



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0074692
(43) 공개일자 2025년05월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/574 (2006.01) A61K 31/7125 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/57426 (2013.01)
A61K 31/7125 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7016709(분할)
(22) 출원일자(국제) 2019년11월26일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2021-7019405
원출원일자(국제) 2019년11월26일
심사청구일자 2022년11월28일
(85) 번역문제출일자 2025년05월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/063372
(87) 국제공개번호 WO 2020/112854
국제공개일자 2020년06월04일
(30) 우선권주장
62/772,861 2018년11월29일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
제론 코퍼레이션
미국, 캘리포니아 94404, 포스터 시티, 스위트
250, 힐스테일 블러버드, 919 이.
(72) 발명자
리조 알렉산드라
미국 뉴저지 08869 래리턴 유에스 루트 202 920
부솔라리 재클린 시릴로
미국 뉴저지 08869 래리턴 유에스 루트 202 920
후앙 페이
미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드
1400
(74) 대리인
특허법인와이에스장

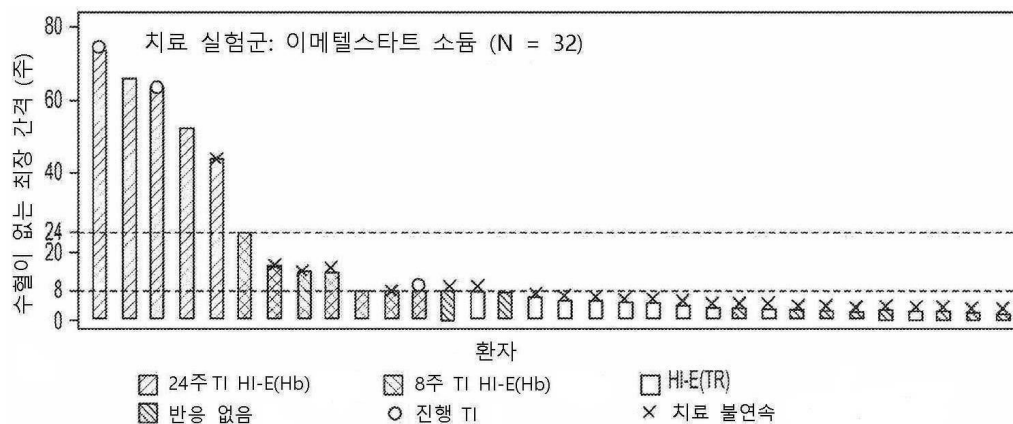
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 골수이형성 증후군을 치료하는 방법

(57) 요약

골수이형성 증후군 (MSD)에 걸린 대상체에서 치료 효능을 모니터링하는 방법이 제공된다. 또한, 텔로머라제 저해제로의 치료를 위해 MDS에 걸린 대상체를 식별하는 방법 및 MDS를 치료하는 방법이 제공된다. 본 발명의 방법은 텔로머라제 저해제의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계 및 대상체로부터 얻은 생물학적 시료에서 hTERT 발현 수준을 평가하는 단계를 포함할 수 있다. 일정 경우에, hTERT 발현 수준의 50% 이상의 감소는 텔로머라제 저해제로의 치료가 유의할 가능성을 증가시키는 대상체를 식별한다. 대상체는 HMA, 레날리도미드 또는 둘 다로의 치료에 대해 민감할 수 있다. 일정 경우에, 대상체는 낮은 또는 중간-1 IPSS 위험도 MDS 및/또는 적혈구생성 자극제 (ESA)에 대한 재발성/난치성 MDS에 걸린 것으로서 분류된다. 일정 경우에, 텔로머라제 저해제는 이메텔 스타트 소듐이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

G01N 2800/52 (2021.08)

(30) 우선권주장

62/811,271 2019년02월27일 미국(US)

62/860,557 2019년06월12일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

텔로머라제 저해제로의 치료를 위해 골수이형성 증후군 (MDS)에 걸린 대상체를 식별하는 방법으로서,

상기 텔로머라제 저해제의 투여 이후에 상기 대상체로부터 얻은 생물학적 시료에서 hTERT 발현 수준을 측정하는 단계; 및

상기 생물학적 시료의 상기 hTERT 발현 수준을 상기 텔로머라제 저해제의 투여 이전의 기저선 hTERT 발현 수준과 비교하는 단계;

를 포함하고, 상기 생물학적 시료에서 상기 hTERT 발현 수준의 감소는 상기 텔로머라제 저해제로의 치료가 유의할 가능성을 증가시키는 대상체를 식별하는, 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 hTERT 발현 수준의 감소는 50% 이상인, 방법.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

상기 대상체는 8번 삼염색체증을 갖는 것으로서 진단되는, 방법.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 대상체는 모자이크형의 8번 삼염색체증을 갖는 것으로서 진단되는, 방법.

청구항 5

제 3항 또는 제 4항에 있어서,

상기 8번 삼염색체증을 갖는 대상체를 진단하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 6

골수이형성 증후군 (MDS)를 치료하는 방법으로서,

텔로머라제 저해제의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계; 및

상기 텔로머라제 저해제의 투여 이후에 상기 대상체로부터 얻은 생물학적 시료에서 hTERT 발현 수준을 평가하는 단계;

를 포함하는, 방법.

청구항 7

제 6항에 있어서,

상기 hTERT 발현 수준은 상기 텔로머라제 저해제의 투여 이전의 기저선 hTERT 발현 수준과 비교하여 50% 이상 감소되는, 방법.

청구항 8

제 3항 또는 제 4항에 있어서,

상기 대상체에게 투여되는 상기 텔로머라제 저해제의 용량, 투약 빈도 또는 치료법의 과정을 변경하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 9

제 6항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체는 8번 삼염색체증을 갖는 것으로서 진단되는, 방법.

청구항 10

제 9항에 있어서,
상기 대상체는 모자이크형의 8번 삼염색체증을 갖는 것으로서 진단되는, 방법.

청구항 11

제 9항 또는 제 10항에 있어서,
상기 8번 삼염색체증을 갖는 대상체를 진단하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 12

골수이형성 증후군 (MDS)에 걸린 대상체에서 치료 효능을 모니터링하는 방법으로서,
텔로머라제 저해제의 투여 이후에 상기 대상체로부터 얻은 생물학적 시료에서 hTERT 발현 수준을 측정하는 단계; 및
상기 생물학적 시료에서 상기 hTERT 발현 수준을 상기 텔로머라제 저해제의 투여 이전의 기저선 hTERT 발현 수준과 비교하는 단계;
를 포함하고, 상기 생물학적 시료에서 상기 hTERT 발현 수준의 50% 이상의 감소는 상기 텔로머라제 저해제로의 치료가 유의할 가능성을 증가시키는 대상체를 식별하는, 방법.

청구항 13

제 1항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 측정되거나 평가된 hTERT 발현 수준은 hTERT RNA 발현 수준인, 방법.

청구항 14

제 1항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 측정되거나 평가된 hTERT 발현 수준은 hTERT 단백질 발현 수준인, 방법.

청구항 15

제 1항 내지 제 14항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체는 메틸화 강하제 (HMA), 레날리도미드 또는 이들의 조합으로부터 선택된 제제로의 치료에 대해 미감작인, 방법.

청구항 16

제 1항 내지 제 15항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 MDS는 재발성 또는 난치성 MDS인, 방법.

청구항 17

제 1항 내지 제 16항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 MDS는 적혈구생성 자극제 (ESA)에 대한 재발성/난치성 MDS인, 방법.

청구항 18

제 1항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체는 낮은 또는 중간-1 IPSS 위험도 MDS 대상체로서 분류되는, 방법.

청구항 19

제 1항 내지 제 18항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체는 수혈 의존성인, 방법.

청구항 20

제 19항에 있어서,
상기 수혈 의존성 대상체는 상기 텔로머라제 저해제의 투여 이전 8주 동안 약 4 유닛 이상의 수혈을 요구하는, 방법.

청구항 21

제 1항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체는 del(5q)가 결여된 인간 환자인, 방법.

청구항 22

제 1항 내지 제 21항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체는 레날리도미드로의 치료에 대해 미감작인, 방법.

청구항 23

제 1항 내지 제 21항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체는 데시타빈 및 아자시티딘으로부터 선택된 HMA로의 치료에 대해 미감작인, 방법.

청구항 24

제 1항 내지 제 23항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 텔로머라제 저해제는 이메텔스타트인, 방법.

청구항 25

제 24항에 있어서,
상기 이메텔스타트는 이메텔스타트 소듐인, 방법.

청구항 26

제 24항에 있어서,
상기 텔로머라제 저해제는 이메텔스타트이고, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회 또는 8회 이상의 용량 주기 동안 투여되고, 각 주기는
(a) 4주마다 1회, 약 7 내지 10 mg/kg 이메텔스타트의 정맥내 투여;
(b) 4주 동안 매주 1회, 약 7 내지 10 mg/kg 이메텔스타트의 정맥내 투여;
(c) 3주마다 1회, 약 2.5 내지 10 mg/kg 이메텔스타트의 정맥내 투여; 또는
(d) 4주마다 1회, 약 0.5 내지 9.4 mg/kg 이메텔스타트의 정맥내 투여;
를 포함하는, 방법.

청구항 27

제 26항에 있어서,

각 용량 주기는 4주마다 1회, 약 7 내지 10 mg/kg 이메텔스타트의 정맥내 투여를 포함하는, 방법.

청구항 28

제 1항에 있어서,

상기 MDS는 재발성 또는 난치성 MDS이고, 상기 대상체는 낮은 또는 중간-1 IPSS 위험도 MDS 대상체로서 분류되는, 방법.

청구항 29

제 28항에 있어서,

상기 대상체는 수혈 의존성인, 방법.

청구항 30

제 28항에 있어서,

상기 대상체는 del(5q)가 결여된 인간 환자인, 방법.

청구항 31

제 1항 내지 제 30항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 메틸화 강하제 (HMA) 또는 레날리도미드로부터 선택된 제제로의 치료에 대해 미감작인, 방법.

청구항 32

제 12항 내지 제 31항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 8번 삼염색체증을 갖는 것으로서 진단되는, 방법.

청구항 33

제 32항에 있어서,

상기 대상체는 모자이크형의 8번 삼염색체증을 갖는 것으로서 진단되는, 방법.

청구항 34

제 32항 또는 제 33항에 있어서,

상기 8번 삼염색체증을 갖는 대상체를 진단하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 35

텔로머라제 저해제로의 치료를 위해 골수이형성 증후군 (MDS)에 걸린 대상체를 식별하는 방법으로서, 8번 삼염색체증을 갖는 상기 대상체를 진단하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 36

골수이형성 증후군 (MDS)을 치료하는 방법으로서, 텔로머라제 저해제의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상체는 8번 삼염색체증을 갖는 것으로서 진단되는, 방법.

청구항 37

골수이형성 증후군 (MDS)에 걸린 대상체의 치료에 사용되는 텔로머라제 저해제로서, 상기 텔로머라제 저해제의 투여 이후에 상기 대상체로부터 얻은 생물학적 시료는 상기 텔로머라제 저해제의 투여 이전에 상기 대상체로부터 얻은 생물학적 시료의 기저선 hTERT 발현 수준과 비교하여 hTERT 발현 수준이 감소된 것으로 결정되는, 텔로

머라제 저해제.

청구항 38

골수이형성 증후군 (MDS)에 걸린 대상체의 치료에 사용되는 텔로머라제 저해제로서, 상기 대상체는 8번 삼염색 체증을 갖는 것으로서 진단되는, 텔로머라제 저해제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2018년 11월 29일자로 제출된 미국 가출원 US 62/772,861, 2019년 2월 27일자로 제출된 미국 가출원 US 62/811,271 및 2019년 6월 12일자로 제출된 미국 가출원 US 62/860,557에 대한 우선권을 주장하고, 각각의 출원은 본원에 이들의 전문이 참고문헌으로 통합된다.

배경 기술

[0003] 골수이형성 증후군 (MDS)는 혈액 및 골수의 암을 포함하는 일군의 증상이다. 또한 이들은 난치성 빈혈, 모세포가 과다한 난치성 빈혈, 다중계열 이형성을 갖는 난치성 혈구감소증, 단일계열 이형성을 갖는 난치성 혈구감소증 및 만성 골수단핵구성 백혈병과 같은 질환을 포함한다. MDS는 혈액 세포의 골수 부류의 효과적이지 않은 생산이 관여하는 혈액학적 내과 병태의 집단이다. MDS에서, 미성숙한 혈액 줄기 세포 (모세포)는 건강한 적혈구, 백혈구 또는 혈소판이 되지 못한다. 모세포는 골수에서 사멸하거나, 혈액으로 이동한 직후 건강한 백혈구, 적혈구 및/또는 혈소판이 골수에서 형성되지 못하도록 공간을 차지한다.

[0004] MDS는 주로 노인에게 침범하고, 빈혈, 혈구감소증 및 백혈병성 형질전환의 고위험을 특징으로 한다 (Cheson *et al.*, Blood 2006, 108: 419-425). 임상 관행에서, MDS는 달리 설명되지 않은 빈혈이 다른 혈구감소증, 평균 혈구 부피의 증가 또는 적혈구 분포 범위의 증가와 관련될 때 의심된다. 진단은 골수 검사 및 세포유전학 연구를 수반한다. 골수는 전형적으로 과다증식성이다. 진단은 정보를 주는 세포의 10% 이상에서 적혈구, 과립구 또는 거대핵세포 이형성증의 입증을 기초로 한다 (Vardiman *et al.*, Blood 2009, 114(5): 937-951). MDS는 시간이 경과하면서 진행할 수 있다. 예를 들면, MDS에 걸린 환자는 종종 중증 빈혈을 일으키고, 자주 혈액 수혈을 요구한다. 또한, 출혈 및 감염의 위험이 혈소판 및 호중구가 적거나 기능이 저하되어 각각 발생한다. 일정 경우에, 질환은 악화되고, 환자는 진행성 골수 기능상실에 의해 유발된 혈구감소증 (낮은 혈액 계수)으로 발달한다. 다른 경우에, 질환은 급성 골수성 백혈병 (AML)으로 형질전환된다. 골수 골수모세포의 전반적 백분율이 특정한 컷오프 (세계건강기구 (WHO)의 경우 20% 및 프랑스-미국-영국 (FAB) 아형의 경우 30%) 초과로 상승하는 경우라면, AML로의 형질전환이 일어난 것으로 말한다. 치료 옵션이 적혈구생성 자극제 (ESA)에 대한 재발성 또는 불응성인 저-위험도 MDS에 걸린 환자에게는 제한된다.

[0005] MDS를 평가하는 표준 예후판정 도구는 국제 예후판정 배점 시스템 (IPSS)이고, 이는 골수 모세포, 세포유전학 및 혈구감소증의 존재를 포함하는 여러 예후판정 변수를 기초로 하여 환자를 낮은, 중간-1, 중간-2 및 높은 위험도 카테고리로 분류한다. 이들 4가지 분류군에 대한 생존 중앙값은 각각 5.7년, 3.5년, 1.2년 및 0.4년으로 추정되어 왔다. 이들 분류군의 25% 환자에 대한 AML로 진행되는 시간 중앙값은 각각 9.4년, 3.3년, 1.1년 및 0.2년이었다 (Greenberg *et al.*, Blood 1997, 89(6): 2079-2088). 낮은 및 중간-1 위험도 MDS에 걸린 환자는 "저-위험도" 질환에 걸린 것으로서 언급될 수 있는 한편, 중간-2 및 높은 위험도 MDS에 걸린 환자는 "고-위험도" 질환에 걸린 것으로서 언급될 수 있다.

[0006] 서방 국가에서 ≥ 70 세 노인 환자에서, MDS의 발병율은 보수적으로도 매년 100,000명 인구 당 대략 30 내지 40 사례로 추정된다. 노인 인구에 의해, MDS 사례는 수적으로 증가할 것으로 예상된다. 저-위험도 환자의 백혈병성 형질전환의 비율 감소에도 불구하고, 대부분의 환자는 환자의 보고된 결과에 미치는 심오한 효과와 함께 빈혈 및 빈혈 관련 증상으로 고생한다 (Almeida *et al.*, Leukemia Res. 2017, 50: 50-57). MDS에 걸린 많은 빈혈 환자는 궁극적으로 적혈구 ("RBC") 수혈에 의존성을 발생시키고, 만성 RBC 수혈로부터 생긴 철 과부하가 질환의 전반적 이환율에 기여하는 요인일 수 있음을 증거로 시사한다 (Malcovati *et al.*, J. Clin. Oncol. 2005: 7594-7603; Malcovati *et al.*, Haematologica 2006, 91: 1588-1590; Steensma D.P., Mayo Clinic Proc. 2015, 90(7): 969-983). WHO 판정기준에 따라 1992년 및 2004년 사이에 이탈리아에서 MDS에 걸린 것으로 진단된 426명 환자로부터 나온 후향적 데이터 분석은 매월 2 유닛의 수혈 요구가 MDS에 걸린 환자의 기대 수명을 대략 50%

감소시킴을 보여주었다 (Malcovati *et al.*, Haematologica 2006).

- [0007] MDS에 대한 치료 전략은 주로 IPSS 점수를 기초로 한다. 단지 약 12개월 동안 치료되지 않는 경우 생존 중앙값을 갖는 IPSS 중간-2 또는 높은 위험도로서 분류된 환자 (고-위험도 MDS)에서, 치료 목표는 질환 경과를 변경시키고, AML로의 진행을 피하며, 생존을 연장하는 것이다. IPSS 낮은 또는 중간-1 위험도로서 분류된 환자 (저-위험도 MDS)에서, 생존은 더 연장되지만, 많은 환자가 MDS 이외의 원인으로 사망한다. 이들 환자의 치료는 혈구감소증 및 수혈의 결과를 개선하고, 삶의 질을 향상하는 것을 목표로 한다 (Ades *et al.*, Lancet 2014, 383(9936): 2239-2252).
- [0008] 저-위험도 del(5q)가 결여된 MDS에 걸린 환자의 경우, 빈혈의 제 1 치료는 적혈구생성 자극제 (ESA) 또는 기타 조혈 성장인자의 사용이 관여한다. 과립구 콜로니-자극인자가 있거나 없는 고용량 ESA (예로, 에포에틴 알파)는 30% 내지 50% 범위에서 지속기간 중앙값 2년 (id.)의 적혈구 반응 비율을 수득하였다. ESA에 대한 반응의 핵심 바람직한 예후판정 요인은 RBC 수혈의 요구가 낮거나 없으며 (< 2 충전된 적혈구 유닛/개월), 혈청 에리트로포이에틴 수준이 낮은 것이다 (≤ 500 유닛/L) (Hellstrom-Lindberg *et al.*, Br. J. Haematol. 2003, 120(6): 1037-1046). 연구는 ESA가 고-위험도 MDS 및 AML로 진행할 가능성에 미치는 효과가 전혀 없음을 보여주었고, 이들이 심지어 RBC 수혈 단독과 비교하여 저-위험도 MDS의 생존을 개선시킬 수 있음을 강하게 시사한다 (Garcia-Manero *et al.*, J. Clin. Oncol. 2011, 29(5): 516-523). 고-위험도 MDS 또는 AML로 동시에 진행되지 않으면, ESA에 대한 일차 불응성을 갖거나 반응 성공 6개월 이내에 재발된 환자는 AML 형질전환의 위험이 비교적 높고 (23.1%), 생존 기간 (중앙값 3년)이 단축되는 것으로 관찰된 반면, 치료에 반응하고 6개월이 넘어 재발된 환자는 실패 이후 7년째 9% AML 위험도 및 4.5년의 전반적 생존 중앙값으로 더욱 바람직한 결과를 나타내었다 (Kelaidi *et al.*, Leukemia 2013, 27(6): 1283-1290).
- [0009] 미국에서 ESA에 반응하지 않는 저-위험도 del(5q)가 결여된 MDA에 걸린 환자를 위한 승인받은 치료법은 없으며, ESA 실패 이후의 치료 옵션은 제한적이다. 저-위험도 MDS에 걸린 대부분의 환자는 궁극적으로 장기간 RBC 수혈을 요구할 것이고, 이는 종종 철 과부하를 수반한다 (Ades *et al.*, Lancet 2014; Fenaux *et al.*, Blood 2013, 121: 4280-4286; Steensma *et al.*, Mayo Clin. Proc. 2015). MDS에 걸린 환자의 기대 수명은 RBC 수혈 부담과 역으로 관련됨이 관찰되어 왔다 (Malcovati *et al.*, Haematologica 2006). 빈번한 RBC 수혈에도 불구하고 만성 빈혈에 걸린 환자는 관련 이환 (예로, 심장 기능상실, 기절, 피로) 및 삶의 질 저하로 위협할 수 있다 (Crawford *et al.*, Cancer 2002, 95: 888-895).
- [0010] 메틸화 강하제 (HMA) (예로, 아자시티딘 및 데시타빈)는 일정 저-위험도 MDS 환자를 포함하는 모든 프랑스-미국-영역 (FAB) 아형에 대한 치료로서 승인을 받았다. 이들 약물이 고-위험도 MDS 환자에서 수혈 요구를 감소시키는 반면, ESA 실패 이후 HMA를 투여받는 저-위험도 환자에 대한 장기간 결과의 개선 증거는 부재하다. ESA로 치료된 del(5q)가 결여된 저-위험도 MDS에 걸린 1,698명 환자의 후향적 연구에서, ESA 실패 이후 HMA로의 후속 치료를 받은 환자 (n = 194)는 5년 전반적 생존에서 유의한 개선을 경험하지 못하였다 (Park *et al.*, J. Clin. Oncol. 2017, 35(14): 1591-1597). 다른 보고서에 따르면, ESA 실패 이후 수혈에 의존하는 저-위험도 MDS에 걸린 환자의 코호트에서, 아자시티딘은 대략 14% 내지 33%의 환자에서 RBC-TI를 유도한다 (Fili *et al.*, Clin. Cancer J. 2013, 19: 3297-3308; Thepot *et al.*, Haematologica 2016, 101: 918-925; Tobiasson *et al.*, Blood Cancer J. 2014, 4, e189). 제한된 유익 및 관찰된 독성 (호중구 감소증, 감염)의 관점에서, 아자시티딘은 이들 환자를 위한 치료로서 권장될 수 없다 (Tobiasson *et al.*, Blood Cancer J. 2014).
- [0011] del(5q) 염색체 이상은 MDS에 걸린 환자 중 10% 내지 15%에서 관찰되고, 바람직한 예후판정과 관련된다 (Oliva *et al.*, Ann. Hematol. 2013, 92(1): 25-32). 레날리도미드로의 치료는 이러한 환자 중 대략 2/3에게 수혈 비의존성의 결과를 가져온다 (Ades *et al.*, Lancet 2014; Fenaux *et al.*, Blood 2013, 121(21): 4280-4286). 제 3상 연구에서, TI의 지속기간 중앙값에는 도달하지 못하였다 (중앙값 추적, 1.55년) (Fenaux *et al.*, Blood 2011, 118(14): 3765-3776). 골수억제가 가장 자주 보고되는 등급 3 또는 4 독성이고, 혈액 계수의 면밀한 모니터링이 레날리도미드 요법의 첫 주에 요구된다.
- [0012] 또한, 레날리도미드는 MDS 집단 중 85% 내지 90%를 차지하는 수혈 의존성 del(5q)가 결여된 MDS에 대한 치료로서 연구되어 왔다. 이들 대상체 중 대다수는 레날리도미드에 반응하지 않는다. 혈액학적 독성 (즉, 호중구 감소증 및 혈소판 감소증)은 del(5q) MDS에 걸린 환자보다 미약하다 (Loiseau *et al.*, Exp. Hematol. 2015, 43(8): 661-72). HMA와 마찬가지로, ESA 실패 이후 레날리도미드로의 치료는 저-위험도 del(5q)가 결여된 MDS 환자를 치료하는데 사용될 때 전반적 생존을 유의하게 개선하지 못하는 것으로 확인되었다 (Park *et al.*, J. Clin. Oncol. 2017).

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0013] 면역억제 요법이 특정 저-위험도 del(5q)가 결여된 MDS 환자를 위한 치료 옵션인 반면, 형질전환이 없는 생존에 미치는 유의한 효과는 전혀 관찰되지 않았으며, 혈액학적 독성을 포함하는 부작용 및 관련된 심각한 부작용 예컨대 출혈 및 감염이 보고되었다 (Almeida *et al.*, Leukemia Res. 2017). 전형적으로, 동종유래 줄기 세포 이식은 의학적으로 해당되는 고-위험도 MDS 환자에게 유보되지만, 대안의 치료제 옵션이 효과적이지 않은 경우 (id.) IPSS 중간-1 위험도 MDS, 약한 위험도 세포유전학 또는 지속적인 모세포 상승을 갖는 < 60세 내지 70세 노인 환자와 같은 특정 저-위험도 환자에게는 옵션으로 고려될 수 있다.

과제의 해결 수단

- [0014] 골수이형성 증후군 (MSD)에 걸린 대상체에서 치료 효능을 모니터링하는 방법이 제공된다. 또한, 텔로머라제 저해제로의 치료를 위해 MDS에 걸린 대상체를 식별하는 방법 및 MDS를 치료하는 방법이 제공된다. 본 발명의 방법은 텔로머라제 저해제의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계 및 대상체로부터 얻은 생물학적 시료에서 hTERT 발현 수준을 평가하는 단계를 포함할 수 있다. 일정 경우에, hTERT 발현 수준의 50% 이상의 감소는 텔로머라제 저해제로의 치료가 유익할 가능성을 증가시키는 대상체를 식별한다. 대상체는 HMA, 레날리도미드 또는 둘 다로의 치료에 대해 미감작일 수 있다. 일정 경우에, 대상체는 낮은 또는 중간-1 IPSS 위험도 MDS 및/또는 적혈구 생성 자극제 (ESA)에 대한 재발성/난치성 MDS에 걸린 것으로서 분류된다. 특정 경우에, 대상체는 del(5q)가 결여된다. 일정 경우에, 텔로머라제 저해제는 이메텔스타트 또는 이메텔스타트 소듐이다.
- [0015] 텔로머라제 저해제로 MDS를 대상체에서 치료하는 방법이 제공된다. 텔로머라제 저해제는 이메텔스타트 또는 이메텔스타트 소듐이다. 대상체는 HMA, 레날리도미드 또는 둘 다로의 치료에 대해 미감작일 수 있다. 일정 경우에, 대상체는 낮은 또는 중간-1 IPSS 위험도 MDS 및/또는 적혈구 생성 자극제 (ESA)에 대한 재발성/난치성 MDS에 걸린 것으로서 분류된다. 특정 경우에, 대상체는 del(5q)가 결여된다. 일정 경우에, 대상체는 IPSS-R 중간 및 약한 세포유전학 위험도로서 분류된다.

도면의 간단한 설명

- [0016] 본 발명의 기술한 요약, 뿐만 아니라 다음의 상세한 설명은 첨부된 도면과 연결하여 해석될 때 더 잘 이해될 것이다. 본 발명을 도시할 목적으로, 도면은 본 발명의 구현예를 보여주고 있다. 그러나, 본 발명이 나타나 있는 명확한 배열, 예시 및 도구에 한정되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

도 1a 및 도 1b (제 1 데이터)는 본원의 실험 섹션에서 기재된 바와 같이 적혈구 (RBC) 수혈 의존성 (TD) 환자의 이메텔스타트 소듐의 연구에서, 수혈이 없는 최장 간격의 폭포형 플롯 (도 1a) 및 최상의 8주 간격 동안 수혈량의 절대 변화 (도 1b)를 나타낸다. HI-E = 적어도 8주 동안 전처리 수준을 넘는 적어도 1.5 g/dL의 Hb 상승 또는 이전의 RBC 수혈 부담과 비교하여 (IWG 2006으로부터 적용된 판정기준) RBC 수혈/8주의 적어도 4 유닛의 감소를 기초로 한 혈액학적 개선-적혈구; HI-E Hb = 8주 동안 적어도 1.5 g/dL로 헤모글로빈의 상승이 지속되는 HI-E; TI = 수혈 비의존성; TR = 8주 동안 적어도 4 유닛으로 수혈 감소.

도 2 (제 1 데이터)는 예시적인 24주 수혈 비의존성 (TI) 반응자에 대한 혈액학 및 이메텔스타트 소듐 투여의 시간 경과를 나타낸다.

도 3a 및 도 3b (제 2 데이터)는 본원의 실험 섹션에서 기재된 바와 같이 적혈구 (RBC) 수혈 의존성 (TD) 환자의 이메텔스타트 소듐의 연구에서, 수혈이 없는 최장 간격의 폭포형 플롯 (도 3a) 및 최상의 8주 간격에서 수혈량의 절대 변화 (도 3b)를 나타낸다. HI-E = 적어도 8주 동안 전처리 수준을 넘는 적어도 1.5 g/dL의 Hb 상승 또는 이전의 RBC 수혈 부담과 비교하여 (IWG 2006으로부터 적용된 판정기준) RBC 수혈/8주의 적어도 4 유닛의 감소를 기초로 한 혈액학적 개선-적혈구; HI-E Hb = 8주 동안 적어도 1.5 g/dL로 헤모글로빈의 상승이 지속되는 HI-E; TI = 수혈 비의존성; TR = 8주 동안 적어도 4 유닛으로 수혈 감소.

도 4 (제 2 데이터)는 EPO 및 RS 하위군의 효능 결과를 나타낸다.

도 5 (제 2 데이터)는 예시적인 24주 수혈 비의존성 (TI) 반응자의 경우 혈액학 및 이메텔스타트 소듐 투여 시간대를 나타낸다.

도 6 (제 2 데이터)은 지속가능한 TI를 보인 환자에서 헤모글로빈 및 이메텔스타트 소듐 투약을 나타낸다.

도 7 (제 4 데이터)는 연구 주기 1 및 2 동안 환자에서 평균 hTERT RNA 발현 수준이 치료 이전의 기저선보다 감소하는 것을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본 출원은 골수이형성 증후군 (MSD)에 걸린 대상체에서 치료 효능을 모니터링하는 방법을 제공한다. 또한, 텔로머라제 저해제로의 치료를 위해 MDS에 걸린 대상체를 식별하는 방법 및 MDS를 치료하는 방법이 제공된다. 본 발명의 방법은 텔로머라제 저해제의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계 및 대상체로부터 얻은 생물학적 시료에서 hTERT 발현 수준을 평가하는 단계를 포함할 수 있다. 일정 경우에, hTERT 발현 수준의 50% 이상의 감소는 텔로머라제 저해제로의 치료가 유익할 가능성을 증가시키는 대상체를 식별한다. 대상체는 HMA, 레날리도미드 또는 둘 다의 치료에 대해 민감할 수 있다. 일정 경우에, 치료 받는 대상체는 낮은 IPSS 위험도 MDS, 중간-1 IPSS 위험도 MDS, 적혈구생성 자극제 (ESA)에 대한 재발성 MDS, MS에 대한 난치성 MDS 또는 이들의 조합을 갖는 것으로서 분류된다. 또한, 대상체는 del(5q)가 걸여될 수 있다. 본 발명을 한정하지 않고 명확하게 하기 위해, 본 발명의 상세한 설명은 본 발명의 특정 특징, 구현예 또는 출원을 기술하거나 도시하는 하위섹션으로 구분된다. 일정 구현예에서, 대상체는 8번 삼염색체증을 갖는 것으로서 진단된다.

[0018] A. 정의

[0019] 본원에 사용된 바, 용어 "약"은 양 및 일시적 지속기간 등과 같은 측정가능한 값을 언급할 때, 특정된 값으로부터 $\pm 20\%$ 내지 $\pm 0.1\%$, 바람직하게 $\pm 20\%$ 또는 $\pm 10\%$, 더욱 바람직하게 $\pm 5\%$, 더욱 더 바람직하게 $\pm 1\%$, 훨씬 더 바람직하게 $\pm 0.1\%$ 의 변화를 이룬 변화가 개시된 방법을 수행하는데 적절한 것과 같이 포괄하도록 의미한다.

[0020] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 포유동물과 같은 환자에게 투여에 허용가능한 염 (주어진 용량 요법에 허용가능한 포유동물 안전성을 갖는 반대이온으로의 염)을 의미한다. 이러한 염은 약제학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기로부터 및 약제학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 산으로부터 유래한다. "약제학적으로 허용가능한 염"은 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 말하고, 이 염은 당해 기술분야에 널리 공지된 다양한 유기 및 무기 반대이온으로부터 유래하고, 단지 예로서 소듐 등을 포함하며, 분자가 염기성 작용기를 포함할 때, 유기 또는 무기 산의 염은 염산화물 등과 같다. 관심있는 약제학적으로 허용가능한 염은 알루미늄, 암모늄, 아르기닌, 바륨, 벤자틴, 칼슘, 콜리네이트, 에틸렌디아민, 라이신, 리튬, 마그네슘, 메글루민, 프로케인, 포타슘, 소듐, 트로메타민, N-메틸글루카민, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 클로로프로케인, 디에탄올아민, 에탄올아민, 피페라진, 아연, 디이소프로필아민, 디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민 및 트리에탄올아민 염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0021] 용어 "이의 염(들)"은 산의 양성자가 금속 양이온 또는 유기 양이온 등과 같은 양이온으로 대체될 때 형성되는 화합물을 의미한다. 바람직하게, 염은 약제학적으로 허용가능한 염이다. 예로서, 본 화합물의 염은 화합물이 무기 또는 유기 산에 의해 양성자가 부가되어 양이온을 형성하는 염을, 염의 음이온성 구성성분으로서 무기 또는 유기 산의 컨쥬게이트 염기와 함께 포함한다. 관심있는 염으로는 알루미늄, 암모늄, 아르기닌, 바륨, 벤자틴, 칼슘, 세슘, 콜리네이트, 에틸렌디아민, 리튬, 마그네슘, 메글루민, 프로케인, N-메틸글루카민, 피페라진, 포타슘, 소듐, 트로메타민, 아연, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 클로로프로케인, 디에탄올아민, 에탄올아민, 피페라진, 디이소프로필아민, 디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민 및 트리에탄올아민 염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 뉴클레오시드간 결합의 골격을 포함하는 본원에 도시된 임의의 올리고뉴클레오타이드 구조의 경우, 이러한 올리고뉴클레오타이드가 또한 임의의 편리한 염 형태를 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 일정 구현예에서, 뉴클레오시드간 결합의 산성 형태는 단순히 도시된다. 일정 경우에, 본 발명의 화합물의 염은 1개의 양이온 염이다. 특정 경우에, 본 발명의 화합물의 염은 2개의 양이온 염이다. 일정 경우에, 본 발명의 화합물의 염은 3개의 양이온 염이다. "용매화물"은 용질의 분자 또는 이온과 용매 분자의 조합에 의해 형성되는 복합체를 말한다. 용매는 유기 화합물, 무기 화합물 또는 둘 다의 혼합물일 수 있다. 용매의 일정 예는 메탄올, N,N-디메틸포름아미드, 테트라하이드로퓨란, 디메틸설폭사이드 및 물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 용매가 물일 때, 형성된 용매화물은 수화물이다.

[0022] "입체이성질체" 및 "입체이성질체들"은 동일한 원자 연결도를 갖지만 공간에서 서로 다른 원자 배열을 갖는 화합물을 말한다. 입체이성질체는 예를 들면 시스 및 트랜스 이성질체, E 및 Z 이성질체, 광학이성질체 그리고 부분입체이성질체를 포함한다. 하나 이상의 치환기를 포함하는 본원에 개시된 임의의 작용기에 관하여, 당연히

이러한 기는 입체적으로 실제하지 않고/거나 합성적으로 실행불가능한 임의의 치환 또는 치환 양상을 포함하지 않는 것으로 이해된다. 모든 입체이정질체는 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0023] 당업자라면 본원에 기술된 기의 다른 호변체성 배열이 가능한 것으로 인식할 것이다. 본 발명의 화합물의 모든 호변체 형태는 특이적으로 표시되지 않더라도, 화합물의 기의 가능한 호변체성 배열 하나가 기술되는 구조에 의해 포괄되는 것으로 이해된다.

[0024] 본 발명의 화합물의 입체이정질체의 호변체의 약제학적으로 허용가능한 염의 용매화물을 포함하는 것으로 의도된다. 이들은 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0025] 특정 구현예를 보다 자세하게 기술하기 이전에, 본 발명은 당연히 달라질 수 있는 바와 같이 기술된 특정 구현예에 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본원에 사용된 용어학은 단지 특정 구현예를 기술할 목적이고, 본 발명의 범주가 단지 첨부된 청구범위에 의해 제한된 것이기 때문에 제한하려고 의도되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0026] 값의 범위가 제공되는 곳에서, 해당 범위의 상한 및 하한 사이에 달리 문맥상 명백하게 진술되지 않는 한 하한의 1/10 단위로 각 개입된 값 및 해당 언급된 범위에서 임의의 다른 언급된 또는 개입된 값은 본 발명 내에 포괄되는 것으로 이해된다. 이러한 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있으며 진술된 범위에서 임의의 특이적으로 배제된 한계로 또한 본 발명 내에 포괄된다. 진술된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 곳에서, 이들 포함된 한계 중 어느 하나 또는 둘 다를 배제하는 범위도 역시 본 발명에 포함된다.

[0027] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자라면 공통적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 방법 및 재료와 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료도 본 발명의 관행 또는 테스트에 사용될 수 있지만, 대표적인 예시적 방법 및 재료가 이제 설명된다.

[0028] 본 명세서에 인용된 모든 간행물 및 특허는 각 개별 간행물 또는 특허가 참고문헌으로 통합되도록 특이적으로 및 개별적으로 표시된 것과 같이 본원에 통합되며, 본원에 참고문헌으로 통합되어 간행물이 인용하는 것과 연결하여 방법 및/또는 재료를 개시하고 설명한다. 임의의 간행물의 인용은 출원일 이전에 이의 개시를 위한 것이고, 본 발명이 이전의 발명으로 인해 이러한 간행물을 선행할 권리가 없음을 인정하는 것으로 고려되어서는 안 된다. 또한, 제공된 공개일은 실제 공개일과 상이할 수 있고, 이는 독립적으로 검증되는 것이 필요할 수 있다.

[0029] 본원에 및 첨부된 청구범위에 사용된 바, 단수형 "a", "an" 및 "the"는 달리 문맥상 명백하게 진술되지 않는 한 다수의 대상을 포함함을 유의한다. 또한, 청구범위는 임의의 선택적인 요소를 배제하도록 설계될 수 있음을 유의한다. 이와 같이, 이러한 진술은 청구범위 요소의 재인용과 연결하여 "단독" 및 "단지" 등과 같은 배제적인 용어학의 사용 또는 "부정적인" 제한의 사용을 위한 선행 기초로서 제공하려고 의도된다.

[0030] 본원에 설명되고 예시되는 개별적인 구현예 각각은 본 발명의 범주 또는 정신을 벗어나지 않고도 임의의 여러 구현예로부터 쉽게 분리되거나 이들의 특징과 조합될 수 있는 구별된 구성성분 및 특징을 갖는다. 임의의 인용된 방법은 인용된 과정의 순서로 또는 논리적으로 가능한 임의의 다른 순서로 수행될 수 있다.

[0031] 전체에 걸쳐 사용된 바, "MDS"는 골수이형성 증후군 또는 골수이형성 증후군들을 말한다.

[0032] B. 약동학 (PD)

[0033] 본 발명은 부분적으로, 골수이형성 증후군 (MDS)에 걸린 대상체에서 텔로머라제 억제 요법에 대한 반응 및 대상체의 텔로머라제 hTERT 발현 수준의 기저선 수준으로부터 감소 사이의 연관성을 입증하는 약동학적 효과를 기초로 한다. 예를 들면, 본원에 설명된 임상 연구에서, 8주 수혈 비의존성 (TI) 반응자에서 비-반응자에서보다 더 높은 %의 대상체가 hTERT RNA 발현 수준의 50% 이상의 감소를 달성하였다.

[0034] 본 발명은 MDS에 대한 텔로머라제 억제 요법이 유익할 수 있는 환자의 계층 구분 및 식별 또는 선별을 제공하고, 치료를 시행하는 대상체에서 반응, 재발 및 예후관정을 모니터링하는 방법을 제공한다.

[0035] 본 발명의 양태는 텔로머라제 저해제로의 치료를 위해 MDS에 걸린 대상체를 식별하거나 선별하는 방법 및 MDS를 치료하는 방법을 포함한다. 또한, MDS에 걸린 대상체에서 치료 효능을 모니터링하는 방법이 제공된다. 일정 경우에, 본 발명의 방법의 구현예가 기초로 하는 약동학적 효과는 50% 이상, 예컨대 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상 또는 90% 이상으로 hTERT RNA 발현의 감소이다.

- [0036] 텔로머라제 리보핵단백질은 구성성분 또는 소단위체로 구성되고, 이들 중 2가지는 텔로머라제 RNA 주형 (hTR) 및 텔로머라제 역전사효소 단백질 (hTERT)이다. hTERT 발현 수준은 임의의 편리한 방법을 사용하여 평가되고/거나, 결정되고/거나, 측정될 수 있다. 다양한 방법이 체액에서 텔로머라제 구성성분의 mRNA 또는 관련 단백질의 증폭, 검출 및 측정에 적용될 수 있다. 본 발명의 방법에서의 용도에 적용될 수 있는 관심있는 방법 및 검정법은, 예로 TaqMan 형광 방법론을 기초로 하는 실시간 정량적 RT-PCR 검정법, 단백질 발현을 위한 면역조직화학 방법 그리고 미국 특허 US 6,607,898; Bieche *et al.*, Clin. Cancer Res. 2000년 2월 1일, (6)(2): 452-459; Terrin *et al.* Leukemia 2007, 21: 965-972 ("Telomerase expression in B cell chronic lymphocytic leukemia predicts survival and delineates subgroups of patients with the same Ig VH mutation status and different outcome"); 및 Palma *et al.*, Experimental Hematology 2013, 41: 615-626 ("Telomere length and expression of human telomerase reverse transcriptase splice variants in chronic lymphocytic leukemia")에 의해 기술된 방법을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0037] hTERT 발현 수준은 임의의 편리한 표적 세포에서 평가되거나 측정될 수 있다. 표적 세포는 이에 한정되지 않지만 환자의 골수 또는 말초 혈액의 세포를 포함하는 임의의 환자의 편리한 세포일 수 있다. 일정 경우에, 표적 세포는 환자의 골수 시료로부터 단리된다. 일정 경우에, 표적 세포는 환자의 말초 혈액 시료로부터 단리된다. 표적 세포는 과립구일 수 있다.
- [0038] hTERT RNA 발현 수준은 임의의 편리한 방법을 사용하여 RNA 시료에서 평가되거나 측정될 수 있다. RNA 시료는 먼저 골수 시료 시료, 말초 혈액 시료 또는 둘 다를 얻은 다음 RNA를 골수 시료 시료, 말초 혈액 시료 또는 둘 다를로부터 단리함으로써 얻을 수 있다. 일 구현예에서, 환자로부터 시료를 얻는 단계는 환자로부터 골수 시료를 얻고, 골수 시료로부터 세포를 단리하고, 단리된 세포로부터 RNA 및/또는 DNA를 추출하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 환자로부터 RNA 시료를 얻는 단계는 환자로부터 말초 혈액 시료를 얻고, 말초 혈액 시료로부터 세포를 단리하고 (예로, 과립구), 단리된 세포로부터 RNA 및/또는 DNA를 추출하는 것을 포함한다.
- [0039] **C. 치료**
- [0040] 본 발명의 양태는 골수이형성 증후군 (MDS)을 텔로머라제 저해제로, 특정한 제제 예로 메틸화 강하제 (HMA) 및 레날리도미드로부터 선택되는 제제로의 치료에 대해 민감적인 대상체에서 치료하는 방법을 포함한다. 대상체가 질병에 대한 특정한 치료를 시행한 적이 없는 경우, 대상체는 치료에 대해 "민감적 (naive)"인 것으로 고려된다. ESA 요법에 대한 재발성/난치성 MDS에 걸린 환자의 이메텔스타트로의 치료는 빈혈의 발병 감소를 포함하여 결과를 개선시킬 수 있다.
- [0041] 대상체는 암의 치료를 필요로 하는 포유동물이다. 일반적으로 대상체는 인간 환자이다. 본 발명의 일정 구현예에서, 대상체는 비-인간 영장류와 같은 비-인간 포유동물, 동물 모델 (예로, 스크리닝, 특성화 및 약제의 평가에 사용되는 마우스 및 래트와 같은 동물) 및 기타 포유동물일 수 있다. 본원에 사용된 바, 용어 환자, 대상체 및 개인은 상호교환적으로 사용된다.
- [0042] 본원에 사용되고, 당해 기술분야에 널리 공지된 바와 같이, "치료"는 임상 결과를 포함하여 유익하거나 원하는 결과를 획득하는 접근법이다. 본 발명의 목적으로, 유익하거나 원하는 임상 결과는 검출가능하거나 검출불가능한 여부와 관계없이, 하나 이상의 증상의 완화 또는 개선, 질환 정도의 감축, 질환의 안정화된 (예로, 악화되지 않음) 상태, 질환 전파의 예방, 질환의 진행 지연 또는 느린 진행, 질환 상태의 개선 또는 경감 및 (일부 또는 전부) 퇴행을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 또한, "치료"는 치료를 받지 않은 경우 기대된 생존과 비교하여 연장된 생존을 의미할 수 있다.
- [0043] 특정 경우에, 본 발명의 방법은 이전에 메틸화 강하제 (HMA) 또는 레날리도미드로 치료받은 적이 없는 대상체에서 이전에 이와 같이 치료받았던 대상체와 비교하여 증진된 치료제 반응을 제공한다. "증진된 치료제 반응"은 적절한 대조군과 비교하여 MDS 치료법의 일차 및/또는 이차 종결점에서 통계적으로 유의한 개선 및/또는 MDS의 하나 이상의 증상의 개선 (예로, 본원에 기술된 바와 같음), 예로 적혈구 (RBC) 수혈 비의존성 (TI)의 비율 및/또는 지속기간 또는 혈액학적 개선 (HI) 비율을 의미한다. 일정 경우에, 본 발명의 방법은 예로 5주 이상, 6주 이상, 7주 이상, 8주 이상, 9주 이상, 10주 이상, 12주 이상, 16주 이상, 20주 이상 또는 심지어 24주 이상과 같은 4주 이상 지속되는 적혈구 (RBC) 수혈 비의존성 (TI)의 치료 효과를 제공한다. 일정 경우에, TI의 시간 및/또는 TI의 지속기간은 유의하게 개선된다. 특정 경우에, 본 발명의 방법은 30주 이상, 36주 이상, 42주 이상, 48주 이상, 60주 이상 또는 심지어 더 긴 기간과 같은 24주 이상인 TI의 지속기간을 제공한다.
- [0044] 메틸화 강하제 (HMA)는, 예로 DNA 메틸전이효소의 활성을 차단함으로써 DNA 메틸화를 억제하는 제제 (DNA 메틸

전이효소 저해제 / DNMT 저해제)이다. 관심있는 HMA는 데시타빈 (CAS 등록번호: 2353-33-5; 5-아자-2'-테옥시시티딘), 아자시티딘 (CAS 등록번호: 320-67-2, 5-아자시티딘) 및 구아데시타빈 (SGI-110)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일정 경우에, 대상체는 데시타빈 치료에 대해 민감적이다. 일정 경우에, 대상체는 아자시티딘 치료에 대해 민감적이다. 다른 경우에, 대상체는 데시타빈 및 아자시티딘 둘 다의 치료에 대해 민감적이다.

[0045] 레날리도미드는 다발성 골수종 및 MDS를 포함하여 다양한 염증성 장애 및 암을 치료하는데 사용되는 약물이다. 레날리도미드 (CAS 등록번호: 191732-72-6; 2,6-피페리딘디온 3-(4-아미노-1,3-디히드로-1-옥소-2H-이소인돌-2-일), 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온)는 탈리도미드의 유도체이다. 레날리도미드는 다양한 혈액학적 및 고형 암을 치료하는데 채용될 수 있는 광범위한 생물학적 활성을 제공하는 다양한 작용 메커니즘을 갖는다.

[0046] 결실 5q (del(5q))는 특정한 형태의 MDS 대상체에서 발견되는 염색체 이상을 말한다 (Adema *et al.*, Hematologica 2013년 12월, 98(12): 1819-1821; Sole *et al.*, Hematologica 2005, 90(9): 1168-78). 본 발명의 방법의 일정 경우에, 대상체는 del(5q)를 갖는 인간 환자이다. 일정 경우에, 대상체는 del(5q)가 결여된 인간 환자이다. del(5q)가 결여된 대상체는 del(5q) 염색체 이상을 갖지 않는 대상체이다. 특정 경우에, del(5q)가 결여된 대상체는 인간이다.

[0047] 특정 경우에, 대상체는 치료 이전에 메틸화 강하제 (HMA) 또는 레날리도미드 둘 중 하나를 투여받지 않았으며, del(5q) 염색체 이상을 갖지 않는다 (예로, del(5q)가 결여됨). 특정 경우에, del(5q)가 결여된 대상체는 인간이다.

[0048] 특정 구현예에서, 대상체는 중간 또는 약한 세포유전학 위험도를 갖는 인간 환자이다. 일정 경우에, 대상체는 8번 삼염색체증을 갖는 것으로서 진단된 인간 대상체이다. 특정 경우에, 대상체는 8번 삼염색체 모자이크증을 갖는 인간 대상체이다. 다른 경우에, 대상체는 모자이크형이 없는 8번 삼염색체증을 갖는 인간 대상체이다. 용어 "모자이크증"은 본원에 통상적인 의미로 사용되어 대상체 내의 세포가 상이한 유전적 조합을 갖는 병태를 말한다. 모자이크형의 8번 삼염색체증을 갖는 것으로서 진단된 인간 대상체에서, 대상체의 일정 세포는 8번 염색체의 3개 사본을 갖는 반면, 다른 세포는 8번 염색체의 2개 사본을 갖는다.

[0049] 특정 구현예에서, 방법은 텔로머라제 저해제로의 치료를 위해 골수이형성 증후군 (MDS)에 걸린 대상체를 식별하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 방법은 대상체를 8번 삼염색체증 (모자이크형이 있거나 없음)을 갖는 것으로서 식별하는 단계; 텔로머라제 저해제의 투여 이후에 환자로부터 얻은 생물학적 시료에서 hTERT 발현 수준을 측정하는 단계; 및 생물학적 시료의 hTERT 발현 수준을 텔로머라제 저해제의 투여 이전의 기저선 hTERT 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하고, 여기서 생물학적 시료에서 hTERT 발현 수준의 감소는 텔로머라제 저해제로의 치료가 유익할 가능성을 증가시키는 환자를 식별한다.

[0050] 다른 구현예에서, 방법은 8번 삼염색체증을 갖는 것으로서 진단된 대상체에서 골수이형성 증후군 (MDS)를 치료하는 방법을 포함하고, 여기서 방법은 8번 삼염색체증을 갖는 것으로서 진단된 대상체를 식별하는 단계; 텔로머라제 저해제의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계; 및 텔로머라제 저해제의 투여 이후에 환자로부터 얻은 생물학적 시료에서 hTERT 발현 수준을 평가하는 단계를 포함한다.

[0051] 또 다른 구현예에서, 방법은 골수이형성 증후군 (MDS)에 걸린 대상체에서 치료 효능을 모니터링하는 단계를 포함하고, 여기서 방법은 텔로머라제 저해제의 투여 이후에 8번 삼염색체증을 갖는 것으로서 진단된 환자로부터 얻은 생물학적 시료에서 hTERT 발현 수준을 측정하는 단계; 및 생물학적 시료에서 hTERT 발현 수준을 텔로머라제 저해제의 투여 이전의 기저선 hTERT 발현 수준과 비교하는 단계를 포함하고, 여기서 생물학적 시료에서 hTERT 발현 수준의 50% 이상의 감소는 텔로머라제 저해제로의 치료가 유익할 가능성을 증가시키는 대상체를 식별한다.

[0052] 특정 구현예에 따른 방법에서, 대상체는 8번 삼염색체증을 갖는 것으로서 진단된 환자이다. 다른 구현예에서, 대상체는 8번 삼염색체증을 갖는 것으로서 진단된 환자이고, 메틸화 강하제 (HMA), 레날리도미드 및 이들의 조합으로부터 선택된 제제로의 치료에 대해 민감적이다. 다른 구현예에서, 대상체는 8번 삼염색체증을 갖는 것으로서 진단된 환자이고, del(5q)가 결여된 인간 환자이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 8번 삼염색체증을 갖는 것으로서 진단된 환자이고, MDS는 적혈구생성 자극제 (ESA)에 대한 재발성/난치성 MDS와 같은 재발성 또는 난치성 MDS이다.

[0053] D. 골수이형성 증후군 (MDS)

[0054] 골수이형성 증후군 ("MDS")는 혈액 및 골수의 암을 포함하는 일군의 질환이고, 일정 경우에 효과적이지 않은 조

혈 작용으로부터 유발된 혈구감소증을 특징으로 할 수 있다. 이에 한정되지 않는 난치성 빈혈과 같은 질환, 모세포가 과다한 난치성 빈혈, 다중계열 이형성을 갖는 난치성 혈구감소증, 단일계열 이형성을 갖는 난치성 혈구감소증, 만성 골수단핵구성 백혈병, 단리된 del(5q)를 갖는 MDS 및 분류되지 않은 MDS를 포함하는 다양한 MDS는 본 발명의 방법을 사용하여 치료될 수 있다.

[0055] MDS는 더 짧은 텔로미어 및 다발성 클론성 유전적 이상을 갖는 악성 전구체 세포 클론으로부터 생기는 클론성 골수증식을 특징으로 한다. 텔로머라제 활성 (TA) 및 인간 텔로미어 역전사효소 (hTERT)의 발현은 MDS에서 유의하게 증가되고, 조절이 곤란한 세포 성장에서 역할을 담당하고, 계속되는 통제되지 않는 악성 전구체 세포 클론의 증식을 유도할 수 있다. 더 높은 TA 및 hTERT, 뿐만 아니라 더 짧은 텔로미어 길이는 저-위험도 MDS에 걸린 환자의 나쁜 예후판정 특징이고, 전반적 더 짧은 생존을 유도한다. ESA 요법 이후에 재발되거나, 이에 대해 난치성인 저-위험도 MDS에서 빈혈에 대한 치료 옵션은 제한된다. MDS 클론을 이메텔스타트로 표적하는 것은 ESA에 대한 재발성/난치성 MDS에 걸린 환자에서, 빈혈을 포함하여 결과를 개선할 수 있다.

[0056] 일정 구현예에서, 본 발명의 방법은 예로 난치성 빈혈, 모세포가 과다한 난치성 빈혈, 다중계열 이형성을 갖는 난치성 혈구감소증, 단일계열 이형성을 갖는 난치성 혈구감소증 및 만성 골수단핵구성 백혈병과 같은 골수이형성 증후군과 관련된 적어도 하나의 증상을 완화시키는 용도를 제공한다. 일정 구현예에서, 증상은 호흡의 단축, 피로, 허약, 기절, 코피, 타박상, 입 또는 잇몸 출혈, 혈변, 점상출혈 또는 뇌졸중을 포함한다.

[0057] 일정 경우에, 대상체는 재발성 또는 난치성 MDS를 갖는다. "난치성 MDS"는 임의의 편리한 MDS 관련 요법으로의 치료 이후에 환자의 골수에서 여전히 MDS 세포를 갖는 환자를 말한다. "재발성 MDS"는 퇴행 이후에 환자의 골수에 MDS 세포의 회귀 및 정상 혈액 세포의 감소를 보이는 환자를 말한다. 특정 경우에, 대상체는 적혈구생성 자극제 (ESA)에 대한 재발성/난치성 MDS를 갖는다. ESA는 일정 MDS의 경우에 일정 기간 동안 헤모글로빈 수준을 증가시키고, 수혈 의존성을 없앨 수 있다. 관심있는 ESA는 에리트로포이에틴-알파, 에리트로포이에틴-베타 및 다르베포이에틴을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0058] 일정 구현예에서, 대상체는 8번 삼염색체증을 갖는 인간 환자로서 식별된다. 특정 구현예에서, 대상체는 모자이크형의 8번 삼염색체증을 갖는 인간 환자이다. 다른 경우에, 대상체는 모자이크형이 없는 8번 삼염색체증을 갖는 인간 환자이다.

[0059] 본 발명의 방법의 특정 구현예에서, 대상체는 낮은 또는 중간-1 IPSS 위험도 MDS 대상체로서 분류된다. 골수이형성 증후군 (MDS) 환자는 골수에서 세포사멸 과정이 만연하고 사이토카인에 결함 반응이 있는 저-위험도 환자군 (낮은 또는 중간-1 [INT-1] IPSS) 그리고 골수 전구체의 성숙 차단이 기본적 변경인 고-위험도 환자군 (중간-2 [INT-2] 및 높은 IPSS)으로 구분될 수 있다. 일정 경우에, 수혈 의존성은 부정적인 예후판정 변수이다. 이와 같이, 본 발명의 특정 구현예에서, 대상체는 적혈구 (RBC) 수혈 의존성이다. 일정 경우에, 수혈 의존성 대상체는 본 발명의 방법에 따른 투여 이전에 8주에 걸쳐 약 4 유닛 이상, 또는 8주에 걸쳐 4 내지 14 유닛, 또는 8주 당 약 6 유닛 이상의 RBC 수혈을 필요로 한다. 충전된 적혈구 (PRBC)로의 유닛은 약 300 mL/유닛일 수 있다. 전혈로의 유닛은 약 450 내지 500 mL/유닛일 수 있다.

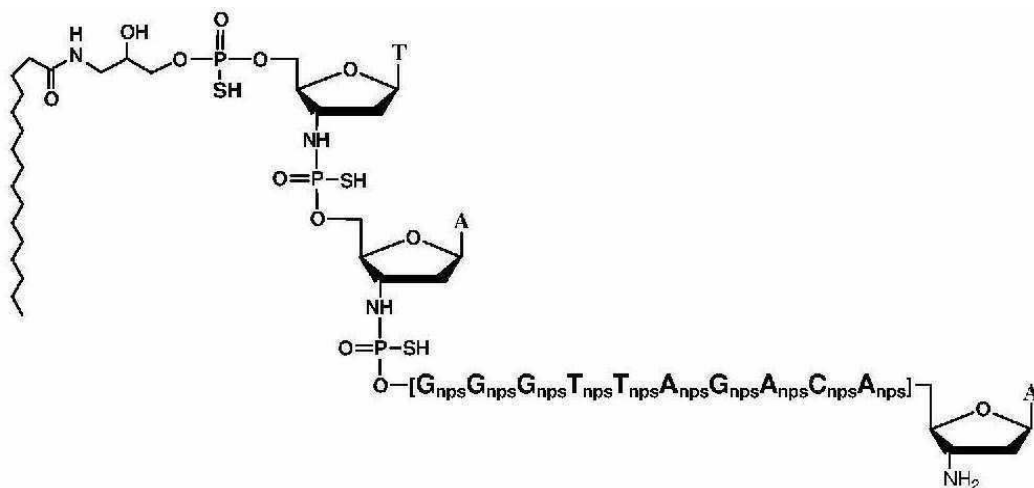
[0060] 국제 예후판정 배점 시스템 (IPSS)은 MDS의 기수 판정을 위해 개발된 시스템이다. IPSS는 3가지 요인, 골수 세포에서 백혈구 모세포의 백분율 (0 내지 2의 척도로 배점됨); 존재하는 경우 골수 세포에서 염색체 이상 (0 내지 1로 배점됨); 및 1회 이상의 혈액 세포 계수의 존재 (0 내지 0.5도로 배점됨)로 등급화된다. 각 요인에는 가장 잘 관찰하여 가장 낮은 점수로 점수가 주어진다. 다음으로 각 요인의 점수가 다함께 합산되어 IPSS 점수를 낸다. IPSS는 MDS에 걸린 사람을 4가지 환자군, 낮은 위험도, 중간-1 위험도, 중간-2 위험도 및 높은 위험도로 구분한다.

[0061] E. 텔로머라제 저해제

[0062] 임의의 편리한 텔로머라제 저해제는 본 발명의 방법에서 용도를 찾을 수 있다. 일정 구현예에서, 텔로머라제 저해제는 텔로머라제를 억제하는 활성을 갖는 올리고뉴클레오타이드, 구체적으로 국제특허출원 WO 2005/023994 및/또는 WO 2014/088785에 정의된 바와 같은 올리고뉴클레오타이드이고, 상기 발명은 본원에 이들의 전문이 참고문헌으로 통합된다. 일정 경우에, 하나 또는 하나 이상의 텔로머라제 저해제 (예로, 2개 또는 3개의 텔로머라제 저해제)가 혈액학적 악성 종양을 치료하도록 포유동물에게 투여될 수 있다.

[0063] 이메텔스타트

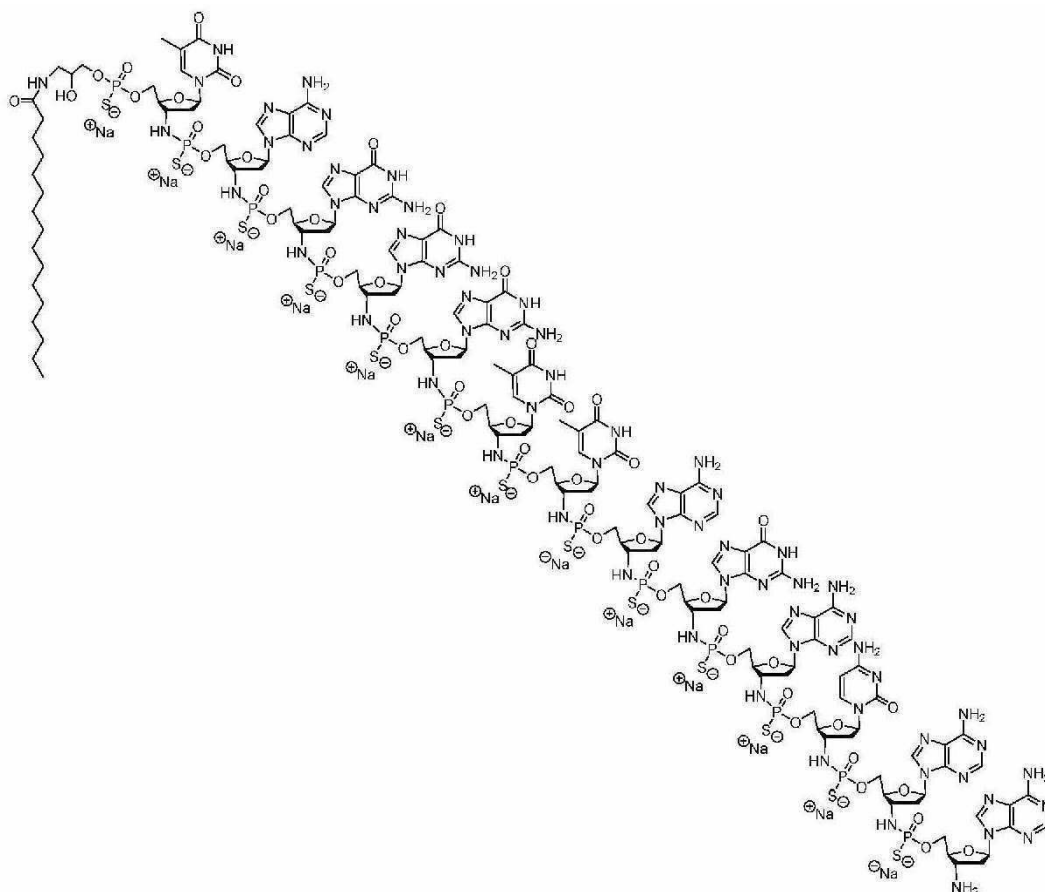
[0064] 특정 구현예에서, 텔로머라제 저해제는 이의 호변체 및 이의 염, 예로 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 이메텔스타트이다. 이메텔스타트는 혈액학적 악성 종양에서 임상적 활성을 갖는 새로운 1세대 텔로머라제 저해

제이다 (Baerlocher *et al.*, NEJM 2015, 373: 920-928; Tefferi *et al.*, NEJM 2015, 373: 908-919).

[0065]

[0066] 여기서 "nps"는 하나의 뉴클레오시드의 3' 탄소와 인접한 뉴클레오시드의 5' 탄소를 연결하는 티오포스포르아미데이트 결합, —NH—P(=O)(SH)—O— 을 나타낸다.

[0067] 특정 경우에, 텔로머라제 저해제는 이의 호변체를 포함하는 이메텔스타트 소듐이다. 이메텔스타트 소듐은 이메텔스타트의 소듐염이고, 이는 합성 지질-컨쥬게이션된 십삼량체 올리고뉴클레오티드 N3' → P5' 티오포스포르아미데이트이다. 이메텔스타트 소듐은 인간 텔로머라제 RNA (hTR) 주형 영역에 상보적인 공유 결합으로 지질화된 십삼량체 올리고뉴클레오티드 (하기에 나타냄)인 텔로머라제 저해제이다. 이메텔스타트 소듐의 화학명은 DNA, d(3'-아미노-3'-데옥시-P-티오)(T-A-G-G-G-T-T-A-G-A-C-A-A), 5'-[O-[2-히드록시-3-(헥사데카노일아미노)프로필]포스포로티오에이트], 소듐염 (1 : 13) (서열번호 1)이다. 이메텔스타트 소듐은 안티센스 메커니즘을 통해 작용하지 않으므로, 이러한 요법으로 공통적으로 관찰되는 부작용이 없다.



[0068]

- [0069] 이메텔스타트 소듐
- [0070] 달리 표시되지 않거나 문맥상 명백하지 않는 한, 본원에서 이메텔스타트에 대한 언급은 또한 이의 호변체 및 이의 염, 예로 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 언급된 바와 같이, 이메텔스타트 소듐은 구체적으로 이메텔스타트의 소듐염이다. 달리 표시되지 않거나 문맥상 명백하지 않는 한, 본원에서 이메텔스타트소듐에 대한 언급은 또한 이의 호변체 모두를 포함한다.
- [0071] 이메텔스타트 및 이메텔스타트 소듐은 다른 곳에서 기술된 바와 같이 생산되거나, 제형화되거나, 획득될 수 있다 (예로, Asai *et al.*, Cancer Res. 2003, 63: 3931-3939; Herbert *et al.*, Oncogene 2005, 24: 5262-5268; 및 Gryaznov, Chem, Biodivers. 2010, 7: 477-493). 달리 표시되지 않거나 문맥상 명백하지 않는 한, 본원에서 이메텔스타트에 대한 언급은 또한 이의 염을 포함한다. 언급된 바와 같이, 이메텔스타트 염은 구체적으로 이메텔스타트의 소듐염이다.
- [0072] 이메텔스타트는 텔로머라제의 RNA 주형을 표적하고, 다양한 암 세포주 및 마우스의 종양 이종이식편에서 텔로머라제 활성 및 세포 증식을 억제한다. 유방암, 비-소세포 폐암 및 기타 고형 종양, 다발성 골수종 또는 만성 림프구성 백혈병에 걸린 환자를 포함하는 제 1상 연구는 약물 약리학 및 약동학에 관한 정보를 제공하여 왔다. 진성 혈소판 증가증에 걸린 환자를 포함하는 후속 제 2상 연구는 JAK2 V617F 및 CALR 돌연변이 유전자좌 부하에서 유의한 감소를 동반하는 혈소판 저하 활성을 나타내었다. 이메텔스타트 소듐은 일상적으로 정맥내로 투여되고, 본 발명의 방법의 관행에서 경막내 투여, 종양내 투여 및 경구 투여 등과 같은 다른 투여 경로도 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 이메텔스타트 소듐은 임상에서 일상적으로 사용되는 용량과 비슷한 용량으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 이메텔스타트 소듐은 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같이 투여된다.
- [0073] 구체적인 구현예는 이메텔스타트가 이메텔스타트 소듐에 한정되는 다른 구현예 중 어느 하나에 따른다.
- [0074] **F. 약제학적 조성물**
- [0075] 용이한 투여를 위해, 텔로머라제 저해제 (예로, 본원에 기술된 바와 같음)는 투여 목적으로 다양한 약제학적 형태로 제형화될 수 있다. 일정 경우에, 텔로머라제 저해제는 약제학적 조성물로서 투여된다. 약제학적 조성물의 담체 또는 희석제는 조성물의 나머지 성분과 양립가능하고, 이의 수여자에게 해롭지 않은 의미에서 "허용가능"하여야 한다. 약제학적 조성물은 구체적으로 경구, 직장내, 경피 투여에 적합한, 비경구 투여에 의한 또는 흡입에 의하는 단일 용량 형태일 수 있다. 일정 경우에, 투여는 정맥내 주사를 통할 수 있다. 예를 들면, 경구 용량 형태로 조성물을 제조할 때, 예를 들면 물, 글리콜, 오일 및 알코올 등과 같은 임의의 보통의 약제학적 매질은 현탁액, 시럽, 엘리시르, 에멀전 및 용액과 같은 경구 액체 조제물의 경우에; 또는 전분, 당, 카올린, 희석제, 활택제, 결합제 및 분해제 등과 같은 고체 담체는 분말, 환제, 캡슐 및 정제의 경우에 채용될 수 있다. 이들의 용이한 투여 덕분에, 정제 및 캡슐은 고체 약제학적 담체가 자명하게 채용되는 가장 유리한 경구 용량 단위이다. 비경구 투여를 위해, 담체는 예를 들면 용해도를 돕도록 다른 성분이 포함되지만, 보통 적어도 부분적으로 멸균수를 포함할 것이다. 예를 들면 담체가 식염수 용액, 포도당 용액 또는 식염수와 포도당 용액의 혼합물을 포함하는 주사가능한 용액이 제조될 수 있다. 예를 들면 담체가 식염수 용액, 포도당 용액 또는 식염수와 포도당 용액의 혼합물을 포함하는 주사가능한 용액이 제조될 수 있다. 본원에 기술된 텔로머라제 저해제를 포함하는 주사가능한 용액은 연장된 작용을 위한 오일에서 제형화될 수 있다. 이러한 목적의 적절한 오일은 예를 들면 땅콩유, 참기름, 면종유, 옥수수유, 대두유, 긴 사슬 지방산의 합성 글리세롤 에스테르 및 이들과 다른 오일의 혼합물이다. 적절한 액체 담체 및 현탁제 등이 채용될 수 있는 주사가능한 현탁액도 또한 제조될 수 있다. 또한, 사용 직전에 액체 형태 조제물로 전환시키려고 의도된 고체 형태 조제물이 포함된다. 경피 투여에 적합한 조성물에서, 담체는 선택적으로, 피부에 미치는 유의한 부작용을 도입하지 않는 적은 비율의 임의의 특성의 적합한 첨가제와 선택적으로 조합되는 투과 증진제 및/또는 적합한 습윤제를 포함한다. 상기 첨가제는 피부에 대한 투여를 용이하게 할 수 있고/거나, 원하는 조성물을 제조하는데 도움이 될 수 있다. 조성물은 다양한 방식으로, 예로 경피 패치로서, 스폿-온으로서, 연고로서 투여될 수 있다.
- [0076] 용이한 투여 및 균일한 용량을 위해 전술한 약제학적 조성물을 단위 용량 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 단위 용량 형태는 단위 용량으로서 적합한, 물리적으로 구분된 단위를 말하고, 각 단위는 필요한 약제학적 담체와 조합하여 원하는 치료 효과를 생산하도록 계산된 선결정된 정량의 활성 성분을 포함한다. 이러한 단위 용량 형태의 예는 정제 (계산되거나 코팅된 정제를 포함함), 캡슐, 환제, 분말 패킷, 웨이퍼, 좌약, 주사가능한 용액 또는 현탁액 등 및 이들의 분할된 복수 형태이다.
- [0077] 약제학적 조성물에서 본원에 기술된 약물의 용해도 및/또는 안정성을 증진하기 위하여, α -, β - 또는 γ -사이

클로텍스트린 또는 이들의 유도체, 구체적으로 히드록시알킬 치환된 사이클로텍스트린, 예로 2-히드록시프로필-β-사이클로텍스트린 또는 설포부틸-β-사이클로텍스트린을 채용하는 것이 유리할 수 있다. 또한, 알코올과 같은 보조-용매가 약제학적 조성물에서 텔로머라제 저해제의 용해도 및/또는 안정성을 개선할 수 있다.

[0078] 투여 방식에 의존하여, 약제학적 조성물은 본원에 기술된 텔로머라제 저해제를 바람직하게 0.05 내지 99 중량%, 더욱 바람직하게 0.1 내지 70 중량%, 더욱 더 바람직하게 0.1 내지 50 중량% 그리고 약제학적으로 허용가능한 담체를 1 내지 99.95 중량%, 더욱 바람직하게 30 내지 99.9 중량%, 더욱 더 바람직하게 50 내지 99.9 중량% 포함할 것이고, 모든 백분율은 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0079] G. 투여 및 투여 섭생

[0080] 투여 빈도는 대상체에게 유의한 독성을 생성하지 않고도 MDS 증상의 중증도 (예로, 본원에 기술된 바와 같음)를 감소시키는 임의의 빈도일 수 있다. 예를 들면, 투여 빈도는 2개월마다 약 1회 내지 매주 약 1회, 대안적으로 매월 약 1회 내지 매월 약 2회, 대안적으로 6주마다 약 1회, 대안적으로 5주마다 약 1회, 대안적으로 4주마다 약 1회, 대안적으로 3주마다 약 1회, 대안적으로 2주마다 약 1회 또는 대안적으로 매주 약 1회일 수 있다. 투여 빈도는 일정하게 유지될 수 있거나, 치료 지속기간 동안 변경가능할 수 있다. 하나 이상의 텔로머라제 저해제를 포함하는 조성물로의 치료 경과를 휴식 기간을 포함할 수 있다. 예를 들면, 텔로머라제 저해제를 포함하는 조성물은 3주 기간에 걸쳐 매주, 이어서 2주 휴식 기간으로 투여될 수 있고, 이러한 섭생은 다회 반복될 수 있다. 유효량과 마찬가지로, 다양한 요인이 특정한 적용에 사용된 실제 투여 빈도에 영향을 줄 수 있다. 예를 들면, 유효량, 치료의 지속기간, 다수의 치료제의 사용, 투여 경로 그리고 MDS 및 관련 증상의 중증도는 투여 빈도의 증가 또는 감소를 요구할 수 있다.

[0081] 텔로머라제 저해제 (예로, 이메텔스타트 또는 이메텔스타트 소듐)을 포함하는 조성물을 투여하는 유효 지속기간은 대상체에게 유의한 독성을 생성하지 않고도 MDS 증상의 중증도 (예로, 본원에 기술된 바와 같음)를 감소시키는 임의의 지속기간일 수 있다. 따라서, 유효 지속기간은 1개월 내지 수개월 또는 수년 (예로, 1개월 내지 2년, 1개월 내지 1년, 3개월 내지 2년, 3개월 내지 10개월 또는 1개월 내지 18개월)으로 변할 수 있다. 일반적으로, MDS 치료를 위한 유효 지속기간은 2개월 내지 12개월의 지속기간 범위일 수 있다. 일정 경우에, 유효 지속기간은 개인 대상체가 살아있는 한의 기간일 수 있다. 다수의 요인이 특정한 치료에 사용된 실제 유효 지속기간에 영향을 줄 수 있다. 예를 들면, 유효 지속기간은 투여 빈도, 유효량, 다수의 치료제의 사용, 투여 경로 그리고 MDS 및 관련 증상의 중증도에 따라 변할 수 있다.

[0082] 특정 경우에, 치료 경과 및 MDS와 관련된 하나 이상의 증상의 중증도는 모니터링될 수 있다. 임의의 방법이 MDS 증상의 중증도가 감소되는지 여부를 결정하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, MDS 증상의 중증도 (예로, 본원에 기술된 바와 같음)는 생검 기법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0083] 본 발명의 방법에 사용된 바, 텔로머라제 저해제는 임상에서 일상적으로 사용되는 용량과 비슷한 용량과 같은 치료적으로 유효한 임의의 용량으로 투여될 수 있다. 공지되고 승인받은 항암제에 특이적 용량 섭생 (예로, 권장되는 유효 용량)이 의사에게 공지되어 있으며, 예를 들면 의사의 테스트 레퍼런스 2003년, 제 57판, Medical Economics Company Inc., Oradell N.J.; The Pharmacological Basis of Therapeutics" 2001년 제 10판, McGraw-Hill, New York에서 찾을 수 있는 제품 설명에 제공되고/거나, 연방 약물 관리기관으로부터 입수가 가능하고/거나 의학 문헌에서 논의된다.

[0084] 일정 양태에서, 대상체에게 투여되는 텔로머라제 저해제, 이메텔스타트 소듐의 용량은 약 1.0 mg/kg 내지 약 13.0 mg/kg이다. 다른 양태에서, 텔로머라제 저해제의 용량은 약 4.5 mg/kg 내지 약 11.7 mg/kg, 약 6.0 mg/kg 내지 약 11.7 mg/kg 또는 약 6.5 mg/kg 내지 약 11.7 mg/kg이다. 일정 구현예에서, 텔로머라제 저해제의 용량은 적어도 약 4.7 mg/kg, 4.8 mg/kg, 4.9 mg/kg, 5.0 mg/kg, 5.5 mg/kg, 6.0 mg/kg, 6.1 mg/kg, 6.2 mg/kg, 6.3 mg/kg, 6.4 mg/kg, 6.5 mg/kg, 6.6 mg/kg, 6.7 mg/kg, 6.8 mg/kg, 6.9 mg/kg, 7 mg/kg, 7.1 mg/kg, 7.2 mg/kg, 7.3 mg/kg, 7.4 mg/kg, 7.5 mg/kg, 7.6 mg/kg, 7.7 mg/kg, 7.8 mg/kg, 7.9 mg/kg, 8 mg/kg, 8.1 mg/kg, 8.2 mg/kg, 8.3 mg/kg, 8.4 mg/kg, 8.5 mg/kg, 8.6 mg/kg, 8.7 mg/kg, 8.8 mg/kg, 8.9 mg/kg, 9 mg/kg, 9.1 mg/kg, 9.2 mg/kg, 9.3 mg/kg, 9.4 mg/kg, 9.5 mg/kg, 9.6 mg/kg, 9.7 mg/kg, 9.8 mg/kg, 9.9 mg/kg, 10 mg/kg, 10.1 mg/kg, 10.2 mg/kg, 10.3 mg/kg, 10.4 mg/kg, 10.5 mg/kg, 10.6 mg/kg, 10.7 mg/kg, 10.8 mg/kg, 10.9 mg/kg, 11 mg/kg, 11.1 mg/kg, 11.2 mg/kg, 11.3 mg/kg, 11.4 mg/kg, 11.5 mg/kg, 11.6 mg/kg, 11.7 mg/kg, 11.8 mg/kg, 11.9 mg/kg, 12 mg/kg, 12.1 mg/kg, 12.2 mg/kg, 12.3 mg/kg, 12.4 mg/kg, 12.5 mg/kg, 12.6 mg/kg, 12.7 mg/kg, 12.8 mg/kg, 12.9 mg/kg 또는 13 mg/kg 중 임의의 용량을 포함한다.

- [0085] 일부 구현예에서, 개인에게 투여되는 텔로머라제 저해제의 유효량은 적어도 약 1 mg/kg, 2.5 mg/kg, 3.5 mg/kg, 4.7 mg/kg, 5 mg/kg, 6.0 mg/kg, 6.5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 9.4 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg 또는 20 mg/kg 중 임의의 양을 포함한다. 일부 구현예에서, 개인에게 투여되는 텔로머라제 저해제의 유효량은 적어도 약 1 mg/kg, 2.5 mg/kg, 3.5 mg/kg, 5 mg/kg, 6.5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 9.4 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg 또는 20 mg/kg 중 임의의 양을 포함한다. 다양한 구현예에서, 개인에게 투여되는 텔로머라제 저해제의 유효량은 약 350 mg/kg, 300 mg/kg, 250 mg/kg, 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 50 mg/kg, 30 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 7.5 mg/kg, 6.5 mg/kg, 5 mg/kg, 3.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 1 mg/kg 또는 0.5 mg/kg 미만 중 임의의 양을 포함한다.
- [0086] 텔로머라제 저해제를 포함하는 약제학적 조성물의 예시적인 투약 빈도는 매일, 격일, 매주 2회, 매주 3회, 중단 없이 매주, 4주 동안 3주 매주, 3주마다 1회, 격주 1회, 3주 동안 2주 매주를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일정 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 매주 1회, 격주 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회 또는 8주마다 1회 투여된다. 일정 구현예에서, 조성물은 약 매주 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 또는 7회 (예로, 매일) 또는 매일 3회, 매일 2회 중 임의의 빈도로 투여된다. 일정 구현예에서, 각 투여 간의 간격은 약 6개월, 3개월, 1개월, 20일, 15일, 12일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일 또는 1일 미만 중 임의의 간격이다. 일정 구현예에서, 각 투여 간의 간격은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 8개월 또는 12개월 미만 중 임의의 간격이다. 일정 구현예에서, 투약 스케줄의 중단은 없다. 일정 구현예에서, 각 투여 사이의 간격은 약 1주 미만이다.
- [0087] 이메텔스타트 (예로, 이메텔스타트 소듐)와 같은 텔로머라제 저해제는 임의의 적절한 방법을 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들면, 이메텔스타트 (예로, 이메텔스타트)와 같은 텔로머라제 저해제는 4주마다 1회로 일정 기간 동안 (예로, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간 또는 5시간) 정맥내 투여될 수 있다. 일정 구현예에서, 이메텔스타트는 매주 1회, 약 2시간 동안 7 내지 10 mg/kg로 정맥내 투여된다. 특정 구현예에서, 이메텔스타트는 3주마다 1회, 약 2시간 동안 2.5 내지 7 mg/kg로 정맥내 투여된다. 일 구현예에서, 이메텔스타트는 4주마다 1회, 약 2시간 동안 0.5 내지 5 mg/kg로 정맥내 투여된다. 일 구현예에서, 이메텔스타트는 3주마다 1회, 약 2시간 동안 약 2.5 내지 10 mg/kg로 정맥내 투여된다. 대안적으로, 이메텔스타트는 4주마다 1회, 약 2시간 동안 약 0.5 내지 9.4 mg/kg로 정맥내 투여된다.
- [0088] 상기 방법의 특정 구현예에서, 이메텔스타트는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회 또는 8회 이상의 용량 주기 동안 투여되고, 각 주기는 4주마다 1회, 약 7 내지 10 mg/kg 이메텔스타트의 정맥내 투여; 4주 동안 매주 1회, 약 7 내지 10 mg/kg 이메텔스타트의 정맥내 투여; 3주마다 1회, 약 2.5 내지 10 mg/kg 이메텔스타트의 정맥내 투여; 또는 4주마다 1회 약 0.5 내지 9.4 mg/kg 이메텔스타트의 정맥내 투여를 포함한다. 특정 경우에, 각 용량 주기는 4주마다 1회, 약 7 내지 10 mg/kg 이메텔스타트의 정맥내 투여를 포함한다. 일정 경우에, 각 용량 주기는 약 4주마다 1회, 약 7.5 mg/kg 이메텔스타트의 정맥내 투여를 포함한다.
- [0089] 본 발명의 일 구현예에서, 이메텔스타트는 항히스타민, 코르티코스테로이드 또는 둘 다로의 사전 투약에 이어서, 4주마다 1회, 약 7 내지 10 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 다른 구현예에서, 이메텔스타트는 항히스타민, 코르티코스테로이드 또는 둘 다로의 사전 투약에 이어서, 4주마다 1회, 약 7.5 mg/kg, 대안적으로 약 7.0 내지 약 7.7 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다.
- [0090] 특정 구현예에서, 이메텔스타트는 적어도 3회 주기 동안 4주마다 1회, 약 7.5 mg/kg, 대안적으로 약 7.0 내지 약 7.7 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여된 다음 용량이 증가된다. 특정 구현예에서, 단 ANC 및 혈소판 최하점이 각각 약 $1.5 \times 10^9/L$ 및 약 $75 \times 10^9/L$ 로 강하되지 않고, 등급 ≥ 3 비-혈액학적 독성이 없으면, 이메텔스타트의 용량은 약 9.4 mg/kg, 대안적으로 약 8.8 내지 약 9.6 mg/kg으로 증가될 수 있다.
- [0091] 암의 치료는 때로 다회 "라운드" 또는 "주기"의 약물 투여가 관여하고, 각 주기가 특정된 스케줄에 따라 (예로, 3주마다 연속 3일 동안, 매주 1회 등) 1회 이상의 약물 투여를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들면, 항암 약물은 1회 주기 내지 8회 주기 동안 또는 더 긴 기간 동안 투여될 수 있다. 하나 이상의 약물 (예로, 2개의 약물)이 대상체에게 투여될 때, 각각은 자체 스케줄에 따라 (예로, 매주, 3주마다 1회 등) 투여될 수 있다. 약물 투여는 심지어 상이한 주기성으로 투여된 약물이라도 배합될 수 있어, 둘 다의 약물이 동일일에 적어도 일정 시간에 투여되거나, 대안적으로 약물은 연속일에 적어도 일정 시간에 투여되는 것이 명백할 것이다.
- [0092] 당해 기술분야에서 이해되는 바와 같이, 암 치료제 약물로의 치료는 독성이 관찰되는 경우 또는 환자의 편의를 위해, 본 발명의 범주를 벗어나지 않고도 일시적으로 보류된 다음 재개될 수 있다.

[0093] 특정 구현예에서, 본 발명은 골수이형성 증후군 (MDS)를 치료하는 방법에 사용되는 텔로머라제 저해제로서, 상기 방법은 텔로머라제 저해제의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 메틸화 강하제 (HMA) 및 레날리도미드로부터 선택된 제제로의 치료에 대해 민감적인, 텔로머라제 저해제에 관한 것이다. 다른 구현예에서, 본 발명은 골수이형성 증후군 (MDS)를 치료하는 방법에 사용되는 텔로머라제 저해제로서, 상기 방법은 텔로머라제 저해제의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 HMA, 레날리도미드 및 이들의 조합로부터 선택된 제제로의 치료에 대해 민감적인, 텔로머라제 저해제에 관한 것이다.

[0094] 특정 구현예에서, 본 발명은 임의의 다른 구현예에서 정의된 바와 같은 방법에 사용되는 텔로머라제 저해제에 관한 것이다.

[0095] H. 예시적인 구현예

[0096] 본 발명의 MDS를 치료하는 방법의 예시적인 구현예는 텔로머라제 저해제의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계가 관여하고, 대상체는 메틸화 강하제 (HMA) 및 레날리도미드로부터 선택된 제제로의 치료에 대해 민감적인 방법으로 하기 표 A에 나타난다.

[0097] 예시적인 구현예는 표 A의 임의의 텔로머라제 저해제를 사용하여 표 A에 나타난 대상체 중 어느 하나에서 표 A에 나타난 MDS 유형 중 어느 하나를 치료하는 것을 포함하고, 여기서 대상체는 표 A에 나타난 치료 중 어느 하나에 대해 민감적이다. 특정 구현예에서, 표 A에 기술된 하나의 투여 섭생이 사용된다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 이메텔스타트 (이메텔스타트 소듐)을 사용하여 표 A에 나타난 대상체 중 어느 하나에서 표 A에 나타난 MDS 유형 중 어느 하나를 치료하는데 사용될 수 있고, 여기서 대상체는 표 A에 나타난 치료 중 어느 하나에 대해 민감적이다. 이메텔스타트 (이메텔스타트 소듐)가 사용될 때, 표 A에 나타난 임의의 투여 섭생이 사용될 수 있다.

표 A. 본 발명의 예시적인 구현예	
MDS 유형	MDS
	재발성 또는 난치성 MDS
	재발성 MDS
	난치성 MDS
	적혈구생성 자극제 (ESA) (예로, 에리트로포이에틴-알파, 에리트로포이에틴-베타, 다르베포에틴 또는 이들의 조합)에 대해 재발성/난치성 MDS
대상체	낮은 또는 중간-1 IPSS 위험도 MDS 대상체
	낮은 또는 중간-1 IPSS 위험도 MDS 대상체 및 수혈 의존성
	낮은 또는 중간-1 IPSS 위험도 MDS 대상체 및 텔로머라제 저해제의 투여 이전 8주 동안 약 4 유닛 이상의 수혈 요건으로 수혈 의존성
	수혈 의존성, 예로 텔로머라제 저해제의 투여 이전 8주 동안 약 4 유닛 이상의 수혈 요건으로 수혈 의존성
	낮은 또는 중간-1 IPSS 위험도 MDS 대상체 및 del(5q) 결여
	낮은 또는 중간-1 IPSS 위험도 MDS 대상체, del(5q) 결여 및 수혈 의존성
	낮은 또는 중간-1 IPSS 위험도 MDS 대상체, del(5q) 결여 및 텔로머라제 저해제의 투여 이전 8주 동안 약 4 유닛 이상의 수혈 요건으로 수혈 의존성
	del(5q) 결여

[0098]

치료에 대해 민감작인 대상체	del(5q) 결여 및 수혈 의존성
	del(5q) 결여 및 텔로머라제 저해제의 투여 이전 8주 동안 약 4 유닛 이상의 수혈 요건으로 수혈 의존성
	메틸화 강하제 (예로, 데시타빈 또는 아자시타빈)
	메틸화 강하제 (예로, 데시타빈 또는 아자시타빈) 및 레날리도미드
	데시타빈
	아자시타빈
	아자시타빈 및 데시타빈
	레날리도미드
	레날리도미드 및 데시타빈
	레날리도미드 및 아자시타빈
텔로머라제 저해제	임의의 적합한 저해제
	이메텔스타트 (이메텔스타트 소듐)
투여	1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회 8회 또는 8회 이상의 용량 주기 동안 텔로머라제 저해제의 투여
	1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회 8회 또는 8회 이상의 용량 주기 동안 이메텔스타트 (이메텔스타트 소듐)의 투여, 각 주기는 (a) 4주마다 1회, 약 7 내지 10 mg/kg 이메텔스타트의 정맥내 투여; (b) 4주 동안 매주 1회, 약 7 내지 10 mg/kg 이메텔스타트의 정맥내 투여; (c) 3주마다 1회, 약 2.5 내지 10 mg/kg 이메텔스타트의 정맥내 투여; 또는 (d) 4주마다 1회, 약 0.5 내지 9.4 mg/kg 이메텔스타트의 정맥내 투여를 포함함.
	1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회 8회 또는 8회 이상의 용량 주기 동안 이메텔스타트 (이메텔스타트 소듐)의 투여, 각 주기는 4주마다 1회, 약 7 내지 10 mg/kg 이메텔스타트 (이메텔스타트 소듐)의 정맥내 투여를 포함함.
	1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회 8회 또는 8회 이상의 용량 주기 동안 이메텔스타트 (이메텔스타트 소듐)의 투여, 각 주기는 4주마다 1회, 약 7.5 mg/kg 이메텔스타트 (이메텔스타트 소듐)의 정맥내 투여를 포함함.
약력학	hTERT RNA 발현의 50% 이상, 예컨대 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상 또는 90% 이상으로 감소
	hTERT 발현의 50% 이상, 예컨대 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상 또는 90% 이상으로 감소

[0099]

[0100] 다음의 실시예는 예시로서 제공되고, 제한으로서 제공되지 않는다.

[0101] 실시예

[0102] 실시예 1: 적혈구생성 자극제 (ESA) 치료에 대한 재발성/난치성인 국제 예후판정 배점 시스템 (IPSS) 낮은/중간-1 위험도 골수이형성 증후군에 걸린 수혈 의존성 (TD) 환자에서 이메텔스타트의 효능 및 안전성 (IMerge™)

[0103] 서론

[0104] IMerge™: 적혈구 (RBC) 수혈 의존성 (TD), ESA 재발성/난치성, 저-위험도 MDS 환자에서 이메텔스타트 소듐의 진행 2가지 파트의 전 세계적 연구. 파트 1은 이메텔스타트 소듐 단일요법으로의 오픈-라벨, 단일-팔 설계로 구성된다. 본 실시예는 파트 1에 등록된 32명 환자로부터의 안전성 및 효능 연구 결과를 제공한다. 리날리도미드 및 메틸화 강하제 (HMA) 치료에 대해 민감작이고, del(5q)가 결여된 환자의 하위군 분석도 역시 제시된다. 결과는 이들 환자 중에서 개선된 효능을 시사하고 있다.

[0105] 방법

[0106] **적격성:** 연구의 적격성 요건은 다음과 같다.

[0107] ● MDS로 진단된 성인: 국제 예후판정 배점 시스템 (IPSS)의 낮은 또는 중간-1 위험도.

[0108] ● 연구 진입 이전에 8주에 걸쳐 ≥ 4 유닛의 적혈구 (RBC) 수혈 요건으로서 정의되는 수혈 의존성 (TD).

[0109] ● 에포에틴 알파 40,000 U 또는 다르베포에틴 알파 150 mcg (또는 등가물) 또는 혈청 에리트로포이에틴 (sEPO) > 500 mU/mL의 적어도 8주 이후에 ESA 재발성 또는 난치성.

- [0110] ● 임의의 사전 요법 (레날리도미드 또는 HMA)가 허용됨. del(5q) 핵형을 갖는 환자가 전-치료과 상관없이 진입하도록 허용됨.
- [0111] ● 동부협력 종양학 실험군 (ECOG) 점수 0 내지 2.
- [0112] ● 성장인자 또는 수혈 지원과 독립적으로 절대 호중구 계수 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 및 혈소판 $\geq 75 \times 10^9/L$.
- [0113] ● 간 기능 테스트: AST, ALT 및 ALP $\leq$ 정상 상한의 2.5배 ($\times$ ULN), 총 빌리루빈 $\leq 3 \times$ ULN 및 직접 빌리루빈 $\leq 2 \times$ ULN (길버트 증후군으로 인하지 않는 경우).
- [0114] **치료:** 이메텔스타트 소듐을 항히스타민 및 코르티코스테로이드로의 사전 투약에 이어서 7.5 mg/kg의 출발 용량으로 4주마다 2시간 IV 주입으로서 투여하였다. 단 ANC 및 혈소판 최하점이 각각 약 $1.5 \times 10^9/L$ 및 약 $75 \times 10^9/L$ 로 강아되지 않고, 등급 ≥ 3 비-혈액학적 독성이 없으면, 출발 용량에서 적어도 3회 주기 이후에 불충분한 반응을 위해서 9.4 mg/kg으로 용량 상승을 허용하였다. 임상적으로 지시되는 바와 같이 수혈 및 골수성 성장인자를 포함하는 지원 관리를 허용하였다.
- [0115] **종결점 및 분석:**
- [0116] ● 일차 종결점: ≥ 8 주 지속하는 RBC 수혈 비의존성 (TI)의 비율.
- [0117] ● 핵심 이차 종결점:
- [0118] * 안전성,
- [0119] * ≥ 24 주 TI의 비율,
- [0120] * TI의 시간 및 지속기간,
- [0121] * 혈액학적 개선 (HI) 비율 및
- [0122] * 국제적 작업 실험군 (IWC) 당 완벽한 반응 (CR) 및 부분적 반응 (PR).
- [0123] **결과**
- [0124] **환자**
- [0125] ● 기저선 중앙값 RBC 수혈 부담, 6 유닛/8주 (범위 4 내지 14)
- [0126] 기저선 특징은 하기 표 1에 나타낸다. 하기 약어를 표 1에 나타낸다: 0 내지 1의 동부협력 종양학 실험군 수행 상태 점수 ("ECOG PS 0 내지 1"); 고리형 철적혈모구를 갖는 난치성 빈혈 ("RARS"); 또는 다중계열 이형성증 및 고리형 적혈모구를 갖는 난치성 빈혈 ("RCMD-RS").

표 1

[0127]

표 1. 기저선 특징 (N = 32)		
연령 중앙값 (범위)		68.5세 (46세 내지 83세)
남성 n (%)		16 (50)
ECOG PS 0 내지 1 (%)		29 (91)
IPSS 위험도, n (%)		
	낮은	19 (59)
	중간-1	13 (41)
핵형		
	정상	17 (53)
	임의의 비정상	11 (34)
	del(5q)	7 (22)
	미지 (소실 또는 성장 없음)	4(13)
WHO 카테고리, n (%)		
	RARS/RCMD-RS	16 (50)
	기타 모두	16 (50)
sEPO > 500 mU/mL, n (%)		13* (43)
ESA 이전		28 (88)
레날리도미드 이전, n(%)		12 (38)

데시타빈 또는 아자시타빈 이전		8 (25)
레날리도미드 및 HMA 미감작 및 del(5q) 결여, n (%)		13 (41)
* 보고된 sEPO 수준을 갖는 30명 환자 중		

[0128] 핵심 혈액학적 판정기준: ANC = 1,500 및 PLT = 75,000. 기저선 RBC 수혈 부담을 기초로 하여, 이것은 많이 수혈하는 환자의 실험군이었다.

[0129] **결과 (제 1 데이터 요약)**

[0130] 노출

[0131] ● 이 분석을 위한 추적 중앙값: 66.1주.

[0132] ● 치료 주기의 횟수 중앙값: 6.5 (범위 1 내지 20회 주기).

[0133] ● 16명의 환자 (50%)가 용량이 감소되었고, 19명의 환자 (59%)가 부작용으로 인해 주기를 지연하였다.

[0134] ● 7명의 환자에게 이메텔스타트 소듐의 용량을 9.4 mg/kg으로 상승하였다.

[0135] 효능

[0136] 하기 표 2는 핵심 효능 결과를 나타낸다.

표 2

[0137] **표 2. 핵심 효능 결과**

결과	치료된 모두 (N= 32)	레날리도미드 및 HMA 미감작 및 del(5q) 결여, (n = 13)
≥ 8주 TI 비율, n (%)	12 [*] (38)	7 (54)
기저선 수혈 부담으로부터 평균 상대 감소 (%)	-64	-71
≥ 24주 TI 비율, n (%)	5 (16)	4 (31)
TI 발생까지 시간 중앙값, 주	8.1	8.3
TI의 지속기간 중앙값, 주	23.1	42.9
적혈구 HI 비율, n (%)	20 [§] (63)	9 [§] (69)
CR + mCR + PR (IWG 당), n (%)	4 (13)	3 (23)

[0138] *결과는 2017년 10월 16일 데이터 요약 ("제 1 데이터 요약")을 기초로 하고, 이는 ≥ 8주 TI가 연구자와의 소통을 기초로 완전히 검증되지 않았다.

[0139] [§] 최상의 8주 연구 간격 동안 ≥ 4 유닛의 수혈 감소를 보인 환자, 뿐만 아니라 전처리 수준으로부터 헤모글로빈 감소를 보인 환자를 포함함.

[0140] ≥ 8주 지속하는 RBC TI의 일차 종결점을 12명/38명의 환자 (38%)에서 달성하였다.

[0141] 5명/32명 (16%)이 24주 TI를 달성하였다 (도 1a, 도 1b 및 도 2 참조). 이들 환자는 또한 8주에 걸쳐 적어도 1.5 g/dL로 헤모글로빈의 상승을 지속하였다 (HI-E Hb) (HI-E Hb = 8주에 걸쳐 적어도 1.5 g/dL로 헤모글로빈의 상승이 지속된 HI-E). 환자의 TI 지속기간 (65.1주)이 1년을 넘는다.

[0142] 20명/32명 환자 (63%)가 적혈구 혈액학적 개선 (HI)을 제공한다 (도 1a 및 도 1b 참조).

[0143] 리날리도미드 및 HMA에 대해 미감작이고, del(5q) 결여된 환자의 하위집합에서, 8주 및 24주 TI 비율이 각각 54% 및 31%였고 (전반적 집단보다 높음), 적혈구 HI 비율은 69%이었다 (전반적 집단에서 보고된 것과 유사함). 완벽한 반응 (CR) 및 골수 CR (mCR)이 각각 2명의 환자에 대해 보고되었으며, 13%의 CR + PR + mCR 비율의 경우 부분적 반응 (PR)이 없었다.

[0144] 리날리도미드 및 HMA에 대해 미감작이고, del(5q) 결여된 환자의 하위집합에서, 1명의 CR 및 모두 2명의 mCR이 있었다. 8주 TI가 고리형 철적혈모구 (RS)의 존재를 기초로 하여 상이하지 않았다: RS+의 경우 38% (6명/16명)

및 RS-의 경우 38% (6명/16명). 반응은 sEPO 수준과는 독립적인 것으로 보였으며, 보고된 기저선 sEPO 수준을 갖는 30명 환자 중 sEPO 수준 $\leq$ 500 mU/L를 갖는 41% (7명/17명)가 $\geq$ 8주 TI를 달성하였고, sEPO 수준 $>$ 500 mU/L를 갖는 38% (5명/13명)가 $\geq$ 8주 TI를 달성하였다.

[0145] 안전성

[0146] 혈구감소증, 구체적으로 호중구 감소증 및 혈소판 감소증은 전반적으로 그리고 리날리도미드 및 HMA에 대해 미감작이고, del(5q)가 결여된 하위집합에서 부작용을 가장 자주 보고하였다 (하기 표 3 참조). 이러한 환자의 하위집합은 전반적 집단과 비교하여 등급 $\geq$ 3 호중구 감소증의 더 낮은 발병을 및 등급 $\geq$ 3 혈소판 감소증의 유사한 발병율을 보였다 (하기 표 4 참조). 대부분의 경우에, 등급 $\geq$ 3의 혈구감소증은 임상적 휴유증이 없이 4주 이내에 역전가능하였고, 환자는 용량 변경 이후에 이메텔스타트 소독 치료를 계속할 수 있었다.

[0147] (호중구 감소증에 걸린 22명 중) 1명의 환자가 호중구 감소성 발열을 경험하였고, (혈소판 감소증에 걸린 18명 중) 2명의 환자는 둘 다 이메텔스타트 소독과 관련되는 등급 1의 출혈 사건과 동시에 등급 3의 혈소판 감소증을 보였으며, 이들 사건은 휴유증이 없이 회복되었다. 28명의 환자 (88%)가 적어도 등급 1로 간 기능 테스트 (LFT) 상승을 나타내었다. 이들 사건은 일반적으로 등급 1 또는 2이었고, 역전가능하였다. 4명의 환자 (리날리도미드 및 HMA에 대해 미감작이고, del(5q)가 결여된 환자의 하위집합에서 3명을 포함함)가 아스파테이트 아미노전이효소 (AST) 및/또는 알라닌 아미노전이효소 (ALT)의 등급 3 악화를 보여주고, 이들 환자 중 1명이 빌리루빈의 등급 3 악화를 가졌으며, 이 모두가 역전가능하였다.

[0148] 표 3은 가장 공통적인 치료로 출현한 부작용을 나타낸다. 표 4는 혈구감소증에서 기저선으로부터 최대 등급 변화를 나타낸다.

표 3

[0149] **표 3. 가장 공통적인 치료로 출현한 부작용 (치료 받은 모든 환자에서 $\geq$ 10% 환자)**

	치료받은 모두 (N = 32)	리날리도미드 및 HMA에 대해 미감작, del(5q) 결여 (n = 13)
$\geq$ 1 치료로 출현한 부작용을 갖는 환자 ("AE"), n (%)	31 (97)	12 (92)
호중구 감소증	22 (69)	7 (54)
혈소판 감소증	18 (56)	8 (62)
두통	8 (25)	2 (15)
알라닌 아미노전이효소 ("ALT") 증가	6 (19)	3 (23)
아스파테이트 아미노전이효소 ("AST") 증가	5 (16)	3 (23)
백혈구 감소증	5 (16)	2 (15)
근육 연축	5 (16)	2 (15)
빈혈	4 (13)	2 (15)
무력증	4 (13)	4 (31)
변비	4 (13)	2 (15)
감기	4 (13)	1 (8)
설사	4 (13)	1 (8)
호흡 곤란	4 (13)	2 (15)
독감 유사 질병	4 (13)	1 (8)
멀미	4 (13)	2 (15)
말단 부종	4 (13)	2 (15)
바이러스성 URI	4 (13)	4 (31)

표 4

표 4. 혈구감소증에서 기저선으로부터 최대 등급 변화		
	치료받은 모두 (N = 32)	리날리도미드 및 HMA에 대해 미 감작, del(5q) 결여 (n = 13)
호중구, n (%)		
악화 없음	4 (13)	3 (23)
1	3 (9)	1 (8)
2	4 (13)	2 (15)
3	8 (25)	2 (15)
4	13 (41)	5 (38)
혈소판, n (%)		
악화 없음	7 (22)	3 (23)
1	2 (6)	1 (8)
2	7 (22)	2 (5)
3	10 (31)	5 (38)
4	6 (19)	2 (15)

결과 (제 2 데이터 요약)

노출

- 이 분석을 위한 추적 중앙값: 95주.
- 치료 주기의 횟수 중앙값: 6.5 (범위 1 내지 28회 주기).
- 16명의 환자 (50%)가 용량이 감소되었고, 19명의 환자 (59%)가 주기를 지연하였다.
- 7명의 환자에게 이메텔스타트 소듐의 용량을 9.4 mg/kg으로 상승시켰다.

효율

하기 표 5는 제 2 데이터 요약에서 핵심 효능 결과를 나타낸다.

표 5

표 5. 핵심 효능 결과		
매개변수	치료된 모두(N = 32)	레날리도미드 및 HMA 미감작 및 del(5q) 결여, (n = 13)
≥ 8주 TI 비율, n (%)	11 (34)	7 (54)
≥ 24주 TI 비율, n (%)	5 (6)	4 (31)
TI 발생까지 시간 중앙값 (범위), 주	8.0 (0.1 내지 33.1)	8.3 (0.1 내지 33.1)
TI의 지속기간 중앙값 (범위), 주	23.1 (8 내지 105)	42.9 (8 내지 105)
수혈 감소 비율 (HI-E), n (%)	19 (59)	9 (69)
기저선으로부터 RBC 수혈 부담의 평균 상대 감소, %	-60	-71
CR + mCR + PR (IWG 당), n (%)	6 (19)	4 (31)

* 결과는 2018년 5월 10일 데이터 요약 ("제 2 데이터 요약")을 기초로 함.

§ 최상의 8주 연구 간격 동안 ≥ 4 유닛의 수혈 감소를 보인 환자, 뿐만 아니라 전처리 수준으로부터 헤모글로빈 감소를 보인 환자를 포함함.

반응하는 환자로부터 추적의 최대 지속기간은 115주 또는 26개월이었다.

용량을 상승시킨 7명의 대상체 중에서, 1명의 대상체가 8주 TI에 도달하였고, 3명의 대상체가 HI-E에 도달하였

다. 하위군의 경우 치료 주기의 횟수 중앙값이 8회 주기이었다. 전반적 집단 및 하위군의 치료법의 지속기간 중앙값은 24주 및 29주이었다.

[0164] 도 3a는 제 2 데이터 요약에서 수혈이 없는 최장 간격을 나타낸다. 24주 TI에서 5명 환자 중 3명이 여전히 치료 중이다. 도 3a에 나타난 데이터는 하기 표 6에 요약되어 있다.

표 6

[0165]

표 6. 수혈이 없는 최장 간격	
매개변수	치료받은 모두 (N = 32)
8주 TI 비율, n (%)	11 (34)
24주 TI 비율, n (%)	5 (16)
TI 발생까지 시간 중앙값 (범위), 주	8.0 (0.1 내지 33.1)
TI의 지속기간 중앙값 (범위), 주	23.1 (8 내지 105)

[0166] 도 3b는 최상의 8주 간격에서 수혈량의 절대 변화를 나타낸다. 수혈 부담 10을 갖는 1명의 환자가 0으로 감소하였다. TI (HI-E (TR))를 달성하지 못한 환자가 수혈 부담에서 일정 매우 의미있는 감소를 보였다. 도 3b에 나타난 데이터는 하기 표 7에 요약되어 있다.

표 7

[0167]

표 7. 최상의 8주 간격에서 수혈량의 절대 변화	
매개변수	치료받은 모두 (N = 32)
수혈 감소 비율 (HI-E), n (%)	19 (59)
기저선으로부터 RBC 수혈 부담의 평균 상대 감소, %	-60

[0168] 도 4는 제 2 데이터 요약에서 EPO 및 RS 하위군의 효능 결과를 나타낸다. 유사한 효능이 이들 하위군을 따라 관찰되었다. 도 5는 제 2 데이터 요약에서 시간 경과 시 환자의 혈액학 및 이메텔스타트 소듐 투여를 나타낸다. 도 6은 지속가능한 TI를 보인 환자에서 헤모글로빈 및 이메텔스타트 소듐 투약을 나타낸다. 도 6에서 최상단 3명의 환자는 여전히 치료를 받고 있다. 도 6에서 상단 2명의 환자는 가장 긴 추적을 하고 있다.

[0169] 안전성

[0170] 리날리도미드/HMA 미감작/del(5q) 결여된 실험군의 안전성 연구 결과는 전반적인 연구 집단과 유사하였다.

[0171] 표 8은 제 2 데이터 요약에서 가장 공통적인 치료로 출현한 부작용을 나타낸다. 표 9는 등급 3/4 혈구감소증의 발생 및 역전을 나타낸다. 표 10은 제 2 데이터 요약에서 집단 및 안전성 분석에 의해 혈구감소증에 대한 기저선이 설정되어 있어 이로부터 악화된 부작용 (CTCAE) 등급에 대한 최대 후-기저선 공통 용어 판정기준을 나타낸다.

표 8

[0172]

표 8. 가장 공통적인 치료로 출현한 부작용 (치료 받은 모든 환자에서 ≥10% 환자)		
	치료받은 모두 (N = 32)	리날리도미드 및 HMA에 대해 미감작, del(5q) 결여 (n = 13)
≥1 치료로 출현한 부작용을 갖는 환자 ("AE"), n (%)	31 (97)	12 (92)
호중구 감소증	23 (72)	7 (54)
혈소판 감소증	18 (56)	8 (62)
두통	8 (25)	2 (15)
알라닌 아미노전이효소 ("ALT") 증가	6 (19)	3 (23)
아스파테이트 아미노전이효소 ("AST") 증가	5 (16)	3 (23)
백혈구 감소증	5 (16)	2 (15)
근육 연축	5 (16)	2 (15)

설사	4 (13)	2 (15)
빈혈	4 (13)	2 (15)
무력증	4 (13)	4 (31)
등 통증	4 (13)	2 (15)
변비	4 (13)	2 (15)
호흡 곤란	4 (13)	2 (15)
독감 유사 질병	4 (13)	1 (8)
멀미	4 (13)	2 (15)
말단 부종	4 (13)	2 (15)
바이러스성 URI	4 (13)	4 (31)

표 9

표 9. 등급 3/4 혈구감소증의 발생 및 역전		
	치료받은 모두 (N = 32)	치료받은 모두 (N = 32)
호중구, n (%)		
등급 3	8 (25)	2 (15)
회복 < 4주	4 (50)	1 (50)
등급 4	13 (41)	5 (38)
회복 < 4주	12 (92)	5 (100)
혈소판, n (%)		
등급 3	10 (31)	5 (38)
회복 < 4주	9 (90)	5 (100)
등급 4	8 (25)	3 (23)
회복 < 4주	6 (75)	3 (100)

[0173]

[0174]

11명의 환자가 부작용의 치료 또는 진행하는 의학적 병력을 위해 (n = 10) 또는 예방으로서 (n = 1) 연구 동안 G-CSF를 투여 받았다.

표 10

[0175]

표 10. 집단에 의한 혈구감소증의 기저선으로부터 악화된 최대 기저선 이후 CTCAE 등급; 안전성 분석 세트			
분석 세트: 안전성	모든 대상체	표적 집단	기타 대상체
	32	1319	
호중구 (×10E9/L)			
악화 없음	4 (12.5%)	3 (23.1%)	1 (5.3%)
1	3 (9.4%)	1 (7.7%)	2 (10.5%)
2	4 (12.5%)	2 (15.4%)	2 (10.5%)
3	8 (25.0%)	2 (15.4%)	6 (31.6%)
4	13 (40.6%)	5 (38.5%)	8 (42.1%)
혈소판 (×10E9/L)			
악화 없음	5 (15.6%)	2 (15.4%)	3 (15.8%)
1	2 (6.3%)	7 (7.7%)	1 (5.3%)
2	7 (21.9%)	2 (15.4%)	5 (26.3%)
3	10 (31.3%)	5 (38.5%)	5 (26.3%)
4	8 (25.0%)	3 (23.1%)	5 (26.3%)

[0176]

유의: 기저선 이후에 상승된 CTCAE 등급으로서 정의된 악화. 등급 1 내지 4 요약이 기저선 이후 악화되었던 랩 중에서 최대 등급 랩에 따라 대상체를 분류한다.

[0177]

유의: 표적 집단은 기저선에서 사전 HMA 또는 레날리도미드를 둘 다 사용하지 않았고, del(5q) 결여된 대상체를

포함한다.

[0178] 20018년 5월 10일의 결과에 따른 데이터 ("제 2 데이터 요약")

[0179] 관찰 (데이터 요약 둘 다를 기초로 함)

[0180] 연구의 파트 1에서 32명 환자의 안전성 및 효능 데이터는 4주마다 7.5 mg/kg의 현재 투약 섭생을 사용하는 이메텔스타트의 계속된 조사를 지지한다.

[0181] 제 1 데이터 요약에서, 8주 RBC TI가 38%에서 입증되었고, 적혈구 HI가 ESA에 대한 재발성/난치성인 IPSS 낮은/중간-1 RBC 수혈 의존성 MDS 환자 중 63%에서 입증되었다. HI 상승이 유지되는 지속가능한 24주 TI가 16%의 환자에서 관찰되었다.

[0182] 제 1 데이터 요약에서, 54%의 RBC TI가 del(5q)가 없고 레날리도미드 또는 HMA에 대한 사전 노출이 없는 13명의 환자에서 (전반적 집단의 38%와 비교하여) 관찰되었으며, 반응은 더욱 지속가능하였다 (31%의 24주 TI 비율).

[0183] 정리하면, 8주 TI가 모든 환자 중 34%에서 관찰되었고, 24주 TI 비율은 16%이었다. TI의 지속기간 중앙값이 23.1주이었다.

[0184] 리날리도미드/HMA 미감작이고 del(5q) 결여된 환자의 경우에, 8주 및 24주 TI 비율은 각각 54% 및 31%이었다. 이들 환자의 경우에, TI의 지속기간 중앙값이 42.9주이었다.

[0185] 정리하면, TR (HI-E)가 모든 환자 중 59%에서 관찰되었다. 기저선으로부터 RBC 수혈 부담의 평균 상대 감소가 60%이었다.

[0186] 이들 결과는 IPSS 낮은/중간-1, TD, ESA 재발성/난치성 MDS에서 이메텔스타트 소듬 (7.5 mg/kg/4주)의 추가 연구를 지지한다. LR-MDS에 걸린 RBC TD 환자 (중앙값: 6 유닛/8주)에서, 이메텔스타트 소듬 치료는 대부분의 환자에서 적혈구 개선을 유도하였다.

[0187] 본 연구는 del(5q)가 결여되고 레날리도미드 또는 HMA에 대한 사전 노출이 없는 13명 대상체의 표적 집단에 대해 반복되었다. 이 표적 집단에서, 53.8%가 표적 집단이 아닌 다른 대상체 중 21.1%와 비교하여 8주 RBC TI의 일차 종결점을 달성하였다. 반응이 다른 집단보다 표적 집단에서 더욱 지속가능하였으며 (지속기간 중앙값, 42.9주 대 13.9주), 표적 집단의 더 많은 대상체가 24주 RBC TI를 달성하였다 (30.8% 대 5.3%). 표적 집단은 혈구감소증 및 기타 부작용에 대한 비슷하거나 더 나은 안전성 프로파일을 나타내었고, 혈구감소증은 표적 집단에서 더 신속하게 해소되는 것으로 보였다.

[0188] **실시예 2: 제 3 데이터 요약에서의 결과**

[0189] 제 3 데이터 요약을 2018년 10월 26일에 임상 컷오프로 수행하였다. 추가적인 25명의 del(5q)가 없는 리날리도미드 및 HMA 미감작 환자를 등록하였고, 업데이트한 결과를 상기에 기술된 초기 13명의 del(5q)가 없는 리날리도미드 및 HMA 미감작 환자와 조합하여 이 실험군에 대해 추적하였다. 총 N = 38 환자이다.

[0190] 초기 13명 환자의 추적 중앙값은 29.1개월이었다. 추가적인 25명 환자의 추적 중앙값은 8.7개월이었다.

[0191] 치료 주기의 횟수 중앙값: 8.0 (범위 1 내지 34회 주기). 평균 용량 강도는 6.9 mg/kg/주기이었다.

[0192] 표 11은 IMerge 핵심 효능 결과를 나타낸다.

표 11

[0193]

매개변수	N =38
8주 TI의 비율, n (%)	14 (37)
24주 TI의 비율, n (%)	10 (26)
TI 발생까지 시간 중앙값 (범위), 주	8.1 (0.1 내지 33.1)
TI의 지속기간 중앙값 (범위), 주	NE (17.0 내지 NE)
수혈 감소 비율 (HI-E), n (%)	27 (71)
기저선으로부터 RBC 수혈 부담의 평균 상대 감소, %	-68
CR + mCR + PR (IWG 당), n (%)	8 (21)

[0194] CR, 완벽한 퇴행; HI-E, 혈액학적 개선-적혈구; IWG, 국제적 작업 실험군; NE, 평가불가능; PR, 부분적 퇴행;

RBC, 적혈구; TI, 수혈 비의존성.

[0195] **실시예 3: 제 4 데이터 요약에서의 결과**

[0196] 제 4데이터 요약은 2019년 1월 23일에 임상 컷오프로 수행하여 ESA에 대해 재발성/난치성이고, 리날리도미드/HMA에 대한 민감작인 38명의 del(5q)가 결여된 LR MDS 환자에서 IMerge™ 연구의 오픈-라벨 단일-팔 파트 1으로부터 12.1개월의 추적 중앙값으로 업데이트된 효능 데이터를 보고하였다.

[0197] 방법

[0198] IMerge™ 연구의 파트 1은 낮은 또는 중간-1 IPSS 위험도 MDS (LR-MDS)에 걸린 환자를 포함하였고, 많이 수혈되고 (≥ 4 유닛/8주), ESA에 대해 재발성/난치성이거나 sEPO > 500 mU/mL을 가졌다. 이메텔스타트 7.5 mg/kg를 4주마다 정맥내 투여하였다. 일차 종결점은 8주 수혈 비의존성 (TI) 비율이고, 핵심 이차 종결점은 24주 TI 비율, 안전성, TI의 지속기간 및 혈액학적 개선 (HI) 비율을 포함하였다. 처음 등록된 환자 중에서, 더 높은 8주 TI 비율이 del(5q)가 결여된 리날리도미드/HMA 민감작 환자에서 관찰되었다. 따라서, 연구는 후속으로 이들 환자만을 등록하도록 수정되었다. 파트 1에 등록된 총 57명의 환자로부터, 38명이 del(5q)가 결여된 리날리도미드/HMA 민감작 환자이었다 (초기 코호트에서 13명 및 확장 코호트에서 25명). 이들 38명의 환자로부터 장기간 효능, 안전성 및 바이오마커 데이터가 보고된다.

[0199] 결과

[0200] 이전의 RBC 수혈 부담의 중앙값은 8 유닛/8주 (범위 4 내지 14)이고, 37%의 환자가 IPSS 중간-1에 걸리고, 71%가 WHO 2008 RARS (고리형 철적혈모구를 갖는치성 빈혈) 또는 RCMD-RS (다중계열 이형성증 및 고리형 철적혈모구를 갖는 난치성 혈구감소증) 아형을 갖으며, 32%는 평가가능한 sEPO (혈청 에리트로포이에틴) 수준이 기저선 수준 > 500 mU/mL을 보였다.

[0201] 2019년 1월 23일에 추적 중앙값은 12.1개월이었는데, 각각 초기 13명의 환자의 경우 40.4개월 및 추가적인 25명 환자의 경우 11.6개월이었다. 8주 TI 비율이 45% (17명/38명)이고, TI 지속기간 중앙값이 8.5개월 (범위 1.0 내지 32.4)이었다. 17명의 반응한 환자 중에서, 10명 (59%)가 6개월을 초과하여 수혈하지 않았다. 8주 TI 비율이 고리형 철적혈모구 또는 기저선 sEPO 수준의 존재를 기초로 하여 달라지지 않았다. 24주 TI 비율이 26% (10명/38명)이고, TI 지속기간 중앙값이 10.5개월 (범위 8.3 내지 32.4)이었다. 68% (26명/38명)이 적어도 8주 동안 $\geq 50\%$ 수혈 부담의 감소로서 정의되는 적혈구 혈액학적 개선 (HI)를 달성하였다. 가장 자주 보고된 부작용은 관리가능하고 역전가능한 등급 ≥ 3 혈구감소증이었다.

[0202] 요약

[0203] ESA에 대해 재발성/난치성이고, 리날리도미드/HMA에 대해 민감작인 del(5q)가 결여된 LR-MDS에 걸린 높은 RBC 수혈 부담 환자에서, 단일 제제 이메텔스타트가 45%의 8주 TI 비율을 8.5개월의 지속기간 중앙값 (범위 1.8 내지 32.4개월)과 함께 수득하였다. 24주 TI 비율은 10.5개월의 지속기간 중앙값 (범위 8.3 내지 32.4개월)과 함께 26%이었다. IPSS-R 중간 등급 및 약한 세포유전학 위험도를 갖는 환자 모두가 반응하였다. 텔로머라제 활성의 바이오마커 분석 및 돌연변이 유전자와 부하는 하기에 기술된 바와 같이 악성 돌연변이 클론에 미치는 효과를 나타낸다.

[0204] **실시예 4: 바이오마커 데이터**

[0205] 다양한 바이오마커를 텔로머라제 hTERT RNA 수준, 텔로머라제 활성 (TA), 세포유전학 데이터 및 돌연변이 데이터를 포함하여 IMerge™ 연구 과정 동안 모니터링하고, 평가하였다. hTERT RNA 발현 수준을 치료 전후의 환자로부터 수집된 전혈 시료로부터 측정하였다.

[0206] 본원에 개시 내용이 참고문헌으로 전문이 통합되어 있는 "골수이형성 증후군의 개정된 국제 예후판정 배점 시스템" (Greenberg et al., Blood, 2012년 9월 20일, 120(12): 2454-2465)은 MDS에 걸린 일차 치료되지 않은 성인 환자의 예후판정을 평가하기 위한 개정된 국제 예후판정 배점 시스템 (IPSS-R)을 설명하고 있다. 그린버그 등의 표 2는 MDS 세포유전학 배점 시스템을 제시하고, 이는 하기 표 12에 재생되어 있으며, IMerge™ 연구의 환자를 분류하는데 사용되었다.

[0207] 표 12는 그린버그 등의 MDS 세포유전학 배점 시스템을 나타낸다.

표 12

[0208]

환자의 예후판정 하위군%	세포유전학적 이상	생존 중앙값*, 년	AML 진화 중앙값, 25%,* 년	위험 비율 OS/AML*	위험 비율 OS/AML [§]
매우 양호 (4%*/3% [§])	-Y, del(11q)	5.4	NR	0.7/0.4	0.5/0.5
양호 (72%*/66% [§])	정상, del(5q), del(12p), del(20q), del(5q)를 포함한 이 중	4.8	9.4	1/1	1/1
중간 (13%*/19% [§])	del(7q), +8, +19, i(17q), 임의 의 다른 단일 또는 이중 독립적 클론	2.7	2.5	1.5/1.8	1.6/2.2
약한 (4%*/5% [§])	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), -7/del(7q)를 포함한 이중, 복합 체: 3개의 이상	1.5	1.7	2.3/2.3	2.6/3.4
매우 약한 (7%*/7% [§])	복합: > 3개의 이상	0.7	0.7	3.8/3.6	4.2/4.9

[0209]

OS는 전반적 생존을 표시하고; NR, 도달하지 못함을 표시한다.

[0210]

*MDS (IWG-PM) 데이터베이스, 다변량 분석 (n = 7012)에서 예후판정에 대한 국제적 작업 실험군의 환자로부터의 데이터

[0211]

[§]샄츠 등으로부터의 데이터 (n = 2754) (Schanz et al., "New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndrome and oligoblastic AML following MDS derived from an international database merge." J. Clin. Oncol. 2012, 30(8): 820-829).

[0212]

PD 효과: 텔로머라제 hTERT RNA 수준의 감소

[0213]

표 13은 제 3 데이터 요약에서 hTERT RNA 발현 분석 (hTERT)을 나타낸다.

표 13

[0214]

기저선으로부터 hTERT RNA 발현이 감소된 대상체			
	N 데이터	hTERT ≥ 50% 감소	hTERT의 임의의 감소
기저선	35		
주기 1 1일째 -24시간	30	9 (30.0%)	18 (60.0%)
주기 2 8일째	29	10 (34.5%)	15 (51.7%)
주기 2 8일째	30	10 (33.3%)	18 (60.0%)
주기 1 내지 2 (C1 내지 C2) 동안 임의의 시점	34	18 (52.9%)	25 (73.5%)

[0215]

제 4 데이터 요약에서, 텔로머라제 hTERT RNA 수준의 치료-후 감소를 입수가 가능한 시료로 25명/34명 (73.5%) 환자에서 관찰하였다.

[0216]

hTERT 감소 및 반응 사이의 관련성

[0217]

더 높은 %의 대상체가 비-반응자보다 8주 수혈 비의존성 (TI) 반응자에서 hTERT RNA 발현 수준의 ≥ 50% 감소를 달성하였다.

[0218]

표 14는 제 3 데이터 요약에서 TI 반응에 의한 기저선으로부터 적어도 50%의 hTERT 감소를 나타낸다.

표 14

[0219]

8주 TI 반응	파트 1 표적 집단	파트 1 확장	총
예	3/7 (42.9%)	6/7 (85.7%)	9/14 (64.3%)
아니오	1/6 (16.7%)	8/18 (44.4%)	9/24 (37.5%)

[0220] PD 효과: 텔로머라제 활성 (TA)

[0221] TA가 일정 환자에서 치료-후 감소하였다.

[0222] 표 15는 제 3 데이터 요약에서 기저선으로부터 텔로머라제 활성 (TA)이 감소된 대상체를 나타낸다.

표 15

	N 데이터	TA $\geq$ 50% 감소	TA $\geq$ 30% 감소
기저선	16		
주기 1 1일째 -24시간	5	1 (20%)	3 (60%)
주기 2 8일째	6	2 (33%)	3 (50%)

[0224] 돌연변이 변이체 빈도의 변화

[0225] 제 3 데이터 요약에서, 6명의 대상체가 기저선에서 SF3B1 돌연변이를 가졌으며, 변이체 빈도의 감소를 2명의 대상체에서 관찰하였고, 이는 최장 TI 지속기간을 보였다. 대상체 중 1명은 DNMT3A 돌연변이의 감소 및 골수 고리형 철적혈구의 실질적인 감소 (75% 내지 3%)를 보였다.

[0226] 제 4 데이터 요약에서, 치료 이후 돌연변이 분석을 한 7명의 환자 중에서, 6명이 기저선에서 SF3B1 돌연변이를 보이고, 돌연변이 변이체 유전자와 빈도에서 감소를 연구 상에서 최장 TI 지속기간을 보인 2명의 환자에서 관찰하였다.

[0227] 세포유전학적 위험도

[0228] 환자를 표 12에 나타낸 바와 같이 개정된 국제 예후판정 배점 시스템 (IPSS-R)에 따라 분류하였다.

[0229] 제 4 데이터 요약에서, 38명 환자 중 6명이 IPSS-R 중간/약한 세포유전학 위험도를 보였고, 6명 환자 둘 5명이 8주 TI를 달성하였고, 2명/6명 환자가 부분적 세포유전학 반응을 달성하였다.

[0230] 요약

[0231] 치료 이후 텔로머라제 활성/hTERT RNA 수준의 감소를 대상체의 하위집합에서 관찰하여 이메텔스타트의 PD 효과를 나타내었다. hTERT의 > 50% 감소는 비-반응자와 비교하여 8주 TI 반응자에서 강화되었다.

[0232] 대부분의 대상체는 양호 또는 중간 세포유전학 위험도 카테고리에 있고, 8주 수혈 비의존성 (TI) 반응이 관찰되었다. 제 3 데이터 요약에서, 약한 세포유전학 위험도를 갖는 2명의 대상체가 TI 반응을 보이지 않았다. 그러나, 제 4 데이터 요약에서 IPSS-R 중간/약한 세포유전학 위험도를 갖는 38명 중 6명의 환자에서 6명 중 5명의 환자가 8주 TI를 달성하였고, 2명/6명 환자는 부분적 세포유전학 반응을 달성하였다.

[0233] 치료 이후 돌연변이 시료를 갖는 7명 대상체 중에, 6명이 기저선에서 SF3B1 돌연변이를 보이고, 돌연변이 변이체 빈도의 변화를 최장 TI 지속기간을 보인 2명의 환자에서 관찰하였다.

[0234] 실시예 5: 적혈구생성 자극제 (ESA) 치료에 대한 재발성/난치성인 많이 수혈된 del(5q)가 결여된 저-위험도 골수이형성 증후군 환자의 이메텔스타트로의 치료

[0235] 본 실시예는 IMergeTM에 등록된 38명의 환자로부터의 안전성 및 효능 연구 결과를 제공하고, 연구 지침은 상기에 더 자세하게 설명된다. 본 실시예에 의해 제공된 결과는 이메텔스타트로의 치료가 이 환자 실험군에서 의미있고 지속가능한 수혈 비의존성을 유도함을 입증하고 있다.

[0236] 방법

[0237] 적격성: 연구의 적격성 요건은 다음과 같다.

[0238] ● MDS로 진단된 성인: 국제 예후판정 배점 시스템 (IPSS)의 낮은 또는 중간-1 위험도.

[0239] ● 연구 진입 이전에 8주에 걸쳐 $\geq$ 4 유닛의 적혈구 (RBC) 수혈 요건으로서 정의되는 수혈 의존성 (TD).

[0240] ● ESA 또는 혈청 에리트로포이에틴 (sEPO) > 500 mU/mL에 대한 재발성 또는 난치성 ESA.

[0241] ● 환자가 del(5q) 결여되고, 레날리도미드 또는 HMA 미감작임.

[0242] ● 환자 연령이 71.5세의 중앙값으로 47세 내지 83세의 범위임

[0243] ● 동부협력 중앙학 실험군 (ECOP) 점수 PS 0 내지 1.

[0244] **치료:** 이메텔스타트 소듐을 항히스타민 및 코르티코스테로이드로의 사전 투약에 이어서 7.5 mg/kg의 출발 용량으로 4주마다 2시간 IV 주입으로서 투여하였다. 단 ANC 및 혈소판 최하점이 각각 약 $1.5 \times 10^9/L$ 및 약 $75 \times 10^9/L$ 로 강하되지 않고, 등급 ≥ 3 비-혈액학적 독성이 없으면, 출발 용량에서 적어도 3회 주기 이후에 불충분한 반응을 위해서 9.4 mg/kg으로 용량 상승을 허용하였다. 임상적으로 지시되는 바와 같이 수혈 및 골수성 성장인자를 포함하는 지원 관리를 허용하였다.

[0245] 결과

[0246] 환자

[0247] ● 기저선 중앙값 RBC 수혈 부담, 6 유닛/8주 (범위 4 내지 14)

[0248]

표 15A. 치료 노출 매개변수 (N = 38)	
추적 중앙값, 개월 (범위)	15.7 (5.6 내지 37.5)
초기 코호트 (n = 13)	33.7 (5.6 내지 37.5)
확장 코호트 (n = 25)	14.3 (10.9 내지 16.5)
치료 지속기간 중앙값, 개월 (범위)	8.5 (0.02 내지 37.5)
치료 주기 중앙값 (범위)	9 (1 내지 39)
용량 강도 중앙값, %	95.2

[0249] 기저선 특징은 하기 표 16에 나타낸다. 하기 약어를 표 16에 사용한다: 0 내지 1의 동부협력 중앙학 실험군 수행 상태 점수 ("ECOG PS 0 내지 1"); 고리형 철적혈모구를 갖는 난치성 빈혈 ("RARS"); 또는 다중계열 이형성증 및 고리형 적혈모구를 갖는 난치성 빈혈 ("RCMD-RS"); RAEB-1, 모세포가 과다한 난치성 빈혈.

표 16

[0250]

표 16. 기저선 특징 (N = 38)		
연령 중앙값 (범위)		71.5세 (46세 내지 83세)
남성 n (%)		25 (66)
ECOG PS 0 내지 1 (%)		34 (89)
IPSS 위험도, n (%)		
	낮은	24 (63)
	중간-1	14 (37)
RBC 수혈 부담, 유닛/8주, 중앙값 (범위)		8 (4 내지 14)
> 4 유닛/8주 기저선, n (%)		35 (92)
WHO 카테고리, n (%)		
	RARS/RCMD-RS	27 (71)
	RA, RCMD 또는 RAEB-1	11 (29)
sEPO > 500 mU/mL, n (%)*		12 (32)
ESA 사용 이전, n (%)		34 (89)
*기저선 sEPO 수준을 갖는 37명 환자로부터		

[0251] 결과

[0252] 노출

[0253] ● 이 분석을 위한 추적 중앙값: 15.7개월.

[0254] ● 치료 주기의 횟수 중앙값: 9회 (범위 1 내지 39회 주기).

[0255] 효능

[0256] 하기 표 17은 핵심 효능 결과를 나타낸다.

표 17

[0257]

표 17. 핵심 효능 결과	
결과	치료된 모두 (N = 38)
≥ 8주 수혈 비의존성 (TI)의 비율, n (%)	16* (42)
발병까지 시간, 주, 중앙값 (범위)	8.3 (0.1 내지 40.7)
수혈 비의존성 (TI)의 지속기간, 주, 중앙값 (범위)	85.9 (8.0 내지 140.9)
≥ 24주 수혈 비의존성 (TI)의 비율, n (%)	11 (29)
적혈구 HI 비율, n (%)	26 (68)
≥ 8주 지속하는 ≥ 1.5 g/dL Hgb 증가	12 (32)
≥ 4 유닛/8주로 수혈 감소	26 (68)
CR + mCR + PR (IWG 당), n (%)	9 (24)
CR	5 (13)
골수 CR	4 (10)
PR	0

[0258] * 8주 수혈 비의존성 (TI)을 보인 추가적인 2명 환자; 24주 수혈 비의존성 (TI)을 보인 추가적인 2명 환자; CR을 보인 추가적인 2명 환자.

[0259] ≥ 8주 지속하는 RBC TI의 일차 종결점을 표 18에 나타난 바와 같이 상이한 하위군을 따라 달성하였다.

표 18

[0260]

표 18. 상이한 하위군을 따라 8주 수혈 비의존성 (TI)		
	N	8주 TI
모든 대상체 (%)	38	16 (42.1)
WHO 2008 카테고리		
RARS/RCMD-RS	27	12 (44.4)
기타	11	4 (36.4)
RBC 수혈 부담		
4 내지 6 유닛	17	8 (47.1)
> 6 유닛	21	8 (38.1)
IPSS 위험도 상태		
중간-1	14	11 (78.6)
낮은	24	5 (20.8)
혈청 에리트로포이에틴 수준		
≤ 500 mU/mL	25	12 (48)
> 500 mU/mL	12	4 (33.3)

[0261] 기저선 세포유전학 데이터를 갖는 34명 환자에서,

[0262] ● 6명/34명 (18%)가 중간 또는 약한 세포유전학 위험도를 보였다 (표 19 참조)

[0263] - 5명/6명 (83%)가 8주 수혈 비의존성 (TI)를 달성하였고, 모두 고리형 철적혈모구 WHO 아형을 가졌으며,

[0264] - 8번 삼염색체증을 갖는 3명/3명이 8주 수혈 비의존성 (TI)를 달성하고, 2명/3명이 24주 수혈 비의존성 (TI)를 달성하였다.

[0265] ● 입수가 가능한 치료-후 세포유전학 데이터를 갖는 2명/3명 환자가 부분적 세포유전학 반응을 달성하였다.

표 19

표 19. 중간 또는 약한 세포유전학 위험도를 보인 환자의 활성						
대상체	핵형	24주*	48주*	24주 TI	48주 TI	WHO 분류
A	47, XX, +8[9] (45%)	47, XX, +8[1] (5%)		×	×	RCMD-RS
B	47, XX, +8[20] (100%)	47, XY, +8[5] (25%)	47, XX, +8[5] (25%)	×	×	RCMD-RS
C	47, XX, +8[20] (100%)			×		RARS
D	46, XY, DEL(7)(Q22)[5] (25%)			×		RCMD-RS
E	46, XX, Dup/Tri/Qtp(9)(P13P24)[20] (100%)	46, XX, Dup/Tri/Qtp(9)(P13P24)[19] (95%)	46, XX, Dup/Tri/Qtp(9)(P13P24)[19] (95%)	×		RCMD-RS
F	46, XY, T(3;3)(Q21;Q26.2) (100%)					RA
*이메텔스타트 이후 TI: 수혈 비의존성						

이메텔스타트로의 악성 클론에 미치는 효과

기저선 SF3B1 돌연변이를 갖는 2명/6명 환자가 변이체 유전자좌 빈도에서 감소를 보였고, 1년 넘어 지속하는 수혈 비의존성 (TI)를 유지하였다 (표 20).

표 20

표 20. 이메텔스타트로의 악성 클론에 미치는 효과	
SF3B1 돌연변이된 대상체 ID	SF3B1 대상체의 TI 지속기간 (주)
G	48.7
H	3.6
I	52
A	32
B	56.7*
J	62.9*
* 검증된 부분적 세포유전학 반응 (100% 내지 5% 비정상 핵형) TI: 수혈 비의존성	

8주 수혈 비의존성 (TI)를 달성한 16명 환자에서,

- 수혈 비의존성 (TI)의 지속기간 중앙값은 86주 (범위 8 내지 141주)이고,
- 11명/16명 (69%)이 24주 수혈 비의존성 (TI) 비율을 달성하였고,
- 12명/16명 (75%)이 전-치료 수준으로부터 Hgb 상승 ≥ 3 g/dL을 보였고,
- 기저선으로부터 RBC 수혈 부담의 평균 상대 감소가 68%이었다.

안전성

부작용으로는 혈소판 감소증, 호중구 감소증 및 빈혈을 포함하였다 (표 21).

표 21

[0277]

표 21. 혈액학적 부작용		
	모든 등급 N = 38 (n, %)	≥ 등급 3 N = 38 (n, %)
호중구 감소증	22 (58)	21 (55)
혈소판 감소증	25 (66)	23 (61)
빈혈	10 (26)	8 (21)
알라닌 아미노전이효소 ("ALT") 증가	7 (18)	2 (5)
아스파테이트 아미노전이효소 ("AST") 증가	6 (16)	3 (8)
등 통증*	7 (18)	0
기관지염	6 (16)	3 (8)
기타 AE [†]	6 (16)	0
두통	6 (16)	1 (3)

[0278] * 3명/7명 (43%) 환자의 등 통증이 주입 관련 반응과 관련된 AE이었다.

[0279] [†] 비인두염, 설사, 변비, 부종, 말단 무력증이 등급 ≥ 3 반응이 없는 6명/38명 (16%) 환자에서 일어났다.

표 22

[0280]

표 22. 역전가능한 등급 3/4 혈구감소증	
연구실 수치	등급 3/4 혈구감소증 (n, %)
호중구, n (%)	22/58 (58)
혈소판, n (%)	24/38 (63)

[0281] 호중구의 경우, 91%가 4주 이내에 해소된 반면, 9%가 4주 이내에 해소되지 않았다. 혈소판의 경우, 92%가 4주 이내에 해소된 반면, 8%가 4주 이내에 해소되지 않았다. 2명/38명 (5%) 환자는 발열 호중구 감소증을 보였다. 4명/38명 (10%)가 출혈 반응을 보였고, 2명/38명 (5%)가 등급 3/4이었다.

[0282] 표적 활성을 텔로머라제 활성 및 hTERT 발현의 감소로 입증하였다 (표 23). 결과는 수혈 비의존성 (TI)를 갖는 환자가 hTERT 발현의 더 많은 감소를 보인 것으로 관찰된다 (도 24).

표 23

[0283]

표 23.		
기저선으로부터 바이오마커 감소	TA	hTERT
임의의 감소	6/12 (50%)	26/35 (74%)
기저선으로부터 적어도 50% 감소	3/12 (25%)	18/35 (51%)

[0284] * 50% 감소가 전임상 이중이식 모델로부터의 생체내 항-종양 활성과 상관하여 나타난 PD 효과이다.

표 24

[0285]

표 24. 수혈 비의존성 (TI)를 보인 환자는 hTERT 발현이 더 높게 감소한다.				
기저선으로부터 hTERT 감소	8주 TI 반응		24주 TI 반응	
	예	아니오	예	아니오
임의의 감소	12/15 (80%)	14/20 (70%)	10/11 (91%)	16/24 (67%)
기저선으로부터 적어도 50% 감소*	11/15 (73%)	7/20 (35%)	9/11 (82%)	9/24 (38%)

[0286] * 50% 감소가 전임상 이중이식 모델로부터의 생체내 항-종양 활성과 상관하여 나타난 PD 효과이다.

[0287] 정리하면, 8주 TI가 모든 환자 중 42%에서 관찰되었고, 24주 TI 비율은 29%이었다. 수혈 비의존성 (TI)의 지속

기간 중앙값이 20개월이었다. 전리하면, TR (HI-E)가 모든 환자 중 68%에서 관찰되었다.

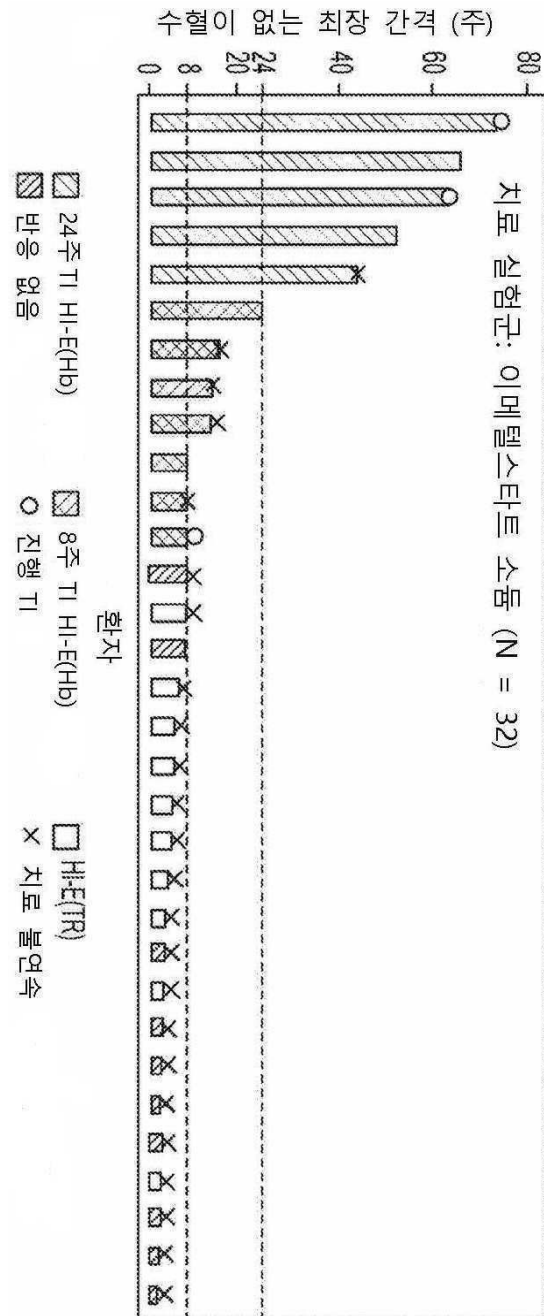
[0288] 수혈 비의존성을 중간/약한 세포유전학 위험도를 갖는 환자를 포함하여 상이한 임상적 하위군을 따라 관찰하였다. 바이오마커 데이터는 악성 클론 및 질환 변형에 미치는 잠재적인 효과를 시사한다.

[0289] 구체적인 구현예가 명료한 이해를 목적으로 도시 및 예시로서 일정 정도 자세하게 설명되었지만, 본 발명의 교시에 비추어 특정 변화 및 변형이 첨부된 청구범위의 정신 또는 범주를 벗어나지 않고도 이에 만들어질 수 있음은 바로 자명하다.

[0290] 따라서, 선행하는 내용은 단지 본 발명의 원리를 예시한다. 명시적으로 기술하거나 본원에 나타내지 않더라도 본 발명의 원리를 구현하는 다양한 배열이 고안될 수 있으며, 이의 정신 및 범위에 포함된다. 또한, 본원에 인용된 모든 예시 및 조건부 언어는 본 발명의 원리를 이해하는데 독자를 도우려고 의도되고, 이러한 구체적으로 인용된 예시 및 조건에 한정되지 않는 것으로서 고려되어야 한다. 더우기, 본 발명의 원리, 양태 및 구현예, 뿐만 아니라 이들의 특이적인 예시를 인용하는 모든 진술은 이들의 구조적 및 기능적 등가물 둘 다를 포괄하려고 의도된다. 추가적으로, 이러한 등가물이 현재까지 공지된 등가물 및 미래에 개발될 등가물, 즉 구조와 상관 없이 동일한 기능을 수행하도록 개발된 임의의 요소를 포함하려고 의도된다. 따라서, 본 발명의 범주는 본원에 나타내고 설명된 예시적인 구현예에 제한되도록 의도되지 않는다. 오히려, 본 발명의 범주 및 정신은 첨부된 청구항에 의해 구현된다.

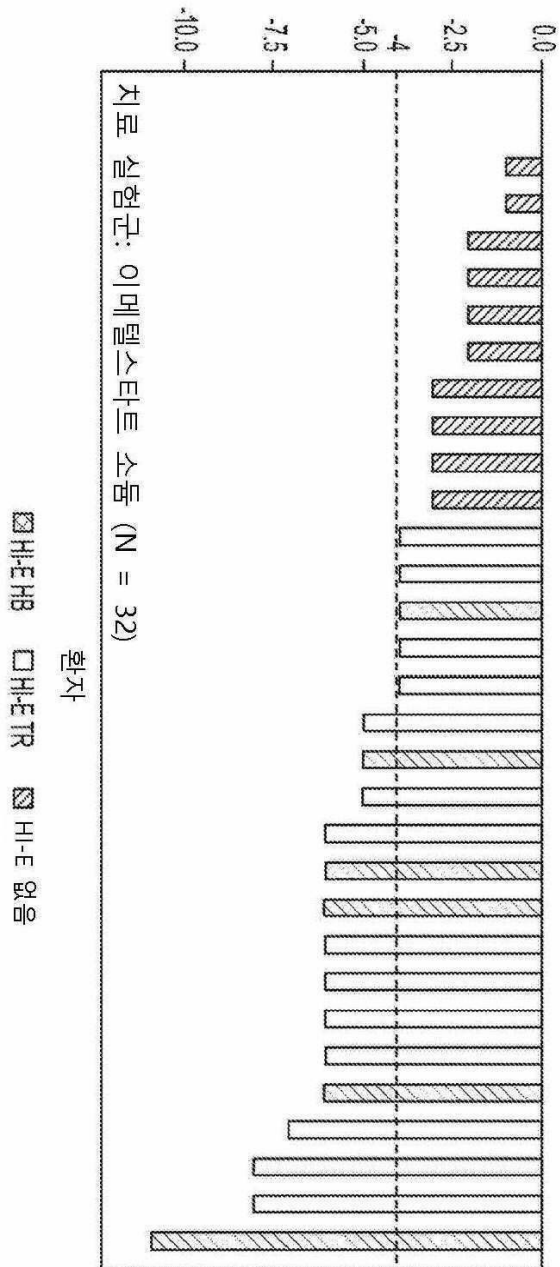
도면

도면1a

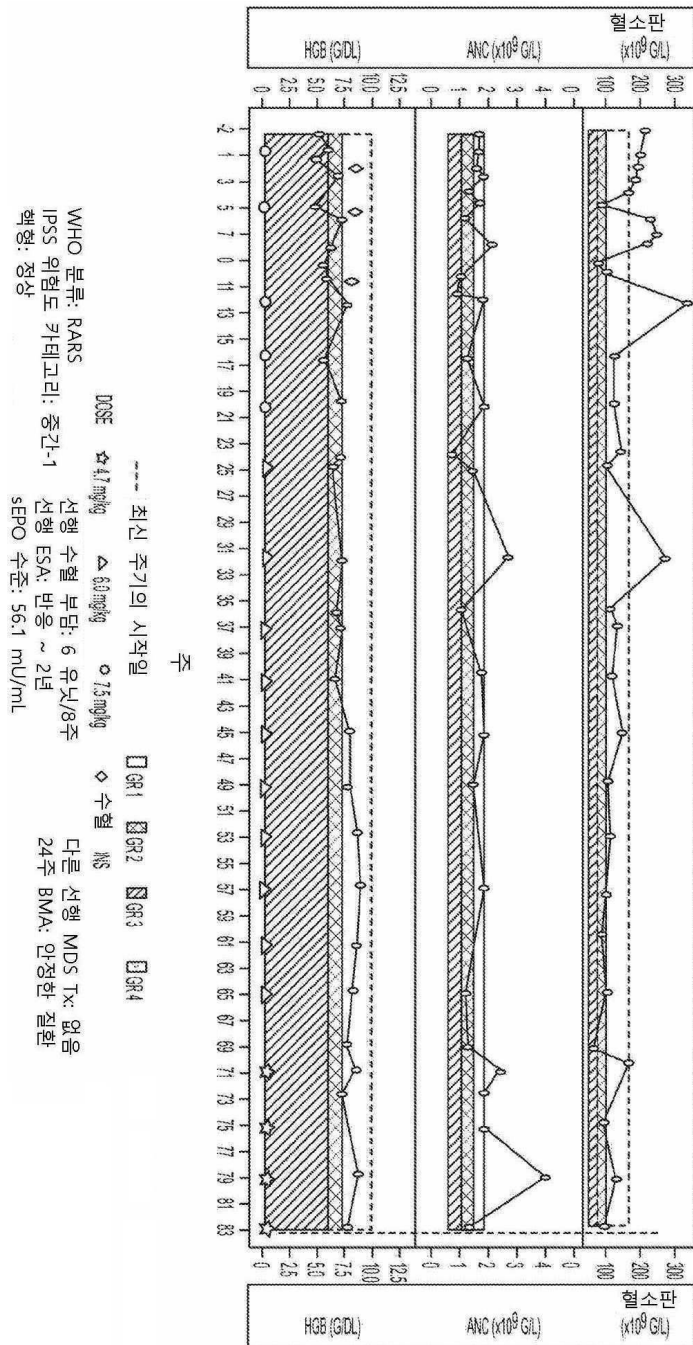


도면1b

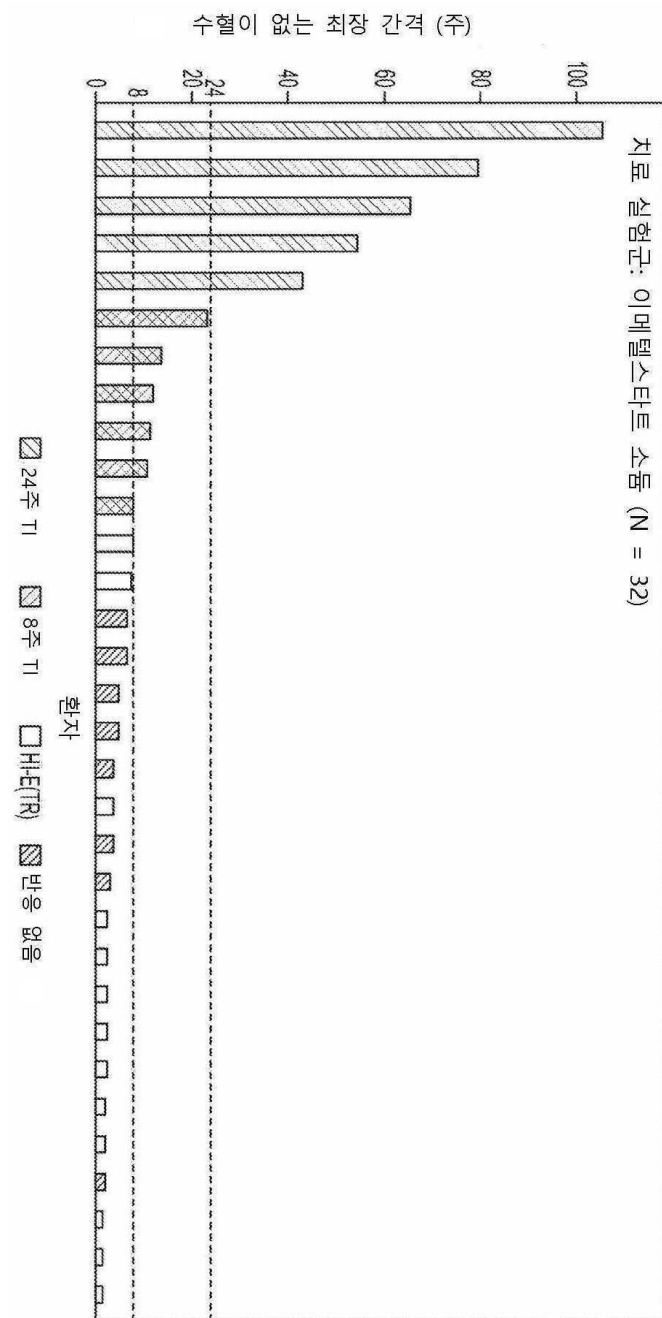
최상의 8주 간격에서 수혈량의 절대 변화



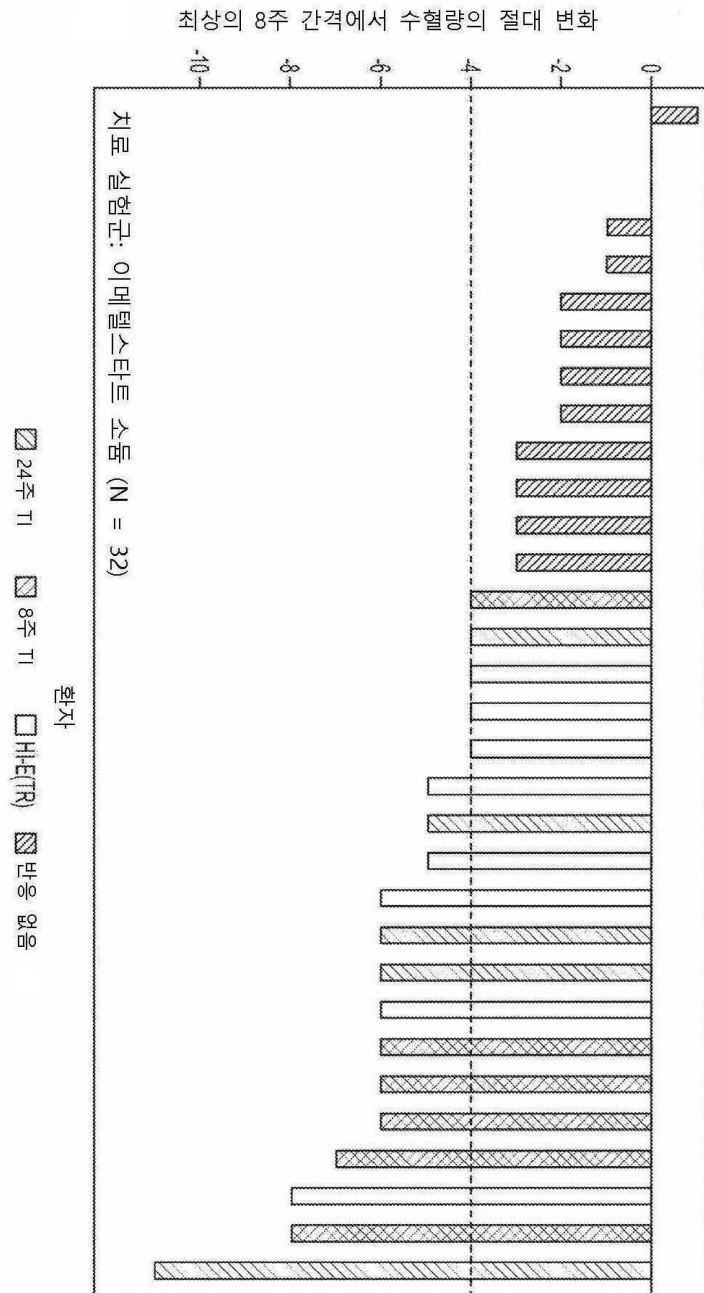
도면2



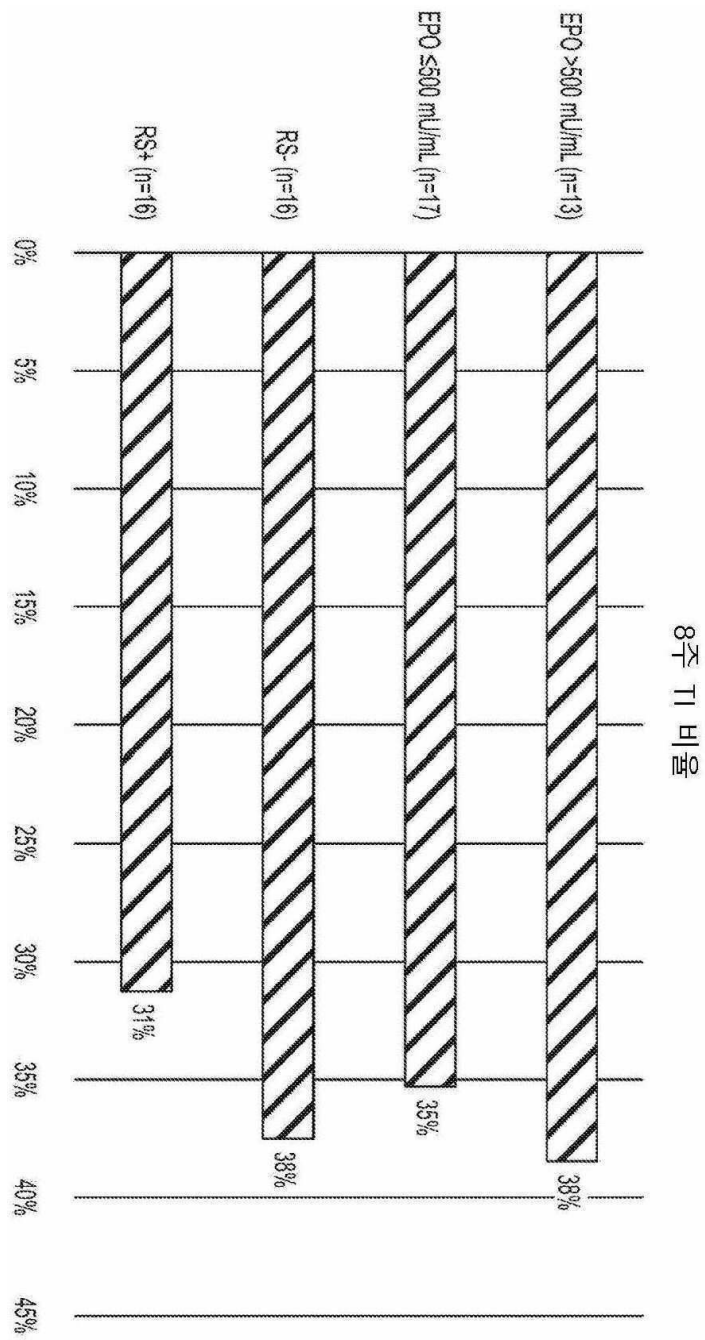
도면3a



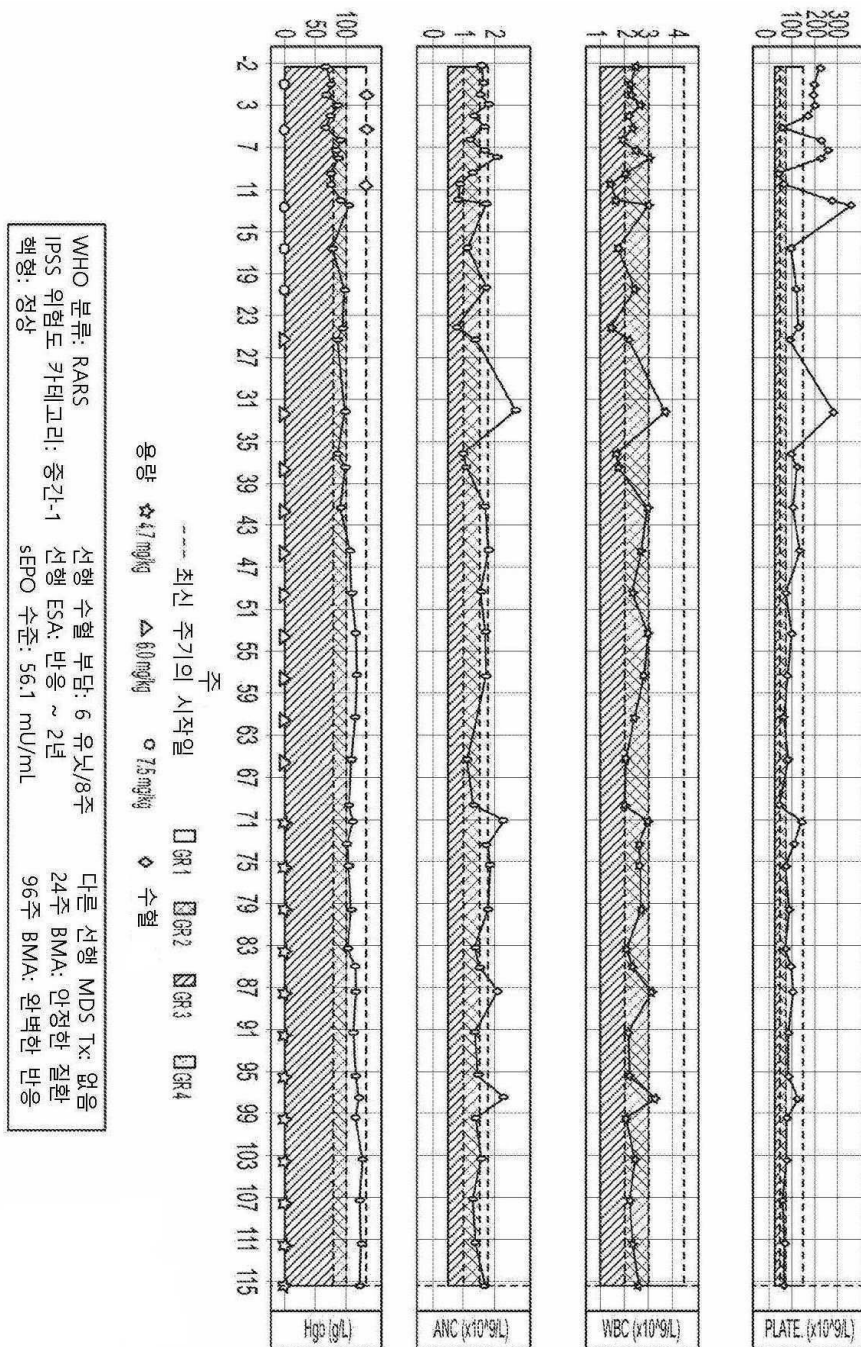
도면3b



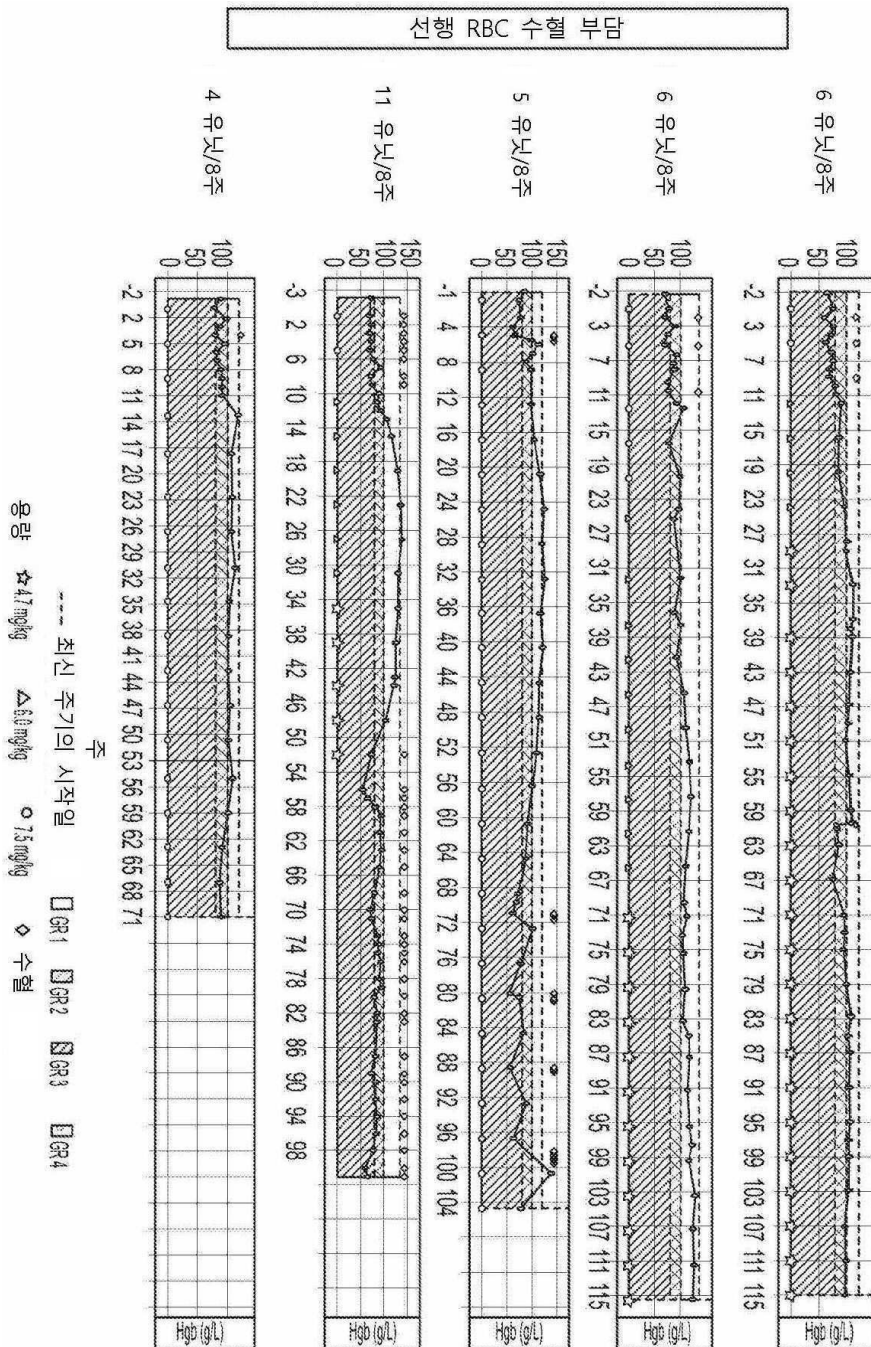
도면4



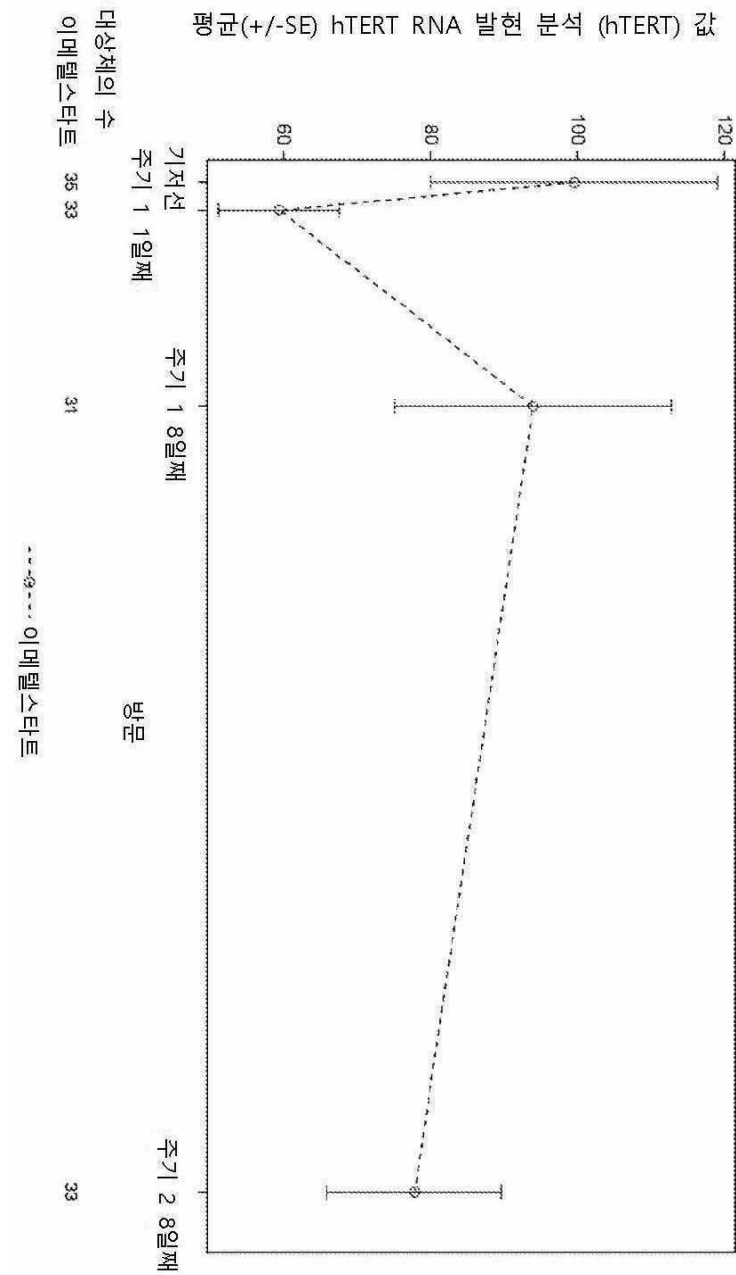
도면5



도면6



도면7



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Geron Corporation

Bussolari, Jacqueline C

Huang, Fei

Rizo, Aleksandra

<120> Methods of Treating Myelodysplastic Syndrome

<130> GERN-193W0

<140> PCT/US2019/063372
 <141> 2019-11-26
 <150> US 62/772,861
 <151> 2018-11-29
 <150> US 62/811,271
 <151> 2019-02-27
 <150> US 62/860,557
 <151> 2019-06-12
 <160> 1
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence

 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(13)
 <223> The chemical name for imetelstat sodium is: DNA,
 d(3'-amino-3'-deoxy-P-thio) (T-A-G-G-G-T-T-A-G-A-C-A-A),
 5'-[0-[2-hydroxy-3-(hexadecanoylamino)propyl] phosphorothioate],
 sodium salt (1:13)
 <400> 1
 tagggtaga caa

13