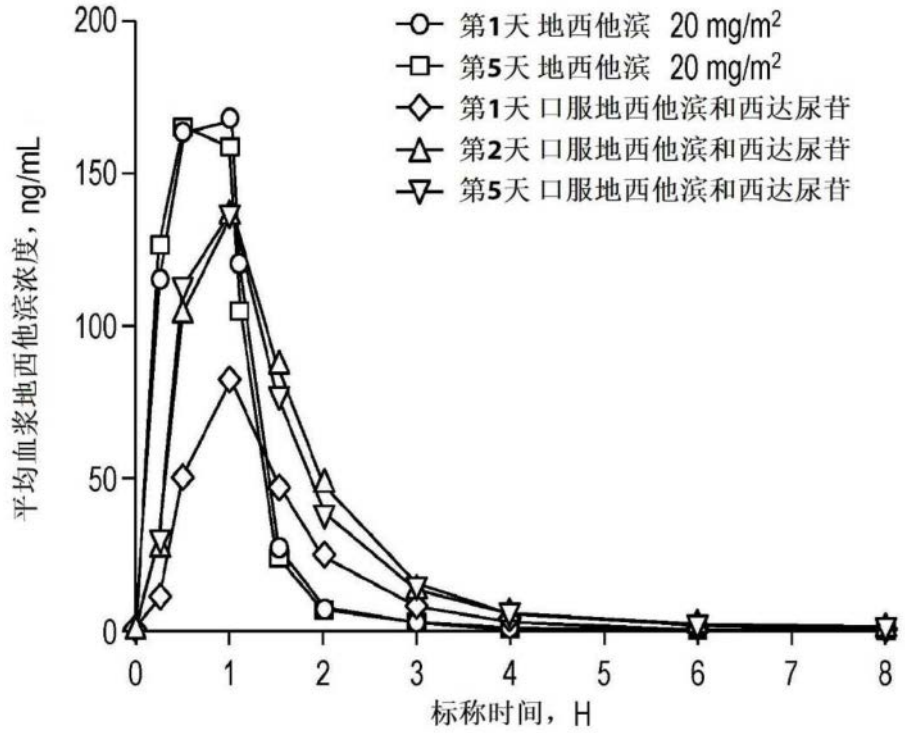

第1天 地西他滨 20 mg/m²
第5天 地西他滨 20 mg/m²
第1天 口服地西他滨和西达尿苷
第2天 口服地西他滨和西达尿苷
第5天 口服地西他滨和西达尿苷
平均血浆地西他滨浓度，ng/mL
200
150
100
50
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8
标称时间，H

图2A

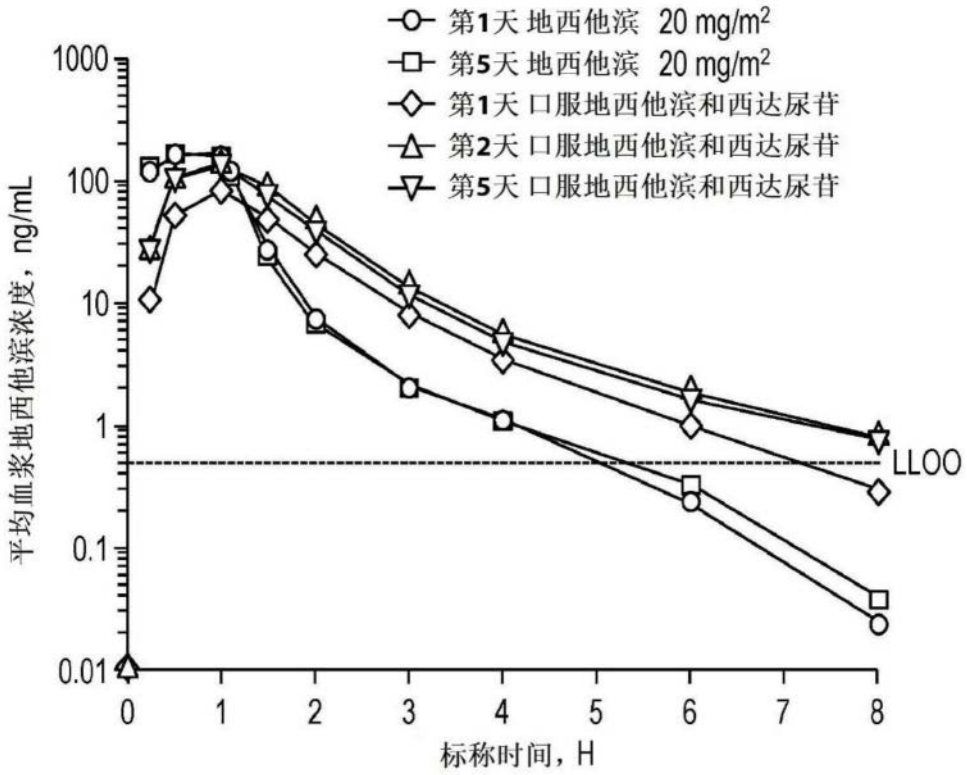

第1天 地西他滨 20 mg/m²
第5天 地西他滨 20 mg/m²
第1天 口服地西他滨和西达尿苷
第2天 口服地西他滨和西达尿苷
第5天 口服地西他滨和西达尿苷
平均血浆地西他滨浓度，ng/mL
1000
100
10
1
0.1
0.01
LLOQ
0 1 2 3 4 5 6 7 8
标称时间，H

图2B

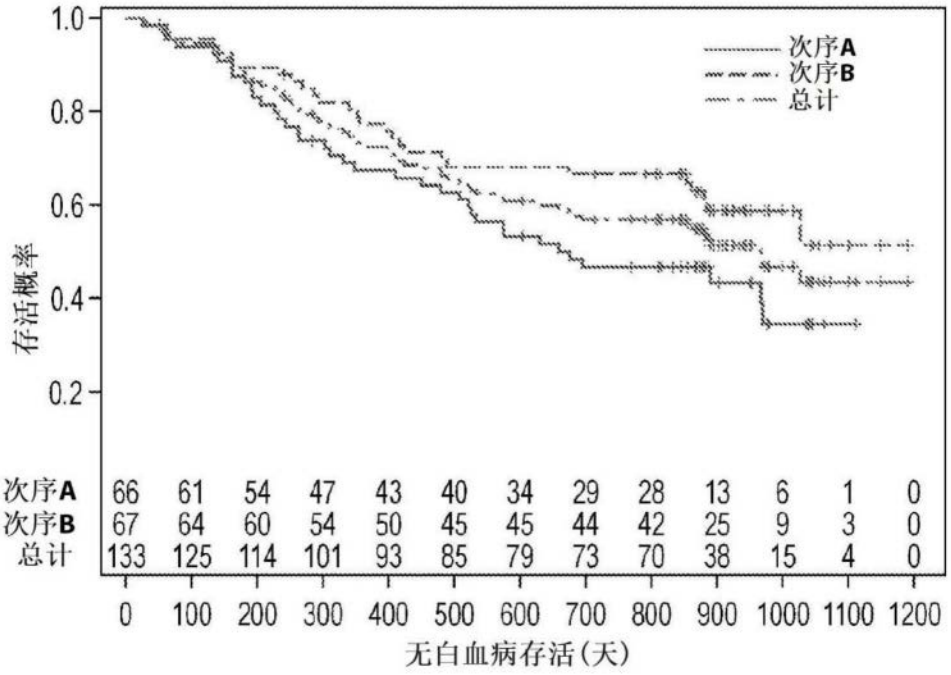

1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
存活概率
次序A
次序B
总计
次序A 66 61 54 47 43 40 34 29 28 13 6 1 0
次序B 67 64 60 54 50 45 45 44 42 25 9 3 0
总计 133 125 114 101 93 85 79 73 70 38 15 4 0
0 100 200 300 400 500 600 700 800 900 1000 1100 1200
无白血病存活(天)

图3

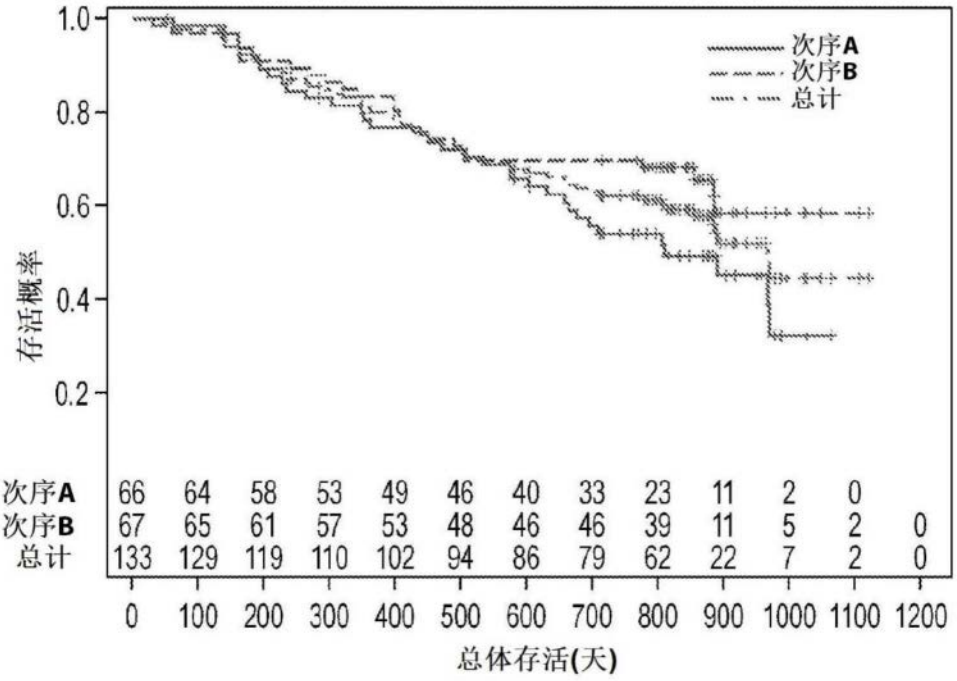

1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
存活概率
次序A
次序B
总计
次序A 66 64 58 53 49 46 40 33 23 11 2 0
次序B 67 65 61 57 53 48 46 46 39 11 5 2 0
总计 133 129 119 110 102 94 86 79 62 22 7 2 0
0 100 200 300 400 500 600 700 800 900 1000 1100 1200
总体存活(天)

图4

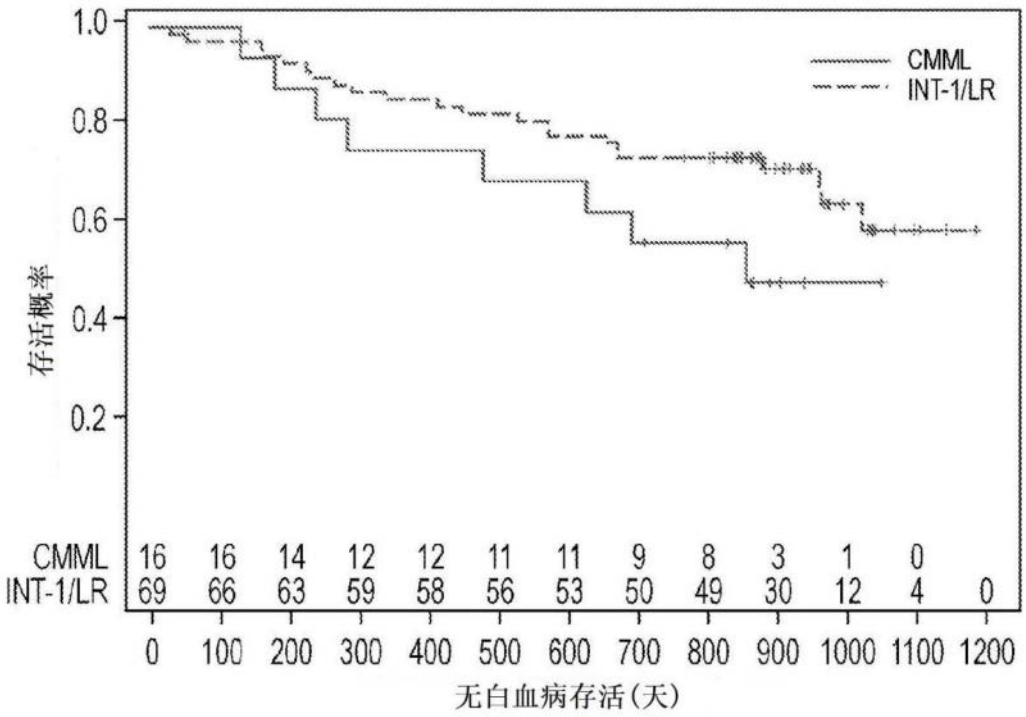

1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
存活概率
CMML
INT-1/LR
CMML 16 16 14 12 12 11 11 9 8 3 1 0
INT-1/LR 69 66 63 59 58 56 53 50 49 30 12 4 0
0 100 200 300 400 500 600 700 800 900 1000 1100 1200
无白血病存活(天)

图5

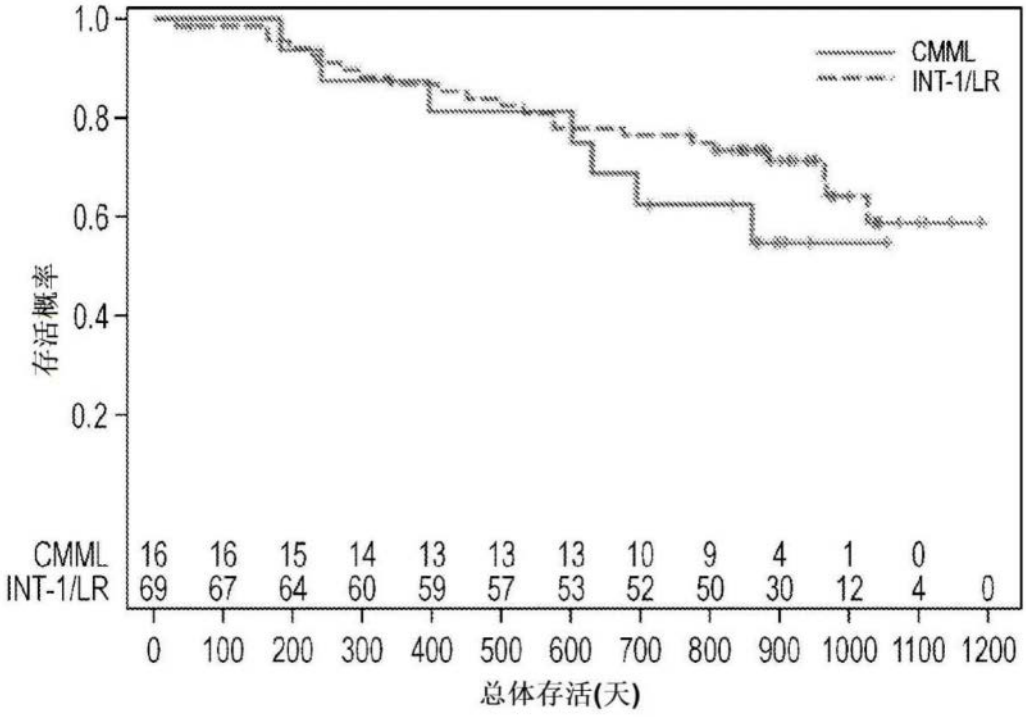

1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
存活概率
CMML
INT-1/LR
CMML 16 16 15 14 13 13 13 10 9 4 1 0
INT-1/LR 69 67 64 60 59 57 53 52 50 30 12 4 0
0 100 200 300 400 500 600 700 800 900 1000 1100 1200
总体存活(天)

图6

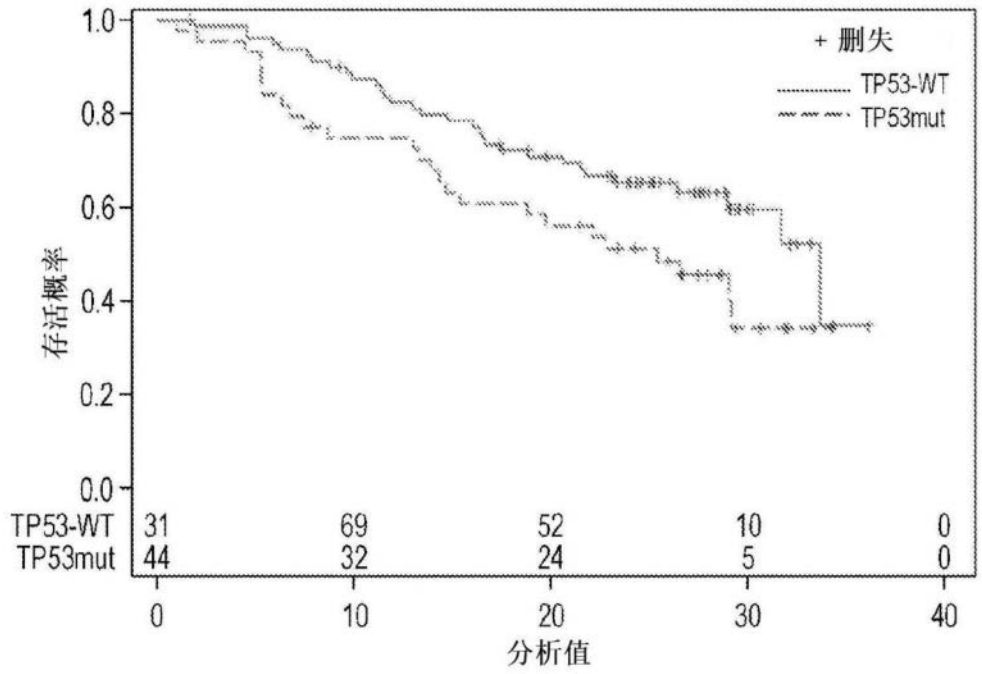

1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
存活概率
+ 删失
TP53-WT
TP53mut
TP53-WT 31 69 52 10 0
TP53mut 44 32 24 5 0
0 10 20 30 40
分析值

图7

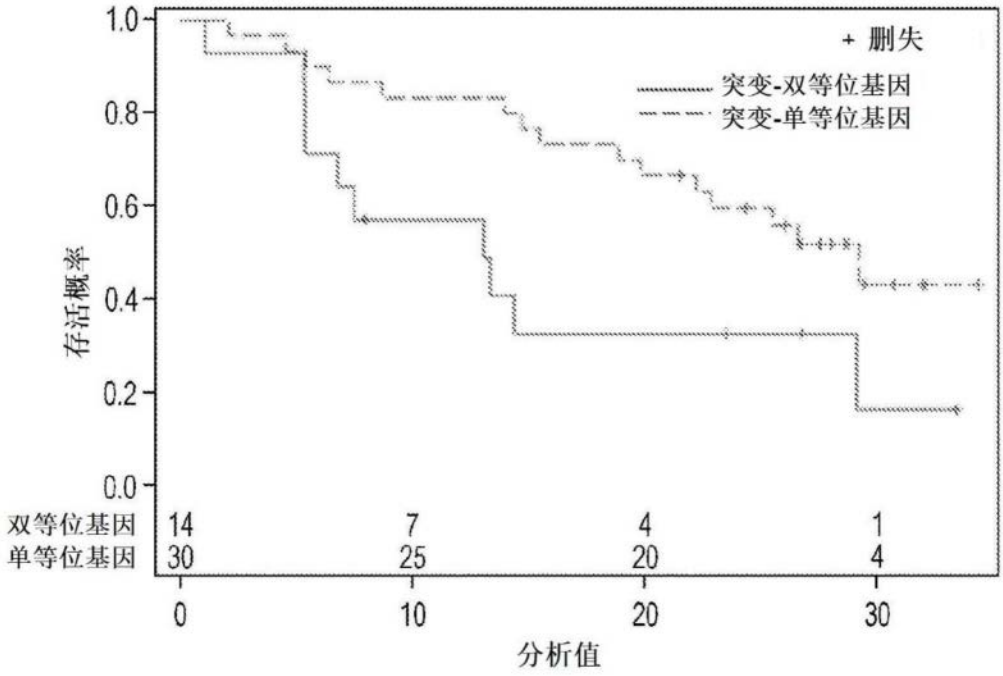

1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
存活概率
+ 删失
突变-双等位基因
突变-单等位基因
双等位基因 14 7 4 1
单等位基因 30 25 20 4
0 10 20 30
分析值

图8