



(21)申請案號：113132548

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 11 月 28 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/7125(2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**G01N33/574 (2006.01)*

(30)優先權：2018/11/29

美國

62/772,861

2019/02/27

美國

62/811,271

2019/06/12

美國

62/860,557

(71)申請人：美商傑龍公司(美國) GERON CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：布索拉里 杰奎琳 BUSSOLARI, JACQUELINE CIRILLO (US)；黃 菲 HUANG,

FEI (US)；瑞索 亞歷山卓 RIZO, ALEKSANDRA (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：7 共 61 頁

(54)名稱

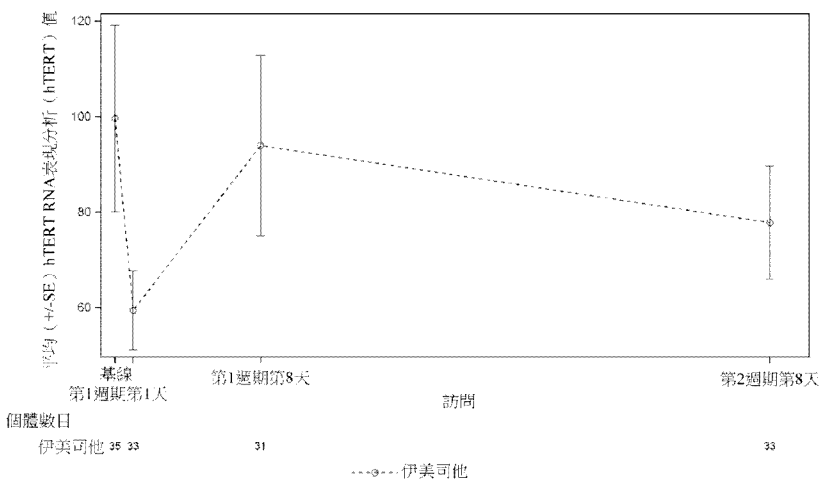
治療骨髓發育不良症候群的方法

(57)摘要

提供監測在 MDS 個體中之治療功效的方法。亦提供一種鑑別患有骨髓發育不良症候群 (MDS) 之個體以使用端粒酶抑制劑治療之方法，及治療 MDS 之方法。本發明方法可包含向所述個體投與有效量之端粒酶抑制劑及評估由所述個體獲得的生物樣本中之 hTERT 表現量。在一些情況下，hTERT 表現量降低 50% 或更高鑑別出受益於所述端粒酶抑制劑治療而可能性增大的個體。所述個體可能未接受 HMA、來那度胺(lenalidomide)或兩者治療。在一些情況下，將所述個體分類為患有：IPSS 低風險或中等風險 1 MDS 及/或對紅血球生成刺激劑 (ESA) 的復發性或難治性 MDS。在一些情況下，所述端粒酶抑制劑為伊美司他(imetelstat)鈉。

Methods of monitoring therapeutic efficacy in a subject with MDS are provided. Also provided is a method of identifying a subject with myelodysplastic syndrome (MDS) for treatment with a telomerase inhibitor, and methods of treating MDS. The subject methods can include administering to the subject an effective amount of a telomerase inhibitor and assessing the hTERT expression levels in a biological sample obtained from the subject. In some cases, a 50% or greater reduction in hTERT expression level identifies a subject who has an increased likelihood of benefiting from treatment with the telomerase inhibitor. The subject can be naive to treatment with a HMA, lenalidomide, or both. In some cases, the subject is classified as having low or intermediate-1 IPSS risk MDS and/or MDS relapsed/refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA). In some instances, the telomerase inhibitor is imetelstat sodium.

指定代表圖：



【圖7】

【發明摘要】

【中文發明名稱】治療骨髓發育不良症候群的方法

【英文發明名稱】METHODS OF TREATING MYELOYDYSPLASTIC
SYNDROME

【中文】

提供監測在 MDS 個體中之治療功效的方法。亦提供一種鑑別患有骨髓發育不良症候群（MDS）之個體以使用端粒酶抑制劑治療之方法，及治療 MDS 之方法。本發明方法可包含向所述個體投與有效量之端粒酶抑制劑及評估由所述個體獲得的生物樣本中之 hTERT 表現量。在一些情況下，hTERT 表現量降低 50%或更高鑑別出受益於所述端粒酶抑制劑治療而可能性增大的個體。所述個體可能未接受 HMA、來那度胺(lenalidomide)或兩者治療。在一些情況下，將所述個體分類為患有：IPSS 低風險或中等風險 1 MDS 及/或對紅血球生成刺激劑（ESA）的復發性或難治性 MDS。在一些情況下，所述端粒酶抑制劑為伊美司他(imetelstat)鈉。

【英文】

Methods of monitoring therapeutic efficacy in a subject with MDS are provided. Also provided is a method of identifying a subject with myelodysplastic syndrome (MDS) for treatment with a telomerase inhibitor, and methods of treating MDS. The subject methods can include administering to the subject an effective amount of a telomerase inhibitor and assessing the hTERT expression levels in a biological sample obtained from the subject. In some cases, a 50% or greater reduction in hTERT expression level identifies a subject who has an increased likelihood of benefiting from treatment with the telomerase inhibitor. The subject can be naive to treatment with a HMA, lenalidomide, or both. In some cases, the subject is classified as having low or intermediate-1 IPSS risk MDS and/or MDS relapsed/refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent

(ESA). In some instances, the telomerase inhibitor is imetelstat sodium.

【指定代表圖】圖7

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】治療骨髓發育不良症候群的方法

【英文發明名稱】METHODS OF TREATING MYELODYSPLASTIC SYNDROME

【技術領域】

【0001】本申請案主張 2018 年 11 月 29 日提交之美國臨時申請案第 62/772,861 號、2019 年 2 月 27 日提交之美國臨時申請案第 62/811,271 號及 2019 年 6 月 12 日提交之美國臨時申請案第 62/860,557 號之優先權，所述申請案中之每一者的揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【先前技術】

【0002】骨髓發育不良症候群（MDS）為一類包含血液及骨髓癌症的症狀。其亦包含諸如以下疾病：難治性貧血、難治性貧血伴過量母細胞、難治性貧血伴多譜系發育異常、難治性貧血伴單譜系發育異常及慢性骨髓單核細胞性白血病。MDS 為一類血液學醫療病況的集合，其涉及骨髓類血球產生效率低下。在 MDS 中，不成熟的血液幹細胞（母細胞）不會變成健康的紅血球、白血球或血小板。母細胞在骨髓中或在進入血液後不久死亡，從而較少在骨髓中形成健康的白血球、紅血球及/或血小板。

【0003】MDS 主要影響老年人，及其特徵為貧血及其他血球減少症及白血病轉換的高風險（Cheson 等人，Blood 2006;108:419-425）。在臨床實踐中，當無從解釋的貧血與其他血球減少症、平均紅血球體積增大或紅血球分佈寬度增加相關時，疑為 MDS。診斷涉及骨髓檢查及細胞遺傳學研究。骨髓通常具有過度增殖性。診斷係以 10%或更多的資訊細胞(informative cells)中證明有紅血球系、粒細胞或巨核細胞發育異常(Vardiman 等人，Blood 2009;114(5):937-951) 為基礎。經過一段時間，MDS 可能進展。舉例而言，MDS 患者通常發展成嚴重貧血及需要頻繁輸血。血小板及嗜中性白血球低或功能異常亦分別導致出血及感染風險。在一些情況下，疾病惡化且患者

發展成由進行性骨髓衰竭引起的血球減少症（血液計數低）。在其他情況下，疾病轉換成急性骨髓性白血病（AML）。若骨髓母細胞之總百分比上升至高於特定截止值（世界衛生組織（WHO）為 20%，法國美國英國（FAB）亞型為 30%），則稱其已向 AML 轉換。對於患有較低風險 MDS 患者（對紅血球生成刺激劑（ESA）的復發性或難治性 MDS）來說，治療選擇受限。

【0004】用於評估 MDS 之標準預後工具為國際預後評分系統（IPSS），IPSS 基於若干預後變量（包含骨髓母細胞、細胞遺傳學及血球減少症之存在）將患者分成：低風險、中等風險 1、中等風險 2 及高風險類。此等四個組的中值存活率分別估計為 5.7、3.5、1.2 及 0.4 年。此等組中 25% 患者發展成 AML 的中值時間分別為 9.4、3.3、1.1 及 0.2 年（Greenberg 等人，*Blood* 1997; 89(6):2079-2088）。可將低風險及中等風險 1 MDS 患者稱為患有「較低風險」疾病，而將中等風險 2 及高風險 MDS 患者稱為患有「較高風險」疾病。

【0005】在西方國家，保守估計年齡≥70 歲之患者的 MDS 發病率約為每年每 100,000 人口 30 至 40 例。由於人口老齡化，預計 MDS 之病例數量將上升。儘管較低風險患者之白血病轉換率降低，但大部分患者受到貧血及貧血相關症狀影響，對其所報導的結果產生深遠作用（Almeida 等人，*Leukemia Res.* 2017; 52:50-57）。許多 MDS 貧血患者最終對紅血球（「RBC」）輸血產生依賴性；證據顯示，由慢性 RBC 輸血引起的鐵過載可能為疾病總體發病率的促成因素（Malcovati 等人，*J Clin Oncol* 2005;23:7594-7603; Malcovati 等人，*Haematologica* 2006;91:1588-1590; Steensma DP., *Mayo Clinic Proc.* 2015;90(7):969-983）。1992 年與 2004 年之間，根據義大利之 WHO 標準分析來自 426 名診斷為 MDS 患者的回溯性資料顯示，每月需要輸血 2 個單位使得 MDS 患者的預期壽命降低約 50%（Malcovati 等人，*Haematologica* 2006）。

【0006】MDS 之治療策略大部分係以 IPSS 評分為基礎。在 IPSS 中等風險 2 或高風險（較高風險 MDS）患者中，若不接受治療，則中值存活期僅為 12 個月，治療目標為調整疾病過程、避免進展成 AML 及延長存活期。在歸為 IPSS 低風險或中等風險 1（較低風險 MDS）患者中，存活期較長，

但許多患者死於 MDS 以外的原因。對此等患者的治療主要旨在改善血球減少症及輸血之後果，及提高生活品質（Ades 等人，*Lancet* 2014; 383(9936): 2239-2252）。

【0007】對於較低風險非 del(5q) MDS 患者，貧血的一線治療通常涉及使用紅血球刺激劑（ESA）或其他造血生長因素。使用或不使用粒細胞集落刺激因素的高劑量 ESA（例如阿法依泊汀）使得紅血球系反應率在 30% 至 50% 範圍內，及中值持續時間為 2 年（同上）。ESA 反應的關鍵有利預後因素為 RBC 輸血需求低或不存在（<2 個紅血球濃厚液單位/月）及血清紅血球生成素含量低（≤500 個單位/公升）（Hellstrom-Lindberg 等人，*Br J Haematol.* 2003;120(6):1037-1046）。研究顯示，ESA 對進展成較高風險 MDS 及 AML 的風險沒有影響，及表明相較於單獨 RBC 輸血，其甚至可延長較低風險 MDS 的存活期（Garcia-Manero 等人，*J Clin Oncol.* 2011;29(5):516-523）。在不存在伴隨進展成較高風險 MDS 或 AML 的情況下，觀察到具有 ESA 原發性難治性或達成反應後 6 個月內復發的患者出現 AML 轉換的風險高（23.1%），存活期短（中值存活期為 3 年），而對治療反應及超過 6 個月復發的患者在衰竭後有更好的結果，在 7 年時 AML 風險為 9%，總體中位存活期為 4.5 年（Kelaidi 等人，*Leukemia* 2013; 27(6):1283-1290）。

【0008】在美國，尚無針對較低風險非 del(5q) MDS 患者（對 ESA 無反應）的批准療法；且在 ESA 衰竭後治療選擇受限。大部分較低風險 MDS 患者最終將需要長期 RBC 輸血，其通常伴有鐵過載（Ades 等人，*Lancet* 2014; Fenaux 等人，*Blood* 2013; 121:4280-4286; Steensma 等人，*Mayo Clinic Proc.* 2015）。顯示 MDS 患者的預期壽命與 RBC 輸血負荷成反比（Malcovati 等人，*Haematologica* 2006）。慢性貧血但頻繁 RBC 輸血的患者可能具有患上相關疾病（例如心臟衰竭、跌落、疲乏）的風險及生活品質較低（Crawford 等人，*Cancer* 2002; 95:888-895）。

【0009】低甲基化劑（HMA）（例如阿紮胞苷(azacitidine)及地西他濱(decitabine)）已批准用於治療所有法國美國英國（FAB）亞型，其包含一些較低風險 MDS 患者。雖然此等藥物降低了較高風險 MDS 患者的輸血需求，

但缺乏關於 ESA 衰竭後接受 HMA 之較低風險患者長期改善結果的證據。在用 ESA 治療 1,698 名非 del(5q)較低風險 MDS 患者的回溯性研究中，ESA 衰竭後接受 HMA (n=194) 後續治療的患者的 5 年總體存活期未經歷顯著提高 (Park 等人, *J Clin Oncol.* 2017; 35(14):1591-1597)。根據其他報導，ESA 衰竭後具有輸血依賴性的較低風險 MDS 患者組中，阿紮胞苷在約 14% 至 33% 患者中誘導 RBC-TI (Fili 等人, *Clin Cancer Res.* 2013; 19:3297-3308; Thepot 等人, *Haematologica.* 2016; 101:918-925; Tobiasson 等人, *Blood Cancer J.* 2014; 4, e189)。鑑於益處有限及觀察到毒性 (嗜中性白血球減少症、感染)，不建議使用阿紮胞苷來治療此等患者 (Tobiasson 等人, *Blood Cancer J.* 2014)。

【0010】在 10% 至 15% 的 MDS 患者中，觀察到 del(5q) 染色體異常及與有利預後相關 (Oliva 等人, *Ann Hematol.* 2013; 92(1):25-32)。來那度胺治療使得約三分之二此類患者具有輸血非依賴性 (Ades 等人, *Lancet* 2014; Fenaux 等人, *Blood* 2013; 121(21):4280-4286)。在第 3 階段研究中，未達成 TI 中值持續時間 (追蹤中值為 1.55 年) (Fenaux 等人, *Blood* 2011; 118(14):3765-3776)。骨髓抑制為最常報導的 3 級或 4 級毒性，且在第一週來那度胺療法中需要密切監測血液計數 (同上)。

【0011】亦可研究將來那度胺用於治療輸血依賴性非 del(5q) MDS，其佔 MDS 人群之 85% 至 90%。大部分此等個體不對來那度胺反應。血液學毒性 (亦即，嗜中性白血球減少症及血小板減少症) 比 del(5q) MDS 患者小 (Loiseau 等人, *Exp Hematol.* 2015; 43(8):661-72)。如同 HMA，顯示當來那度胺用於治療較低風險非 del(5q) MDS 患者時，ESA 衰竭後其總體存活期未顯著提高 (Park 等人, *J Clin Oncol.* 2017)。

【0012】儘管免疫抑制療法為某些較低風險非 del(5q) 患者的治療選擇，但未觀察到對無轉換存活期的顯著影響；及報導了包含血液學毒性之不良事件及相關嚴重不良事件 (諸如出血及感染) (Almeida 等人, *Leukemia Res.* 2017)。通常為醫學上適合較高風險 MDS 患者保留同種異體幹細胞移植，但若替代性治療方案效率低下，則可將其視為較低風險患者之選擇，

諸如年齡<60 至 70，IPSS 中等風險 1 MDS，細胞遺傳學風險低或持久性母細胞升高的患者（同上）。

【發明內容】

【0013】 提供監測 MDS 個體之治療功效的方法。亦提供一種鑑別患有骨髓發育不良症候群（MDS）之個體以使用端粒酶抑制劑治療之方法，及治療 MDS 之方法。本發明方法可包含向個體投與有效量之端粒酶抑制劑及評估由個體獲得的生物樣本中之 hTERT 表現量。在一些情況下，hTERT 表現量降低 50%或更高鑑別出受益於端粒酶抑制劑治療而可能性增大的個體。個體可能未接受 HMA、來那度胺或兩者治療。在一些情況下，將個體分成患有：IPSS 低風險或中等風險 1 MDS 及/或對紅血球生成刺激劑（ESA）的復發性或難治性 MDS。在某些情況下，個體為非 del5q。在一些情況下，端粒酶抑制劑為伊美司他或伊美司他鈉。

【0014】 提供用端粒酶抑制劑治療個體之 MDS 的方法。端粒酶抑制劑為伊美司他或伊美司他鈉。個體可能未接受 HMA、來那度胺或兩者治療。在一些情況下，將個體分成患有：IPSS 低風險或中等風險 1 MDS 及/或對紅血球生成刺激劑（ESA）的復發性或難治性 MDS。在某些情況下，個體為非 del5q。在一些情況下，將個體分成 IPSS-R 中等風險及細胞遺傳學低風險。

【圖式簡單說明】

【0015】 當結合附圖閱讀時，將更好地理解本發明之前述發明內容以及以下具體實施方式。出於說明本發明之目的，圖式證明本發明之實施例。然而，應理解，本發明不限於所示之精確配置、實例及手段。

【0016】 圖 1A 及 1B（第一資料欄）展示了如本文實驗章節中所述之紅血球（RBC）輸血依賴性（TD）患者的伊美司他鈉研究中最長無輸血時間間隔之瀑布圖（圖 1A）及最佳 8 週時間間隔中輸血量的絕對變化（圖 1B）。HI-E=血液學改善-紅血球系，基於 Hb 升高超過治療前量至少 1.5 g/dL 持續至少 8 週或相較於先前 RBC 輸血負荷降低至少 4 個 RBC 輸血單位/8 週（根

據 IWG 2006 修改的標準)；HI-E Hb=HI-E，其中 8 週內血紅蛋白持續上升至至少 1.5 g/dL；TI=輸血非依賴性；TR=8 週內輸血降低至少 4 個單位。

【0017】圖 2 (第一資料欄)展示了例示性 24 週輸血非依賴性 (TI) 反應者的血液學及伊美司他鈉投與時刻表。

【0018】圖 3A 及 3B (第二資料欄)展示了如本文實驗章節中所述之紅血球 (RBC) 輸血依賴性 (TD) 患者的伊美司他鈉研究中無輸血最長時間間隔之瀑布圖(圖 3A)及最佳 8 週時間間隔中輸血量的絕對變化(圖 3B)。HI-E=血液學改善-紅血球系，基於 Hb 升高超過治療前量至少 1.5 g/dL 持續至少 8 週或相較於先前 RBC 輸血負荷降低至少 4 個 RBC 輸血單位/8 週(根據 IWG 2006 修改的標準)；TI=輸血非依賴性；TR=8 週內輸血降低至少 4 個單位。

【0019】圖 4 (第二資料欄)展示了 EPO 及 RS 亞組之功效結果。

【0020】圖 5 (第二資料欄)展示了用於例示性 24 週輸血非依賴性 (TI) 反應者持續至多 115 週的血液學及伊美司他鈉投與時刻表。

【0021】圖 6 (第二資料欄)展示了具有持久 TI 患者的血紅蛋白及伊美司他鈉給藥。

【0022】圖 7 (第四資料欄)展示了在研究第 1 週期及第 2 週期期間患者的平均 hTERT RNA 表現量相較於治療前基線降低。

【實施方式】

【0023】本申請案提供監測 MDS 個體之治療功效的方法。亦提供一種鑑別患有骨髓發育不良症候群 (MDS) 之個體以使用端粒酶抑制劑治療之方法，及治療 MDS 之方法。本發明方法可包含向個體投與有效量之端粒酶抑制劑及評估由個體獲得的生物樣本中之 hTERT 表現量。在一些情況下，hTERT 表現量降低 50%或更高鑑別出受益於端粒酶抑制劑治療而可能性增大的個體。個體可能未接受 HMA、來那度胺或兩者治療。在一些情況下，將所治療之個體分成患有：IPSS 低風險 MDS、IPSS 中等風險 1 MDS、對紅血球生成刺激劑 (ESA) 的復發性 MDS、對 MS 難治性 MDS 或其組合。個體亦可為非 del5q。為清楚揭示內容而非作為限制起見，將本發明之具體

實施方式分成描述或說明本發明之某些特點、實施例或應用之子部分。在一些實施例中，個體經診斷患有第 8 對染色體三體症。

A. 定義

【0024】如本文所用，當提及諸如量、持續時間及其類似者之可量測值時，術語「約」意在涵蓋在規定值之 $\pm 20\%$ 與 $\pm 0.1\%$ 之間、較佳 $\pm 20\%$ 或 $\pm 10\%$ 、更佳 $\pm 5\%$ 、甚至更佳 $\pm 1\%$ 且再更佳 $\pm 0.1\%$ 之變化，此係因為所述變化適合於進行所揭示之方法。

【0025】術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂可接受投與至諸如哺乳動物之患者的鹽（具有相對離子之鹽，所述相對離子對於既定劑量方案具有可接受之哺乳動物安全性）。此類鹽可衍生自醫藥學上可接受之無機鹼或有機鹼及衍生自醫藥學上可接受之無機酸或有機酸。「醫藥學上可接受之鹽」係指化合物之醫藥學上可接受之鹽，所述鹽衍生自本領域中眾所周知之各種有機及無機相對離子，且僅舉例而言，包含鈉及其類似物；且當分子含有鹼性官能基時係指有機酸或無機酸之鹽，諸如鹽酸鹽及其類似物。所關注之醫藥學上可接受之鹽包含（但不限於）鋁、銨、精胺酸、鉍、苧星青黴素、鈣、膽酸鹽、乙二胺、離胺酸、鋰、鎂、葡甲胺、普魯卡因（procaine）、鉀、鈉、緩血酸胺、N-甲基還原葡萄糖胺、N,N'-二苧基伸乙基-二胺、氯普魯卡因、二乙醇胺、乙醇胺、哌嗪、鋅、二異丙胺、二異丙基乙胺、三乙胺及三乙醇胺鹽。

【0026】術語「其鹽」意謂當酸之質子經諸如金屬陽離子或有機陽離子及其類似物之陽離子置換時形成之化合物。較佳地，鹽為醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，本發明化合物之鹽包含化合物經無機酸或有機酸質子化以形成陽離子之鹽，其中無機酸或有機酸之共軛鹼作為鹽之陰離子組分。所關注之鹽包含（但不限於）鋁、銨、精胺酸、鉍、苧星青黴素、鈣、銻、膽酸鹽、乙二胺、鋰、鎂、葡甲胺、普魯卡因、N-甲基還原葡萄糖胺、哌嗪、鉀、鈉、緩血酸胺、鋅、N,N'-二苧基伸乙基-二胺、氯普魯卡因、二乙醇胺、乙醇胺、哌嗪、二異丙胺、二異丙基乙胺、三乙胺及三乙醇胺鹽。應理解，對於本文描繪之包含核苷間鍵之主鏈的寡核苷酸結構中之任一種，此類寡核苷酸亦可包含任何適宜之鹽形式。在一些實施例中，為簡單

起見，描繪核苷間鍵之酸性形式。在一些情況下，本發明化合物之鹽為單價陽離子鹽。在某些情況下，本發明化合物之鹽為二價陽離子鹽。在一些情況下，本發明化合物之鹽為三價陽離子鹽。「溶劑合物」係指由組合溶劑分子與溶質之分子或離子形成的複合物。溶劑可為有機化合物、無機化合物或兩者之混合物。溶劑之一些實例包含（但不限於）甲醇、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二甲基亞砷及水。當溶劑為水時，所形成之溶劑合物為水合物。

【0027】「立體異構物（stereoisomer/stereoisomers）」係指具有相同原子連接性但在空間中具有不同原子排列之化合物。立體異構物包含例如順式-反式異構物、E 及 Z 異構物、對映異構物及非對映異構物。對於本文所揭示之含有一或多個取代基之任何基團，當然應理解，所述基團不含任何在空間上不實用及/或在合成上不可行之取代或取代模式。所有立體異構物均意欲包含在本公開之範疇內。

【0028】本領域中一般技術者將認識到，本文所述之基團之其他互變異構排列為可能的。應理解，描述了所述化合物之基團之一種可能性互變異構排列（即使未具體指示）的結構涵蓋本發明化合物之所有互變異構形式。

【0029】預期包含本發明化合物之立體異構物之互變異構物之醫藥學上可接受之鹽的溶劑合物。此等情況旨在包含於本公開之範疇內。

【0030】在更詳細地描述某些實施例之前，應理解，本發明不限於所述之某些實施例，且因此當然可變化。亦應理解，本文所用之術語僅用於描述某些實施例之目的，且不意欲為限制性的，此係因為本發明之範疇僅受所附申請專利範圍限制。

【0031】在提供一定範圍之值之情況下，應理解，除非上下文另外清楚規定，否則至下限單位之十分之一之在彼範圍之上限及下限與彼所陳述範圍內任何其他陳述值或中間值之間的各中間值均涵蓋於本發明內。此等較小範圍之上限及下限可獨立地包含在較小範圍內，且亦涵蓋於本發明內，受限於所陳述範圍內之任何特定排除之限值。在所陳述範圍包含限值

中之一或兩個之情況下，排除彼等所包含限值中之任一個或兩個之範圍亦包含在本發明內。

【0032】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域之一般技術者通常所理解之含義相同之含義。儘管與本文所述之方法及材料類似或等效之任何方法及材料亦可用於本發明之實踐或測試中，但現描述代表性說明性方法及材料。

【0033】 本說明書中所引用之所有公開案及專利均以引用之方式併入本文中，如同特定地且單獨地指示各個別公開案或專利以引用之方式併入一般，且以引用之方式併入本文中以結合所引用之公開案揭示且描述方法及/或材料。對任何公開案之引用係關於其在申請日期之前之揭示內容，且不應解釋為承認本發明未經授權藉助於先前發明將所述公開案之日期提前。此外，所提供之公開案之日期可能與可能需要獨立確認之實際公開案日期不同。

【0034】 應注意，除非上下文另外清楚規定，否則如本文及所附申請專利範圍中所用之單數形式「一（a/an）」及「所述」包含複數提及物。應進一步注意，可起草申請專利範圍以排除任何視情況選用之要素。因此，此陳述意欲與對所主張要素之敘述結合充當使用諸如「僅僅（solely）」、「僅（only）」及其類似者之排他性術語或意欲充當使用「否定性」限制之前提基礎。

【0035】 在不脫離本發明之範疇或精神之情況下，本文所述且說明之個別實施例中之各者具有可容易地與任何其他若干實施例之特點分離或組合之離散組分及特點。任何所列舉之方法可按所列舉之事件之次序或按邏輯上可能之任何其他次序實施。

【0036】 如全篇中所用，「MDS」係指一或多種骨髓發育不良症候群。

B. 藥效學（PD）

【0037】 本公開部分是基於藥效學效應，證明 MDS 個體中對端粒酶抑制療法的反應與個體之端粒酶 hTERT 表現量自基線量降低之間的關聯性。舉例而言，在本文所述之臨床研究中，相較於非反應者，8 週輸血非依賴性(TI)反應者中較高百分比個體的 hTERT RNA 表現量降低 50%或更高。

【0038】 本公開提供可能受益於針對 MDS 之端粒酶抑制療法之患者之分層及選擇，且提供監測經歷治療之個體中之反應、復發及預後之方法。

【0039】 本公開之態樣包含鑑別或選擇患有骨髓發育不良症候群（MDS）之個體以用端粒酶抑制劑治療之方法，及治療 MDS 之方法。亦提供監測 MDS 個體中之治療功效的方法。在一些情況下，基於本發明方法之實施例的藥效學效應為 hTERT RNA 表現降低 50%或更多、諸如 60%或更多、70%或更多、80%或更多、或 90%或更多。

【0040】 端粒酶核糖核蛋白由組分或次單元組成，所述組分或次單元中之兩種為端粒酶 RNA 模板（hTR）及端粒酶逆轉錄酶蛋白（hTERT）。hTERT 表現量可使用任何適宜方法評估、確定及/或量測。各種方法可應用於體液中之端粒酶組分或相關蛋白之 mRNA 的擴增、偵測及量測。可適用於本發明方法中之所關注的方法及分析包含（但不限於）實時定量 RT-PCR 分析，例如基於 TaqMan 螢光方法、蛋白質表現之免疫組織化學方法及由美國專利第 6,607,898 號，Bieche 等人，《臨床癌症研究（Clin.Cancer Res）》2000 年 2 月 1 日(6)(2) 452-459、Terrin 等人（《B 細胞慢性淋巴球性白血病中之端粒酶表現預測存活期且描繪具有相同 igVH 突變狀態及不同結果之患者亞組（Telomerase expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia predicts survival and delineates subgroups of patients with the same igVH mutation status and different outcome）》.《白血病》2007; 21: 965-972）及 Palma 等人（《元格全長及在慢性淋巴細胞性白血病人類端粒酶逆轉錄酶剪接變異體端粒長度及表現》實驗血液學 2013；41：615-626）。

【0041】 hTERT 表現量可在任何適宜目標細胞中進行評估或量測。目標細胞可為患者之任何適宜細胞，包含（但不限於）患者之骨髓細胞或末梢血液細胞。在一些情況下，目標細胞由患者之骨髓樣本分離。在一些情況下，目標細胞由患者之末梢血液樣本分離。目標細胞可為粒細胞。

【0042】 hTERT RNA 表現量可使用任何適宜方法在 RNA 樣本中進行評估或量測。RNA 樣本可由以下獲得：首先獲得骨髓樣本、末梢血液樣本或兩者，及隨後由骨髓樣本、末梢血液樣本或兩者中分離 RNA。在一個實施例中，由患者獲得樣本之步驟包括：由患者獲得骨髓樣本，由骨髓樣本

分離細胞，及由經分離之細胞提取 RNA 及/或 DNA。在另一實施例中，由患者獲得 RNA 樣本之步驟包括：由患者獲得末梢血液樣本；由末梢血液樣本（例如粒細胞）分離細胞；及由經分離之細胞提取 RNA 及/或 DNA。

C. 治療

【0043】 本公開之態樣包含在個體中用端粒酶抑制劑治療骨髓發育不良症候群之方法，所述個體未接受例如選自低甲基化劑（HMA）及來那度胺之特定藥劑的治療。若個體從未經歷對疾病之特定治療，則將所述個體視為「未接受」治療者。伊美司他治療對 ESA 療法的復發性或難治性 MDS 患者可改善結果，包含降低貧血發病率。

【0044】 個體為需要治療癌症之哺乳動物。一般而言，個體為人類患者。在本發明之一些實施例中，個體可為諸如非人類靈長類動物之非人類哺乳動物、動物模型（例如藥物篩檢、表徵及評估所用的諸如小鼠及大鼠等動物）及其他哺乳動物。如本文所用，術語患者、個體（subject/individual）可互換使用。

【0045】 如本文所用及如本領域充分理解，「治療」為用於獲得有益或所期望結果（包含臨床結果）之方法。出於本發明之目的，有益或期望臨床結果包含（但不限於）可偵測或不可偵測之一或多種症狀減輕或改善、疾病程度減弱、疾病狀態穩定（亦即不惡化）、疾病擴散預防、疾病進展延遲或減緩、疾病狀態改善或緩和以及緩解（部分或完全）。「治療」亦可意謂相較於不接受治療時的預期存活期，存活期得以延長。

【0046】 在某些情況下，相對於先前未如此治療之個體，本發明方法增強了先前未用低甲基化劑（HMA）或來那度胺治療之個體的治療反應。「增強治療反應」意指相對於適當對照，MDS 療法之一級及/或二級端點在統計學上顯著改良及/或 MDS（例如本文所述）之一或多種症狀改善，症狀例如紅血球（RBC）輸血非依賴性（TI）率或持續時間，或血液學改善（HI）率。在一些情況下，本發明方法提供紅血球（RBC）輸血非依賴性（TI）之治療效應，例如持續 4 週或更久，諸如 5 週或更久、6 週或更久、7 週或更久、8 週或更久、9 週或更久、10 週或更久、12 週或更久、16 週或更久、20 週或更久、24 週或甚至更長。在一些情況下，達至 TI 之時間及/或 TI 持

續時間得以顯著改善。在某些情況下，本發明方法之 TI 持續時間為 24 週或更久，諸如 30 週或更久、36 週或更久、42 週或更久、48 週或更久、60 週或更久或甚至更久。

【0047】低甲基化劑（HMA）為一種例如藉由阻斷 DNA 甲基轉移酶（DNA 甲基轉移酶抑制劑/DNMT 抑制劑）之活性來抑制 DNA 甲基化的藥劑。相關 HMA 包含（但不限於）地西他濱（CAS 編號：2353-33-5；5-氮雜-2'-脫氧胞苷）、阿紮胞苷（CAS 編號：320-67-2、5-氮雜胞苷）及瓜達西汀（SGI-110）。在一些情況下，個體未接受地西他濱治療。在一些情況下，個體未接受阿紮胞苷治療。在其他情況下，個體未接受地西他濱與阿紮胞苷兩者治療。

【0048】來那度胺為一種用於治療多種發炎性病症及癌症，包含多發性骨髓瘤及 MDS 的藥物。來那度胺（CAS 編號：191732-72-6；2,6-吡啶二酮，3-(4-胺基-1,3-二氫-1-側氧基-2H-異吲哚-2-基)-；3-(4-胺基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)吡啶-2,6-二酮）為撒利多胺（thalidomide）之衍生物。來那度胺具有多種作用機制，其提供可用於治療多種血液及實體癌症之廣泛的生物活性。

【0049】缺失 5q（del5q）係指在特定形式 MDS 個體中發現的染色體異常（Adema 等人，*Haematologica*.2013 Dec; 98(12): 1819-1821；Sole 等人，*Haematologica*.2005; 90(9): 1168-78）。在本發明方法之一些情況下，個體為具有 del5q 之人類患者。在一些情況下，個體為非 del5q 之人類患者。非 del5q 個體為不具有 del5q 染色體異常的個體。在某些情況下，非 del5q 個體為人類。

【0050】在某些情況下，個體先前未接受用低甲基化劑（HMA）或來那度胺治療，及不具有 del(5q)染色體異常（例如，為非 del5q）。在某些情況下，非 del5q 個體為人類。

【0051】在某些實施例中，個體為具有細胞遺傳學中等風險或低風險的人類患者。在一些情況下，個體為經診斷患有第 8 對染色體三體症之人類患者。在某些情況下，個體為患有第 8 對染色體三體症（具有嵌合體）之人類患者。在其他情況下，個體為患有第 8 對染色體三體症（不具有嵌

合體)之人類患者。如本文所用，術語「嵌合體」在本文中以其習知意義使用，係指個體內之細胞具有不同基因組成之病狀。在經診斷患有第 8 對染色體三體症(具有嵌合體)之人類患者中，一些個體的細胞具有三種 8 號染色體複本，而其他細胞則具有兩種 8 號染色體複本。

【0052】在某些實施例中，方法包含鑑別患有骨髓發育不良症候群(MDS)之個體以用端粒酶抑制劑治療的方法，其中方法包含：鑑別患有第 8 對染色體三體症(具有或不具有嵌合體)的個體；量測投與端粒酶抑制劑之後由患者獲得的生物樣本中之 hTERT 表現量；及將生物樣本中之 hTERT 表現量與投與端粒酶抑制劑之前的基線 hTERT 表現量進行比較；其中生物樣本中之 hTERT 表現量降低鑑別出受益於端粒酶抑制劑治療而可能性增大的患者。

【0053】在其他實施例中，方法包含治療經診斷患有第 8 對染色體三體症之個體的骨髓發育不良症候群(MDS)，其中方法包含：鑑別經診斷患有第 8 對染色體三體症之個體；向個體投與有效量之端粒酶抑制劑；及評估投與端粒酶抑制劑之後由患者獲得的生物樣本中之 hTERT 表現量。

【0054】在其他實施例中，方法包含監測患有骨髓發育不良症候群(MDS)之個體之治療功效的方法，其中方法包含：量測投與端粒酶抑制劑之後由經診斷患有第 8 對染色體三體症之患者獲得的生物樣本中之 hTERT 表現量；及將生物樣本中之 hTERT 表現量與投與端粒酶抑制劑之前的基線 hTERT 表現量進行比較；其中生物樣本中之 hTERT 表現量降低 50%或更高鑑別出受益於端粒酶抑制劑治療而可能性增大的患者。

【0055】在根據某些實施例之方法中，個體為診斷患有第 8 對染色體三體症之患者。在其他實施例中，個體為診斷患有第 8 對染色體三體症之患者及未接受選自低甲基化劑(HMA)、來那度胺及其組合之藥劑的治療。在其他實施例中，個體為診斷患有第 8 對染色體三體症之患者及為非 del5q 人類患者。在其他實施例中，個體為經診斷患有第 8 對染色體三體症之患者及 MDS 為復發性或難治性 MDS，諸如對紅血球刺激劑(ESA)復發性或難治性 MDS。

D. 骨髓發育不良症候群 (MDS)

【0056】骨髓發育不良症候群 (「MDS」) 為一類包含血液及骨髓癌症之疾病，在一些情況下，其特徵可為由造血作用效率低下引起的血球減少症。可使用本發明方法治療多種 MDS，方法包含 (但不限於) 諸如以下疾病：難治性貧血、難治性貧血伴過量母細胞、難治性貧血伴多譜系發育異常、難治性貧血伴單譜系發育異常、慢性骨髓單核細胞性白血病、具有經分離之 del(5q) 的 MDS 及無法分類的 MDS。

【0057】MDS 特徵為由具有較短端粒及多種純系基因異常之惡性先驅細胞純系產生的純系骨髓增生。端粒酶活性 (TA) 及人類端粒酶逆轉錄酶 (hTERT) 表現在 MDS 中顯著增加及可在失調性細胞生長中起作用，致使惡性先驅細胞純系持續且不受控的增殖。較高 TA 及 hTERT 以及端粒長度較短為患有低風險 MDS 患者的不良預後特徵，致使總體存活期較短。在 ESA 療法後復發或對其難治性的較低風險 MDS 中，貧血的治療選擇受限。用伊美司他靶向 MDS 純系可改善對 ESA 療法的復發性/難治性 MDS 患者的結果，包含貧血。

【0058】在一些實施例中，本發明方法可用於緩解與骨髓發育不良症候群相關之至少一種症狀，諸如難治性貧血、難治性貧血伴過量母細胞、難治性血球減少症伴多譜系發育異常、難治性貧血伴單譜系發育異常及慢性骨髓單核細胞性白血病。在一些實施例中，症狀包含呼吸短促、疲勞、無力、昏厥、流鼻血、瘀傷、口腔或牙齦出血、血便、瘀傷或中風。

【0059】在一些情況下，個體患有復發性或難治性 MDS。「難治性 MDS」係指在用任何適宜 MDS 相關療法治療之後，骨髓中仍具有 MDS 細胞的患者。「復發性 MDS」係指在骨髓中有 MDS 細胞恢復及在緩解後正常血球減少的患者。在某些情況下，個體患有對紅血球生成刺激劑 (ESA) 復發性/難治性 MDS。在一些 MDS 病例中，ESA 可在一段時間內增加血紅蛋白量及消除輸血依賴性。相關 ESA 包含 (但不限於) 紅血球生成素 α 、紅血球生成素 β 及達貝泊汀 (darbepoetin)。

【0060】在一些實施例中，個體為鑑別患有第 8 對染色體三體症之人類患者。在某些情況下，個體為患有第 8 對染色體三體症 (具有嵌合體)

之人類患者。在其他情況下，個體為患有第 8 對染色體三體症（不具有嵌合體）之人類患者。

【0061】 在本發明方法之某些實施例中，將個體分成 IPSS 低風險或中等風險 1 MDS 個體。可將骨髓發育不良症候群（MDS）患者分成較低風險組（IPSS 低風險及中等風險 1[INT-1]）及較高風險組（IPSS 中等風險 2[INT-2]及高風險），較低風險組中骨髓中之凋亡事件為普遍的及對細胞介素（包含紅血球生成素）具有缺陷反應，較高風險組中主要改變為阻斷骨髓先驅細胞成熟。在一些情況下，輸血依賴性為一種不利預後變數。因此，在方法之某些實施例中，個體具有紅血球（RBC）輸血依賴性。在一些情況下，根據本發明方法投藥之前，輸血依賴性個體的 RBC 輸血需求為 8 週內約 4 個單位或更多；或 8 週時段內 4 至 14 個單位，或每 8 週約 6 個單位或更多。紅血球濃厚液（PRBC）單位可為約 300 mL/單位。一個單位的全血可為約 450 mL/單位至 500 mL/單位。

【0062】 國際預後評分系統（IPSS）為一種針對分級 MDS 研發之系統。IPSS 評估 3 種因素：骨髓細胞中白血病母細胞百分比（評分為零至 2）；骨髓細胞中染色體異常（若存在）（評分為零至 1）；及存在一或多種低血球計數（評分為零或 0.5）。針對每種因素給分，分數最低，前景最好。然後將所述因素的評分相加，得到 IPSS 評分。IPSS 將患有 MDS 的人分成 4 類：低風險、中等風險 1、中等風險 2 及高風險。

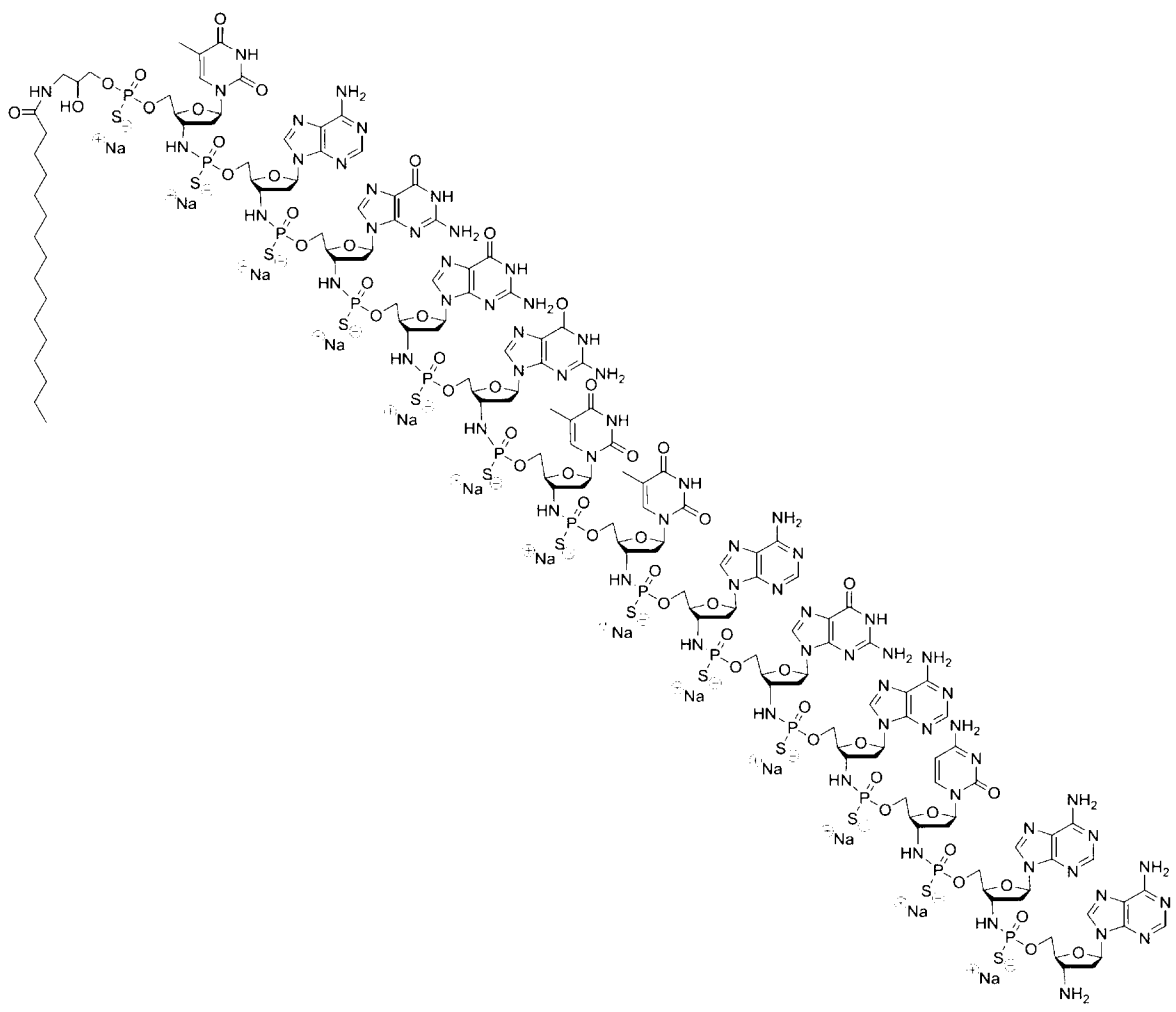
E. 端粒酶抑制劑

【0063】 此外，可發現任何適宜端粒酶抑制劑在本發明中之用途。在一些實施例中，端粒酶抑制劑為具有端粒酶抑制活性之寡核苷酸，詳言之如 WO 2005/023994 及/或 WO 2014/088785 中所定義之寡核苷酸，所述文獻之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。在一些情況下，可將一種或超過一種端粒酶抑制劑（例如兩種或三種端粒酶抑制劑）投與至哺乳動物，以治療血液學惡性疾病。

伊美司他

【0064】 在某些實施例中，端粒酶抑制劑為伊美司他，包含其互變異構物及其鹽，例如醫藥學上可接受之鹽。伊美司他為在血液科惡性疾病中





伊美司他鈉

【0066】 除非另外指示或自上下文中清楚，否則本文對伊美司他之提及亦包含其互變異構物及其鹽，例如醫藥學上可接受之鹽。如所提及，伊美司他鈉尤其為伊美司他之鈉鹽。除非另外指示或自上下文中清楚，否則本文對伊美司他鈉之提及亦包含其所有互變異構物。

【0067】 伊美司他及伊美司他鈉可如其他地方所述來產生、調配或獲得（參見例如 Asai 等人,《癌症研究 (Cancer Res.) 》, 63:3931- 3939 (2003), Herbert 等人,《致癌基因 (Oncogene) 》, 24:5262-5268 (2005), 及 Gryaznov,《化學與生物多樣性 (Chem. Biodivers.) 》, 7:477-493 (2010)）。除非另外指示或自上下文中清楚，否則本文對伊美司他之提及亦包含其鹽。如所提及，伊美司他鈉尤其為伊美司他之鈉鹽。

【0068】 伊美司他靶向端粒酶之 RNA 模板且抑制小鼠中之各種癌細胞株及腫瘤異種移植物中之端粒酶活性及細胞增殖。涉及患有乳癌、非小

細胞肺癌及其他固態腫瘤、多發性骨髓瘤或慢性淋巴球性白血病之患者之 1 期研究提供關於藥物藥動學及藥效學之資訊。涉及患有原發性血小板增多症之患者之後續 2 期研究顯示伴以 JAK2 V617F 及 CALR 突變對偶基因負荷中之顯著降低之血小板降低活性。通常將伊美司他鈉靜脈內投與；預期在本發明方法之實踐中，亦可使用其他投與途徑，諸如鞘內投與、腫瘤內注射、經口投與及其他投與途徑。可將伊美司他鈉以與臨床通常所利用之劑量相當之劑量投與。在某些實施例中，將伊美司他鈉如本文其他地方所述投與。

【0069】 特定實施例係根據其他實施例中之任一個，其中伊美司他限於伊美司他鈉。

F. 醫藥組合物

【0070】 出於投與目的，為易於投與，可將端粒酶抑制劑（例如如本文所述）調配成各種醫藥形式。在一些情況下，將端粒酶抑制劑作為醫藥組合物投與。在與組合物之其他成分相容且對其受體無害之意義上，醫藥組合物之載劑或稀釋劑必須為「可接受的」。醫藥組合物可呈尤其適用於經口投與、經直腸投與、經皮投與、藉由非經腸注射投與或藉由吸入劑投與之單位劑型。在某些情況下，可經由靜脈內注射進行投與。舉例而言，在製備呈口服劑型之組合物中，常用醫藥介質中之任一種可諸如（例如）為所採用之：在諸如懸浮液、糖漿、酏劑、乳液及溶液之口服液體製劑之情況下，水、乙二醇、油、醇及其類似物；或在散劑、丸劑、膠囊及錠劑之情況下，諸如澱粉、糖、高嶺土、稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及其類似物之固體載劑。由於其易於投與，故錠劑及膠囊代表最有利之口服單位劑型，在所述情況下顯然採用固體醫藥載劑。對於非經腸組合物，載劑通常包含無菌水，至少在很大程度上如此，但可包含其他成分，例如以幫助溶解。舉例而言，可製備可注射溶液，其中載劑包含鹽水溶液、葡萄糖溶液或鹽水及葡萄糖溶液之混合物。舉例而言，可製備可注射溶液，其中載劑包含鹽水溶液、葡萄糖溶液或鹽水及葡萄糖溶液之混合物。含有本文所述之端粒酶抑制劑之可注射溶液可在油中調配以延長作用。用於此目的之適當油為例如花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油、大豆油、長鏈脂肪

酸之合成甘油酯以及此等油及其他油之混合物。亦可製備可注射懸浮液，在所述情況下可採用適當之液體載劑、懸浮劑及其類似物。亦包含固體形式之製劑，其意欲在使用前不久轉化為液體形式之製劑。在適用於經皮投與之組合物中，載劑視情況包含視情況與較小比例之具有任何性質之合適添加劑組合之滲透增強劑及/或合適潤濕劑，所述添加劑不對皮膚產生明顯之有害作用。所述添加劑可促進向皮膚之投與及/或可有助於製備所期望之組合物。組合物可以各種方式投與，例如作為透皮貼片、作為點塗劑、作為軟膏。

【0071】 將上述醫藥組合物調配成單位劑型以用於投與容易性及劑量均勻性為尤其有利的。如本文所用之單位劑型係指適合作為單位劑量之物理上離散之單元，各單元含有經計算以聯合所需醫藥載劑產生所期望之治療效果之預定量之活性成分。此類單位劑型之實例為錠劑（包含刻痕或包衣錠劑）、膠囊、丸劑、散劑包、面片、栓劑、可注射溶液或懸浮液及其類似物以及其隔離複合物。

【0072】 為增強本文所述之藥物在醫藥組合物中之溶解度及/或穩定性，採用 α -環糊精、 β -環糊精或 γ -環糊精或其衍生物（詳言之經經烷基取代之環糊精，例如 2 經丙基- β 環糊精或磺丁基- β -環糊精）可能為有利的。此外，諸如醇之共溶劑可改善端粒酶抑制劑在醫藥組合物中之溶解度及/或穩定性。

【0073】 視投與模式而定，醫藥組合物較佳包括 0.05 重量%至 99 重量%、更佳 0.1 重量%至 70 重量%、甚至更佳 0.1 重量%至 50 重量%本文所述之端粒酶抑制劑，及 1 重量%至 99.95 重量%、更佳 30 重量%至 99.9 重量%、甚至更佳 50 重量%至 99.9 重量%醫藥學上可接受之載劑，所有百分比均以組合物之總重量計。

G. 投與及投與方案

【0074】 投與頻率可為降低 MDS 症狀之嚴重程度而不對個體產生明顯毒性之任何頻率。舉例而言，投與頻率可為約每兩個月一次至約每週一次、可替代地約每月一次至約每月兩次、可替代地約每六週一次、約每 5 週一次、可替代地約每 4 週一次、可替代地約每 3 週一次、可替代地約每 2

週一次或可替代地約每週一次。投與頻率可保持恆定，或可在治療期間變化。利用含有一或多種端粒酶抑制劑之組合物進行的治療過程可包含休息時段。舉例而言，可將含有端粒酶抑制劑之組合物在三週時段內每週投與一次，隨後在兩週休息時段內每週投與一次，且此類方案可重複多次。與有效量一樣，各種因素可能會影響用於特定應用之實際投與頻率。舉例而言，有效量、治療持續時間、多種治療劑之使用、投與途徑及 MDS 之嚴重程度以及相關症狀可能需要增高或降低投與頻率。

【0075】 投與含有端粒酶抑制劑（例如伊美司他或伊美司他鈉）之組合物之有效持續時間可為降低 MDS 症狀（例如如本文所述）之嚴重程度而不對個體產生明顯毒性的任何持續時間。因此，有效持續時間可自一個月至數月或數年（例如一個月至兩年、一個月至一年、三個月至兩年、三個月至十個月或三個月至 18 個月）變化。一般而言，治療 MDS 之有效持續時間可在兩個月至二十個月之持續時間範圍內。在一些情況下，有效持續時間可與個別個體存活時間一樣長。多種因素可能會影響用於特定治療之實際有效持續時間。舉例而言，有效持續時間可隨投與頻率、有效量、多種治療劑之使用、投與途徑及 MDS 之嚴重程度以及相關症狀而變化。

【0076】 在某些情況下，可監測治療過程及一或多種 MDS 相關症狀之嚴重程度。可使用任何方法來確定 MDS 症狀之嚴重程度是否降低。舉例而言，可使用生檢技術評估 MDS 症狀（例如本文所述）之嚴重程度。

【0077】 如本發明方法中所用之端粒酶抑制劑可以任何治療有效之劑量（諸如與臨床上通常所利用之劑量相當之劑量）投與。用於已知且經批准之抗癌劑之具體劑量方案（例如所推薦之有效劑量）為醫師所知，且例如在《醫師案頭參考（PHYSICIANS' DESK REFERENCE）》，2003, 第 57 版, Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J.；《古德曼與吉爾曼之治療學之藥理學基礎（Goodman & Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS）》2001, 第 10 版, 紐約麥格勞-希爾（McGraw-Hill, New York）中所見之產品說明中給出；及/或可自聯邦藥物管理局（the Federal Drug Administration）獲得及/或在醫學文獻中論述。

【0078】 在一些態樣中，投與至個體之端粒酶抑制劑伊美司他鈉之劑

量為約 1.0 mg/kg 至約 13.0 mg/kg。在其他態樣中，端粒酶抑制劑之劑量為約 4.5 mg/kg 至約 11.7 mg/kg 或約 6.0 mg/kg 至約 11.7 mg/kg 或約 6.5 mg/kg 至約 11.7 mg/kg。在一些實施例中，端粒酶抑制劑之劑量包含至少約 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 或 13 mg/kg 中之任一種。

【0079】 在一些實施例中，投與至個體之端粒酶抑制劑之有效量為約 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 或 20 mg/kg 中之任一種。在一些實施例中，投與至個體之端粒酶抑制劑之有效量為約 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 或 20 mg/kg 中之任一種。在各種實施例中，投與至個體之端粒酶抑制劑之有效量包含少於約 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 或 0.5 mg/kg 端粒酶抑制劑中之任一種。

【0080】 包含端粒酶抑制劑之醫藥組合物之例示性給藥頻率包含（但不限於）每日；每隔一天；每週兩次；每週三次；每週不間斷；每週，四週中有三週；每三週一次；每兩週一次；每週，三週中有兩週。在一些實施例中，醫藥組合物約每一週投與一次、每 2 週投與一次、每 3 週投與一

次、每 4 週投與一次、每 5 週投與一次、每 6 週投與一次、每 7 週投與一次或每 8 週投與一次。在一些實施例中，組合物每週投與至少約 $1\times$ 、 $2\times$ 、 $3\times$ 、 $4\times$ 、 $5\times$ 、 $6\times$ 或 $7\times$ （亦即每天）中之任一種，或每日投與三次、每日投與兩次。在一些實施例中，各投與之間之間隔小於約 6 個月、3 個月、1 個月、20 天、15 天、12 天、10 天、9 天、8 天、7 天、6 天、5 天、4 天、3 天、2 天或 1 天中之任一種。在一些實施例中，各投與之間之間隔大於約 1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、8 個月或 12 個月中之任一種。在一些實施例中，給藥排程中無中斷。在一些實施例中，每個投與之間的間隔不超過約一週。

【0081】 諸如伊美司他（例如伊美司他鈉）之端粒酶抑制劑可使用任何適當方法來投與。舉例而言，諸如伊美司他（例如伊美司他鈉）之端粒酶抑制劑可每 4 週在一段時間（例如一小時、兩小時、三小時、四小時或五小時）內靜脈內投與一次。在一些實施例中，每週一次在約 2 小時之時段內靜脈內投與 7 mg/kg 至 10 mg/kg 伊美司他。在某些實施例中，每 3 週一次在約 2 小時之時段內靜脈內投與 2.5 mg/kg 至 7 mg/kg 伊美司他。在一實施例中，每 4 週一次靜脈內投與 0.5 mg/kg 至 5 mg/kg 伊美司他，持續約 2 小時之時段。在一實施例中，每 3 週一次在約 2 小時之時段內靜脈內投與約 2.5 mg/kg 至 10 mg/kg 伊美司他。可替代地，每 4 週一次靜脈內投與約 0.5 mg/kg 至 9.4 mg/kg 伊美司他，持續約 2 小時之時段。

【0082】 在方法之某些實施例中，投與伊美司他持續 1、2、3、4、5、6、7、8 或超過 8 個劑量週期，每個週期包含：每四週一次靜脈內投與約 7 mg/kg 至 10 mg/kg 伊美司他；每週一次靜脈內投與約 7 mg/kg 至 10 mg/kg 伊美司他，持續四週；每三週一次靜脈內投與約 2.5 mg/kg 至 10 mg/kg 伊美司他；或每四週一次靜脈內投與約 0.5 mg/kg 至 9.4 mg/kg 伊美司他。在某些情況下，每個劑量週期包括每四週一次靜脈內投與約 7 mg/kg 至 10 mg/kg 伊美司他。在一些情況下，每個劑量週期包括約每三週一次靜脈內投與約 7.5 mg/kg 伊美司他。

【0083】 在本發明之一個實施例中，在前驅給藥有抗組織胺、皮質類固醇或兩者之後，將伊美司他以每三週一次靜脈內投與約 7 mg/kg 至 10

mg/kg 伊美司他之劑量投與。在其他實施例中，在前驅給藥有抗組織胺、皮質類固醇或兩者之後，將伊美司他以每三週一次靜脈內投與約 7.5 mg/kg、可替代地約 7.0 mg/kg 至約 7.7 mg/kg 伊美司他之劑量投與。

【0084】在某些實施例中，每三週一次投與約 7.5 mg/kg、可替代地約 7.0 mg/kg 至約 7.7 mg/kg 之劑量伊美司他，持續至少三個週期，且隨後增加劑量。在某些實施例中，伊美司他之劑量可增加至約 9.4 mg/kg、可替代地約 8.8 mg/kg 至約 9.6 mg/kg，其限制條件為 ANC 及血小板最低點未分別下降至約 $1.5 \times 10^9/L$ 與約 $75 \times 10^9/L$ 之間，且不存在 ≥ 3 級非血液學毒性。

【0085】應瞭解，癌症治療有時涉及多「輪」或「週期」之藥物投與，其中每個週期包含根據指定排程投與藥物一次或多次（例如每三週，持續連續三天；每週一次；等）。舉例而言，抗癌藥物可投與 1 至 8 個週期，或持續更長時段。當向個體投與超過一種藥物（例如兩種藥物）時，每種藥物可根據其自身排程（例如每週；每三週一次；等）投與。應清楚，藥物、甚至在不同週期性之情況下投與之藥物之投與可經協調以使得兩種藥物均在同一天、至少某個時間投與，或可替代地，因此藥物在連續日、至少某個時間投與。

【0086】如本領域中所理解，在不脫離本發明之範疇之情況下，若觀測到毒性，或為患者方便起見，可暫時中止利用癌症治療藥物進行之治療，且隨後恢復。

【0087】在某些實施例中，本發明係關於一種端粒酶抑制劑在用於治療骨髓發育不良症候群（MDS）之方法中的用途，方法包括向有需要之個體投與有效量之端粒酶抑制劑；其中個體未接受選自低甲基化劑（HMA）及來那度胺之藥劑的治療。在其他實施例中，本發明係關於一種端粒酶抑制劑在用於治療骨髓發育不良症候群（MDS）之方法中的用途，方法包括向有需要之個體投與有效量之端粒酶抑制劑；其中個體未接受選自 HMA、來那度胺及其組合之藥劑的治療。

【0088】在某些實施例中，本發明係關於一種端粒酶抑制劑在如任一其他實施例中所定義之方法中的用途。

H. 例示性實施例

【0089】 治療本發明之 MDS 之方法的例示性實施例展示於下表 A 中，其涉及向有需要之個體投與有效量之端粒酶抑制劑，藉此個體未接受選自低甲基化劑（HMA）及來那度胺之藥劑的治療。

【0090】 例示性實施例包含使用表 A 中之端粒酶抑制劑中的任一者治療表 A 中所示之個體的任一者中之表 A 中所示之 MDS 類型中的任一者，藉此個體未接受表 A 中所示之治療中的任一者。在某些實施例中，使用表 A 中所述之投與方案中之一者。在其他實施例中，可使用所述方法來治療表 A 中所示之個體的任一者之表 A 中所示之任何類型的 MDS 中之任一者，其使用伊美司他（伊美司他鈉），藉此個體未接受表 A 中所示之治療中的任一者。當使用伊美司他（伊美司他鈉）時，可使用表 A 中所示之任一投與方案。

表 A 本發明之例示性實施例	
MDS 類型	MDS
	復發性或難治性 MDS
	復發性 MDS
	復發性 MDS
	對紅血球生成刺激劑（ESA）的復發性或難治性 MDS（例如，紅血球生成素 α 、紅血球生成素 β 、達貝泊汀(darbepoetin)或其組合）。
個體	IPSS 低風險或中等風險 1 MDS 個體
	IPSS 低風險或中等風險 1 MDS 個體及輸血依賴性
	IPSS 低風險或中等風險 1 MDS 個體及投與端粒酶抑制劑之前 8 週期間的輸血需求約為 4 個單位或更多的輸血依賴性。
	輸血依賴性，例如投與端粒酶抑制劑之前 8 週期間的輸血需求約為 4 個單位或更多的輸血依賴性。
	IPSS 低風險或中等風險 1 MDS 個體及非 del5q
	IPSS 低風險或中等風險 1 MDS 個體、非 del5q 及輸血性依賴
	IPSS 低風險或中等風險 1 MDS 個體、非 del5q 及投與端粒酶抑制劑之前在 8 週期間的輸血需求約為 4 個單位或更多的輸血依賴性。

	非 del5q
	非 del5q 及輸血依賴性
	非 del5q 及投與端粒酶抑制劑之前 8 週期間的輸血需求約為 4 個單位或更多的輸血依賴性。
未接受以下治療的個體	低甲基化劑（例如地西他濱或阿紮胞苷）
	低甲基化劑（例如地西他濱或阿紮胞苷）及來那度胺
	地西他濱
	阿紮胞苷
	阿紮胞苷及地西他濱
	來那度胺
	來那度胺及地西他濱
	來那度胺及阿紮胞苷
	來那度胺、阿紮胞苷及地西他濱
端粒酶抑制劑	任何適合之抑制劑或
	伊美司他（伊美司他鈉）
投與	投與端粒酶抑制劑持續 1、2、3、4、5、6、7、8 或超過 8 個劑量週期
	投與伊美司他（伊美司他鈉）持續 1、2、3、4、5、6、7、8 或超過 8 個劑量週期，每個週期包括：（a）每四週一次靜脈內投與約 7 mg/kg 至 10 mg/kg 伊美司他；（b）每週一次靜脈內投與約 7 mg/kg 至 10 mg/kg 伊美司他，持續四週；（c）每三週一次靜脈內投與約 2.5 mg/kg 至 10 mg/kg 伊美司他；或（d）每四週一次靜脈內投與約 0.5 mg/kg 至 9.4 mg/kg 伊美司他。
	投與伊美司他（伊美司他鈉）持續 1、2、3、4、5、6、7、8 或超過 8 個劑量週期，每個週期包括：每四週一次靜脈內投與約 7 mg/kg 至 10 mg/kg 伊美司他（伊美司他鈉）
	投與伊美司他（伊美司他鈉）持續 1、2、3、4、5、6、7、8 或超過 8 個劑量週期，每個週期包括：每四週一次靜脈內投與約 7.5 mg/kg 伊美司他（伊美司他鈉）
藥效學	hTERT RNA 表現降低了 50%或更多、諸如 60%或更多、70%或更多、80%或更多或 90%或更多。
	hTERT 表現降低了 50%或更多、諸如 60%或更多、70%或更多、80%或更多或 90%或更多。

【0091】 以下實例藉助於說明及不作為限制而提供。

實例

實例 1：伊美司他在患有國際預後評分系統 (IPSS) 低風險/中等風險 1 骨髓發育不良症候群 (對紅血球刺激劑 (ESA) 治療復發性/難治性的) 的輸血依賴性患者中的功效及安全性 (IMerge™)

前言

【0092】 IMerge™：伊美司他鈉在紅血球 (RBC) 復發性/難治性 ESA 及較低風險 MDS 之輸血依賴性 (TD) 患者中所進行的 2 部分全球性研究。第 1 部分由伊美司他鈉單療法之開放標記單組設計組成。此實例提供了 32 名入選第 1 部分之患者的安全性及功效發現。亦呈現未接受來那度胺及低甲基化劑 (HMA) 治療及非 del(5q) 之患者的亞組分析。結果表明此等患者之功效得以改善。

【0093】 **合格**：研究之合格要求如下：

- 診斷患有 MDS 之成人；國際預後評分系統 (IPSS) 低風險或中等風險 1
- 輸血依賴性 (TD)，其經定義為在進入研究之前 8 週內紅血球 (RBC) 輸血需求 ≥ 4 個單位。
- 每週阿法依泊汀 (epoetin alfa) 40,000 U 或阿法達貝泊汀 150 微克 (或當量) 或血清紅血球生成素 (sEPO) > 500 mU/mL 至少 8 週後 ESA 復發性或難治性
- 允許任何先前療法 (包含來那度胺或 HMA)。不考慮先前治療，使具有 del(5q) 核型之患者進入。
- 東部合作腫瘤學組 (ECOG) 評分 0-2。
- 絕對嗜中性白血球計數 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 及血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$ ，與生長因素或輸血支持無關。

肝功能測試：AST、ALT 及 ALP $\leq$ 正常上限 ($\times$ ULN) 的 2.5 倍、總膽紅素 $\leq 3 \times$ ULN 及直接膽紅素 $\leq 2 \times$ ULN (除非由於吉爾伯特綜合症)。

【0094】 **治療**：在使用抗組織胺及皮質類固醇前驅給藥之後，每 4 週以 2 小時靜脈內輸注形式投與伊美司他鈉，起始劑量為 7.5 mg/kg。在初始

劑量下至少 3 個週期之後，准許劑量遞增至 9.4 mg/kg，以使反應不足，其限制條件為 ANC 及血小板最低點降至不低於 $1.5\times10^9/L$ 及 $75\times10^9/L$ ，及無 ≥ 3 級非血液學毒性。准許支持性照護，包含如臨床上所指示之輸血及骨髓生長因素。

【0095】 端點與分析：

- 主要終點：RBC 輸血非依賴性（TI）率持續 ≥ 8 週。
- 關鍵次要終點：
 - 安全性；
 - ≥ 24 週 TI 率；
 - 達至 TI 之時間及 TI 持續時間；
 - 血液學改善（HI）率；及
 - 每個國際工作組（IWG）完全反應（CR）率及部分反應（PR）率。

結果

【0096】 患者

- 基線中值 RBC 輸血負荷，6 個單位/8 週（範圍：4-14）

【0097】 基線特徵展示於下表 1 中。以下縮寫用於表 1 中：東部合作腫瘤學組效能狀態評分為 0-1（「ECOG PS 0-1」）；難治性貧血伴環形鐵粒幼細胞（「RARS」）；或難治性血球減少症伴多譜系發育異常及環形鐵粒幼細胞（「RMDR-RS」）。

表 1：基線特徵（N=32）		
中值年齡（範圍），y		68.5（46-83）
男性，n（%）		16（50）
ECOG PS 0-1（%）		29（91）
IPSS，n（%）		
低風險		19（59）
中等風險 1		13（41）
核型		
正常		17（53）
任何異常		11（34）
del(5q)		7（22）

未知（缺失或無生長）	4（13）
WHO 類別，n（%）	
RARS/RCMD-RS	16（50）
所有其他	16（50）
sEPO >500 mU/mL，n（%）	13*（43）
先前 ESA	28（88）
先前來那度胺，n（%）	12（38）
先前地西他濱或阿紫胞苷	8（25）
未接受來那度胺及 HMA 及非 del(5q)，n（%）	13（41）
*在所報導之具有 sEPO 量的 30 名患者中	

【0098】 關鍵血液學標準：ANC=1,500 及 PLT=75,000。基於基線 RBC 輸血負荷，此為一組重度輸血患者。

結果（第一資料快照）

【0099】 暴露

- 此分析之追蹤中值為 66.1 週
- 治療週期之數目中值為 6.5（範圍：1-20 個週期）
- 十六名患者（50%）降低了劑量及 19 名患者（59%）由於不良事件而導致週期延遲
- 七名患者的伊美司他鈉劑量遞增至 9.4 mg/kg

功效

【0100】 以下表 2 展示了關鍵功效結果。

表 2：關鍵功效結果

結果	所有治療 (N=32)	未接受來那度胺及 HMA 及非 del(5q) (n=13)
≥8 週 TI 率，n（%）	12*（38）	7（54）
輸血負荷自基線平均相對降低（%）	-64	-71
≥24 週 TI 率，n（%）	5（16）	4（31）
達至 TI 開始之中值時間，以週為單位	8.1	8.3

表 2：關鍵功效結果		
TI 之中值持續時間，以週為單位	23.1	42.9
紅血球系 HI 率，n (%)	20 [†] (63)	9 [†] (69)
CR+mCR+PR (每個 IWG)，n (%)	4 (13)	3 (23)
*結果基於 2017 年 10 月 16 日資料快照 (「第一資料快照」)，在所述資料快照中，基於與研究者的溝通，尚未完全確認一名≥8 週的 TI。 †包含在最佳 8 週研究時間間隔期間輸血降低≥4 個單位的患者以及血紅蛋白量較治療前水平增加的患者。		

- 【0101】 在 12/32 (38%) 患者中達成 RBC TI 持續≥8 週的主要終點。
- 【0102】 5/32 (16%) 達成 24 週 TI (參見圖 1A、1B 及圖 2)。此等患者亦在 8 週內達成持續的血紅蛋白增加至少 1.5 g/dL (HI-E Hb) (HI-E Hb=HI-E，其中在 8 週內血紅蛋白持續上升至少 1.5 g/dL)。患者之 TI 持續時間 (65.1 週) 超過一年。
- 【0103】 20/32 名患者 (63%) 的紅血球系血液學改善 (HI) (參見圖 1A 及圖 1B)。
- 【0104】 在未接受來那度胺及 HMA 及缺乏 del(5q)之患者亞組中，8 週及 24 週 TI 率分別為 54%及 31% (高於總人群中的比率) 及紅血球系 HI 率為 69%(類似於總人群中報導的比率)。2 名患者均報導了完全反應 (CR) 及骨髓 CR (mCR)，且無部分反應 (PR)，CR+PR+mCR 率為 13%。
- 【0105】 一個 CR 及兩個 mCR 均屬於未接受來那度胺及 HMA 及缺乏 del(5q)之患者亞組。8 週 TI 未因環形鐵粒幼細胞(ringed sideroblasts) (RS) 之存在而不同：RS+為 38% (6/16) 及 RS-為 38% (6/16)。反應似乎與 sEPO 量無關；報導的 30 名基線 sEPO 量之患者中，sEPO 量≤500 mU/L 的 41% (7/17) 達成≥8 週的 TI 及 sEPO 量>500 mU/L 的 38% (5/13) 達成≥8 週的 TI。

安全性

- 【0106】 血球減少症 (尤其嗜中性白血球減少症及血小板減少症) 為最常見的總體不良反應及在未接受來那度胺及 HMA 及缺乏 del(5q)之亞組

中（參見下表 3）。相對於總人群，患者亞組的嗜中性白血球減少症 ≥ 3 級的發病率較低，但血小板減少症 ≥ 3 級的發病率相似（參見下表 4）。在大多數情況下， ≥ 3 級的血球減少症在 4 週內可逆轉，而不具有臨床後遺症，並且患者在調整劑量後可繼續接受伊美司他鈉治療。

【0107】（22 名嗜中性白細胞減少症中的）1 名患者經歷嗜中性粒細胞減少性發熱及（18 名血小板減少症中的）2 名患者患有 3 級血小板減少症併發 1 級出血事件，其均被認為與伊美司他鈉有關；此等事件在無後遺症的情況下恢復。28 名患者（88%）的肝功能檢查（LFT）升高了至少一級。此等事件通常為 1 級或 2 級及為可逆的。四名患者（包含未接受來那度胺及 HMA 及缺乏 del[5q]的患者亞組中的 3 名）具有 3 級天冬胺酸胺基轉移酶（AST）及/或丙胺酸轉胺酶（ALT）惡化，此等患者中 1 名具有 3 級膽紅素惡化；其均為可逆的。

【0108】表 3 展示了最常見的治療引發之不良事件。表 4 展示了自基線的血球減少症的最大等級變化。

表 3：最常見的治療引發之不良事件（所有治療患者中 $\geq 10\%$ 的患者）		
	所有治療 (N=32)	未接受來那度胺及 HMA 及非 del(5q) (n=13)
患者具有 ≥ 1 種治療引發之不良事件 （「AE」），n（%）	31（97）	12（92）
嗜中性白細胞減少症	22（69）	7（54）
血小板減少症	18（56）	8（62）
頭痛	8（25）	2（15）
丙胺酸轉胺酶（「ALT」）增加	6（19）	3（23）
天冬胺酸轉胺酶（「AST」）增加	5（16）	3（23）
白血球減少症	5（16）	2（15）
肌肉痙攣	5（16）	2（15）
貧血	4（13）	2（15）
乏力	4（13）	4（31）
便秘	4（13）	2（15）
咳嗽	4（13）	1（8）
腹瀉	4（13）	1（8）
呼吸困難	4（13）	2（15）

表 3：最常見的治療引發之不良事件（所有治療患者中≥10%的患者）		
	所有治療 (N=32)	未接受來那度胺及 HMA 及非 del(5q) (n=13)
類流感疾病	4 (13)	1 (8)
噁心	4 (13)	2 (15)
周邊水腫	4 (13)	2 (15)
病毒 URI	4 (13)	4 (31)

表 4：自基線的血球減少症最大等級變化		
	所有治療 (N=32)	未接受來那度胺及 HMA 及非 del(5q) (n=13)
嗜中性白血球，n (%)		
無惡化	4 (13)	3 (23)
1	3 (9)	1 (8)
2	4 (13)	2 (15)
3	8 (25)	2 (15)
4	13 (41)	5 (38)
血小板，n (%)		
無惡化	7 (22)	3 (23)
1	2 (6)	1 (8)
2	7 (22)	2 (5)
3	10 (31)	5 (38)
4	6 (19)	2 (15)

表 4 中的結果基於第一資料快照。

結果（第二資料快照）

【0109】 暴露

- 此分析之追蹤中值為 95 週
- 治療週期之數目中值為 6.5（範圍：1-28 個週期）
- 十六名患者（50%）降低了劑量及 19 名患者（59%）週期延遲
- 七名患者的伊美司他鈉劑量遞增至 9.4 mg/kg

效果

【0110】 下表 5 展示了第二資料快照下的關鍵效率結果。

表 5：關鍵功效結果		
參數	所有治療 (N=32)	未接受來那度胺及 HMA 及非 del(5q)(n=13)
8 週的 TI 率，n (%)	11 (34)	7 (54)
24 週的 TI 率，n (%)	5 (16)	4 (31)
達至 TI 開始之中值時間（範圍）， 以週為單位	8.0 (0.1-33.1)	8.3 (0.1-33.1)
TI 之中值持續時間（範圍），以週 為單位	23.1 (8-105)	42.9 (8-105)
輸血降低率（HI-E），n (%)	19 (59)	9 (69)
RBC 輸血負荷自基線平均相對降低	-60%	-71
CR+骨髓 CR+PR（每個 IWG），n (%)	6 (19)	4 (31)
*結果基於 2018 年 5 月 10 日資料快照（「第二資料快照」） †包含在最佳 8 週研究時間間隔期間輸血降低≥4 個單位的患者以及血紅 蛋白量較治療前增加的患者。		

- 【0111】 反應患者之最大追蹤持續時間為 115 週或 26 個月。
- 【0112】 在劑量遞增的七名個體中，一名個體達成 8 週 TI，三名個體達成 HI-E。亞組之治療週期之數目中值為 8 個週期。總體及亞組療法之中值持續時間分別為 24 週及 29 週。
- 【0113】 圖 3A 展示了在第二資料快照下之最長無輸血時間間隔。24 週 TI 之五名患者中的三名仍在接受治療。下表 6 中對圖 3A 所示之資料進行了總結：

表 6：最長無輸血時間間隔	
參數	所有治療 (N=32)
8 週的 TI 率，n (%)	11 (34)
24 週的 TI 率，n (%)	5 (16)
達至 TI 開始之中值時間（範圍），以週為單位	8.0 (0.1-33.1)
TI 之中值持續時間（範圍），以週為單位	23.1 (8-105)

【0114】 圖 3B 展示了在最佳 8 週時間間隔中輸血量的絕對變化。一名輸血負荷為 10 的患者降至 0。未達成 TI (HI-E (TR)) 的患者之輸血負荷具有一些及其有意義的降低。下表 7 中對圖 3B 所示之資料進行了總結：

表 7：在最佳 8 週時間間隔中輸血量的絕對變化	
參數	所有治療 (N=32)
輸血降低率 (HI-E)，n (%)	19 (59)
RBC 輸血負荷自基線平均相對降低，%	-60

【0115】 圖 4 展示了在第二資料快照下 EPO 及 RS 亞組之功效結果。在此等亞組中觀察到類似的功效。圖 5 展示了在第二資料快照下患者隨時間推移之血液學及伊美司他鈉投與。圖 6 展示了具有持久性 TI 之患者的血紅蛋白及伊美司他鈉給藥。圖 6 中之前三名患者仍在接受治療。圖 6 中之前兩名個體具有最長追蹤。

安全性

【0116】 未接受來那度胺/HMA/非 del(5q)者的安全性研究結果與總體研究人群相似。

【0117】 表 8 展示了在第二資料快照下最常見的治療引發之不良事件。表 9 展示了 3/4 級血球減少症的發生及可逆性。表 10 展示了不良事件之基線後最大常見術語標準 (CTCAE) 惡化，在第二資料快照下按人群及安全性分析組的細胞減少症自基線惡化。

表 8：最常見的治療引發之不良事件（所有治療患者中≥10%的患者）		
	所有治療 (N=32)	未接受來那度胺及 HMA 及非 del(5q) (n=13)
患者具有≥1 種治療引發之不良事件 (「AE」)，n (%)	31 (97)	12 (92)
嗜中性白細胞減少症	23 (72)	7 (54)
血小板減少症	18 (56)	8 (62)
頭痛	8 (25)	2 (15)
丙胺酸轉胺酶 (「ALT」) 增加	6 (19)	3 (23)
天冬胺酸轉胺酶 (「AST」) 增加	5 (16)	3 (23)
白血球減少症	5 (16)	2 (15)
肌肉痙攣	5 (16)	2 (15)

表 8：最常見的治療引發之不良事件（所有治療患者中≥10%的患者）		
	所有治療 (N=32)	未接受來那度胺及 HMA 及非 del(5q) (n=13)
腹瀉	5 (16)	2 (15)
貧血	4 (13)	2 (15)
乏力	4 (13)	4 (31)
背疼	4 (13)	2 (15)
便秘	4 (13)	2 (15)
咳嗽	4 (13)	1 (8)
呼吸困難	4 (13)	2 (15)
類流感疾病	4 (13)	1 (8)
噁心	4 (13)	2 (15)
周邊水腫	4 (13)	2 (15)
病毒 URI	4 (13)	4 (31)

表 9：3/4 級血球減少症的發生及可逆性		
	所有治療 (N=32)	未接受來那度胺及 HMA 及 非 del(5q) (n=13)
嗜中性白血球，n (%)		
3 級	8 (25)	2 (15)
恢復<4 週	4 (50)	1 (50)
4 級	13 (41)	5 (38)
恢復<4 週	12 (92)	5 (100)
血小板，n (%)		
3 級	10 (31)	5 (38)
恢復<4 週	9 (90)	5 (100)
4 級	8 (25)	3 (23)
恢復<4 週	6 (75)	3 (100)

【0118】 在研究期間，十一名患者接受了 G-CSF，以治療不良事件或進行中的病史（n=10）或預防（n=1）。

表 10：CTCAE 等級最大基線後惡化，按人群及安全性分析組的細胞減少症自基線惡化。

	所有個體	目標人群	其他個體
分析組：安全性	32	13	19
嗜中性白血球 (x10E9/L)			
無惡化	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%)
血小板 (x10E9 / L)			
無惡化	5 (15.6%)	2 (15.4%)	3 (15.8%)
1	2 (6.3%)	1 (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%)
注意：惡化定義為基線後 CTCAE 等級升高。自基線開始惡化的那些實驗室中，1 至 4 級概述了根據最高等級實驗室（自基線惡化）對受試者的分類。注意，目標人群包含既沒有 HMA 也沒有使用 Len 及在基線處沒有 del(5q)的個體。			
每個快照上的資料為 2018 年 5 月 10 日（「第二資料快照」）			

觀察（基於兩種資料快照）

【0119】 研究之第 1 部分中的 32 名患者的安全性及功效資料支持使用當前每 4 週 7.5 mg/kg 之給藥方案繼續研究伊美司他鈉。

【0120】 在第一資料快照下，在 IPSS 低風險/中等風險 1 RBC 輸血依賴性 MDS 患者（對 ESA 復發性/難治性）的 38%及紅血球系 HI 的 63%的患者證明了 8 週的 RBC TI。在 16%的患者中觀察到持久的 24 週 TI，Hb 持續升高。

【0121】 在第一資料快照下，在 13 名不具有 del(5q)及先前未暴露於來那度胺或 HMA 之患者中（相較於總人群之 38%），觀察到 54%的 RBC TI

並且反應更持久（24 週 TI 率為 31%）。

【0122】 總體而言，在所有患者中，34%觀察到 8 週 TI，16%為 24 週 TI 率。達至 TI 的中值時間為 8.0 週。TI 之中值持續時間為 23.1 週。

【0123】 對於未接受來那度胺/HMA 及非 del(5q)患者，8 週及 24 週 TI 率分別為 54%及 31%。對於此等患者，TI 之中值持續時間為 42.9 週。

【0124】 總體而言，在所有患者中，59%觀察到 TR（HI-E）。RBC 輸血負荷自基線平均相對降低 60%。

【0125】 此等結果支持進一步研究 IPSS 低風險/中等風險 1，TD，對 ESA 復發性/難治性 MDS 中之伊美司他鈉(7.5 mg/kg/4 週)。在患有 LR-MDS 之 RBC TD 患者（中值：6 個單位/8 週）中，伊美司他鈉治療使得大部分患者的紅血球系改善。

【0126】 對 13 名非 del(5q) MDS 及先前未暴露於 HMA 或來那度胺之個體重複此研究。在此目標群體中，53.8%達成 8 週 RBC TI 之主要終點，而在非目標人群中，其他個體的此比例為 21.1%。相較於其他個體，目標人群的反應更加持久（中值持續時間分別為 42.9 與 13.9 週），目標人群中更多個體達成 24 週的 RBC TI（30.8%與 5.3%）。目標人群對血球減少症及其他不良事件表現出相當或更好的安全性，及在目標人群中血球減少症似乎能更快地消退。

實例 2：在第三資料快照下的結果

【0127】 進行第三資料快照，臨床截至時間為 2018 年 10 月 26 日。

選取另外 25 名不具有 del(5q)之未接受來那度胺及 HMA 的患者且結合上述最初的 13 名不具有 del(5q)之未接受來那度胺及 HMA 的患者，為此組更新了結果。N=總共 38 名患者。

【0128】 初始 13 名患者之追蹤中值為 29.1 個月。另外 25 名患者之追蹤中值為 8.7 個月。

【0129】 治療週期之數目中值為 8.0 個週期（範圍：1–34）。平均劑量強度為 6.9 mg/kg/週期。

【0130】 表 11：IMerge：關鍵功效結果

參數	N=38
8 週的 TI 率，n (%)	14 (37)
24 週的 TI 率，n (%)	10 (26)
達至 TI 開始之中值時間（範圍），以週為單位	8.1 (0.1-33.1)
TI 之中值持續時間（範圍），以週為單位	NE (17.0-NE)
輸血降低率（HI-E），n (%)	27 (71)
RBC 輸血負荷 自基線平均相對降低	68%。
CR+骨髓 CR+PR（每個 IWG），n (%)	8 (21)

【0131】 CR，完全緩解；HI-E，血液學改善-紅血球系；IWG，國際工作組；NE，不可估算；PR，部分緩解；RBC，紅血球；TI，輸血非依賴性。

實例 3：第四資料快照下之結果

【0132】 進行第四資料快照，臨床截止日期為 2019 年 1 月 23 日，報導了來自 IMerge™研究第 1 部分開放標記單組的 38 名 LR 非 del(5q) MDS 患者，對 ESA 復發性/難治性且未接受來那度胺/HMA 的追蹤中值為 12.1 個月的最新功效資料。

【0133】 方法

【0134】 IMerge™研究第 1 部分包含 IPSS 低風險或中等風險 1 MDS（LR-MDS），其經重度輸血（≥4 個單位/8 週），對 ESA 復發性/難治性或 sEPO>500 mU/mL。每 4 週靜脈內投與 7.5 mg/kg 伊美司他。主要終點為 8 週輸血非依賴性（TI）率；關鍵次要終點包含 24 週 TI 率、安全性、TI 之持續時間及血液學改善（HI）率。在最初入選的患者中，在非 del5q，未接受來那度胺/HMA 患者中觀察到較高的 8 週 TI 率。因此，對研究進行修正以後續僅選取此等患者。在第 1 部分入選的總共 57 名患者中，38 名為非 del(5q)，未接受來那度胺/HMA 的患者（初始組中 13 名，擴展組中 25 名）。報道了 38 名患者的長期功效、安全性及生物標誌物資料。

【0135】 結果

【0136】 先前的中值 RBC 輸血負荷為 8 個單位/8 週（範圍 4-14），其中 37%的患者具有 IPSS 中等風險 1；71%的患者具有 WHO 2008 RARS

（難治性貧血伴環形鐵粒幼細胞）或 RCMD-RS（難治性貧血伴多譜系發育異常及環形鐵粒幼細胞）亞型，及 32%的可評估的 sEPO（血清紅血球生成素）量>500 mU/mL 基線水平。

【0137】截至 2019 年 1 月 23 日，追蹤中值為 12.1 個月；最初的 13 名患者為 30.4，另外 25 名患者為 11.6 個月。8 週 TI 率為 45%（17/38），中值 TI 持續時間為 8.5 個月（範圍 1.8-32.4）。17 名有反應的患者中，10 名（59%）在 6 個月內無輸血。8 週 TI 率不因環形鐵粒幼細胞或基線 sEPO 量的存在而不同。24 週 TI 率為 26%（10/38），中值持續時間為 10.5 個月（範圍 8.3-32.4）。68%（26/38）達成紅血球系血液學改善（HI），其經定義為至少 8 週輸血負荷降低 $\geq 50\%$ 。最常報導之不良事件為可管理的及可逆的，血球減少症 ≥ 3 級。

概述

【0138】在具有非 del(5q) LR-MDS 對 ESA 復發性/難治性及未接受來那度胺/HMA 之高 RBC 輸血負荷患者中，單藥劑伊美司他的 8 週 TI 率為 45%，中值持續時間為 8.5 個月（範圍 1.8-32.4）。24 週 TI 率為 26%，中值持續時間為 10.5 個月（範圍 8.3-32.4 個月）。所有 IPSS-R 中等風險及細胞遺傳學低風險的患者均反應。端粒酶活性及突變對偶基因負荷之生物標記分析表明對惡性突變純系的影響，如下所述。

實例 4：生物標誌資料

【0139】在 IMerge™研究過程中，對各種生物標誌進行監測及評估，包含端粒酶 hTERT RNA 量、端粒酶活性（TA）、細胞遺傳學資料及突變資料。由治療前及治療後收集的全血樣本中量測 hTERT RNA 表現量。結果概述於以下中。

【0140】Greenberg 等人，（「修訂的骨髓發育不良症候群國際預後評分系統（Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes）」，Blood 2012 Sep 20; 120(12): 2454-2465），其揭示內容以全文引用的方式併入本文中，描述了修訂的國際預後評分系統（IPSS-R），以對未治療的 MDS 成人患者的預後進行評估。Greenberg 等人之表 2 闡述

了 MDS 細胞遺傳學評分系統，其再現了如下表 12 及將其用來對 IMerge™ 研究之患者進行分類。

【0141】 表 12：Greenberg 等人之 MDS 細胞遺傳學評分系統。

預後亞組，患者百分比	細胞遺傳學異常	中值存活期，* 年	AML 中值進化，25%，* 年	風險比 OS/AML*	風險比 OS/AML†
極好 (4%*/3%†)	–Y，del(11q)	5.4	未達成	0.7/0.4	0.5/0.5
好 (72%*/66%†)	正常、del(5q)、del(12p)、del(20q)、雙，包含 del(5q)	4.8	9.4	1/1	1/1
中級 (13%*/19%†)	del(7q)、+8、+19、i(17q)、任何其他單或雙非依賴性純系	2.7	2.5	1.5/1.8	1.6/2.2
低 (4%*/5%†)	–7，inv(3)/t(3q)/del(3q)，雙，包含–7/del(7q)，複合物：3 種異常	1.5	1.7	2.3/2.3	2.6/3.4
極低 (7%*/7%†)	複合物：>3 種異常	0.7	0.7	3.8/3.6	4.2/4.9

OS 表示總體存活期；及 NR 表示未達成。

*資料來自 MDS (IWG-PM) 資料庫中之國際工作組預後的患者，多變量分析 (n=7012)。

†資料 (n=2754) 來自 Schanz 等人 (「源於國際資料庫合併之 MDS 後的原發性骨髓發育不良症候群及寡母細胞 AML 的新綜合細胞遺傳學評分系統 (New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes and oligoblastic AML following MDS derived from an international database merge.)」 J. Clin. Oncol. 2012; 30(8): 820-829)。

【0142】 PD 效應：端粒酶 hTERT RNA 量降低

【0143】 表 13：第三資料快照下之 hTERT RNA 表現分析 (hTERT)

個體的 hTERT RNA 表現自基線下降			
	N，資料	hTERT 降低 ≥50%	hTERT 的任何 減少
基線	35		
第 1 週期第 1 天-24 小時	30	9 (30.0%)	18 (60.0%)
第 1 週期第 8 天	29	10 (34.5%)	15 (51.7%)
第 2 週期第 8 天	30	10 (33.3%)	18 (60.0%)
第 1 週期至第 2 週期(C1-C2) 期間的任何時間點	34	18 (52.9%)	25 (73.5%)

【0144】 第四資料快照下，25/34 (73.5%) 具有可用樣本的患者觀察到在治療後端粒酶 hTERT RNA 量下降。亦參見圖 7。

【0145】 *hTERT 降低與反應之間關係*

【0146】 相較於未反應者，在 8 週輸血非依賴性 (TI) 反應者中，更高百分比的個體的 hTERT RNA 量降低了≥50%。

【0147】 表 14：在第三資料快照下，TI 反應導致 hTERT 自基線降低至少 50%。

8 週 TI 反應	第 1 部分目標人群	第 1 部分擴展	總計
是	3 / 7 (42.9%)	6 / 7 (85.7%)	9 / 14 (64.3%)
否	1 / 6 (16.7%)	8 / 18 (44.4%)	9 / 24 (37.5%)

【0148】 *PD 效應：端粒酶活性 (TA)*

【0149】 在某些患者中，治療後 TA 降低。

【0150】 表 15：在第三資料快照下，具有端粒酶活性 (TA) 之個體自基線降低。

	N，資料	TA 降低≥50%	TA 降低≥30%
基線	16		
第 1 週期第 1 天-24 小時	5	1 (20%)	3 (60%)
第 1 週期第 8 天	6	2 (33%)	3 (50%)

【0151】 *突變變異體頻率變化*

【0152】 在第三資料快照下，6 名個體在基線處具有 SF3B1 突變，TI 持續時間最長的 2 名個體觀察到變異體頻率降低。一名個體的 DNMT3A 突變減低，而骨髓中環形鐵粒幼細胞降低（75%至 3%）。

【0153】 在第四資料快照下，在具有治療前及治療後突變分析的七名患者中，六名患者在基線處具有 SF3B1 突變，及在研究期間具有最長 TI 持續時間的 2 名患者觀測到突變變異體等位基因頻率降低。

【0154】 *細胞遺傳學風險*

【0155】 如表 12 所示，根據修訂的國際預後評分系統（IPSS-R）對患者進行分類。

【0156】 在第四資料快照下，38 名患者中有 6 名具有 IPSS-R 中等風險/細胞遺傳學低風險，及 6 名患者中有 5 名達成 8 週 TI；2/6 名患者達成部分細胞遺傳學反應。

【0157】 *概述*

【0158】 在個體之亞組中觀察到治療後端粒酶活性/hTERT RNA 量降低，表明伊美司他之 PD 效應。相較於非反應者，hTERT 降低>50%的個體富含 8 週 TI 反應者

【0159】 大部分個體處於良好或中等的細胞遺傳學風險類別中，已觀察到 8 週輸血非依賴性（TI）反應。在第三資料快照下，兩名細胞遺傳風險低的個體不具有 TI 反應。然而，藉由第四資料快照，38 名患者中有 6 名具有 IPSS-R 中等風險/細胞遺傳學低風險，6 名患者中有 5 名達成 8 週 TI；2/6 名患者達成部分細胞遺傳學反應。

【0160】 具有治療前及治療後突變樣本的 7 名個體中，六名個體在基線處具有 SF3B1 突變，及 TI 持續時間最長的個體中觀察到變異體頻率降低。

實例 5：伊美司他治療經重度輸血的非 *del(5q)* 較低風險骨髓發育不良症候群（對紅細胞生成刺激劑（ESA）復發性/難治性）的患者

【0161】 此實例提供了入選 IMerge™（研究指導在上文詳細描述）的 38 名患者的安全性及功效發現。由此實例提供之結果證明，伊美司他治療可使患者組的輸血非依賴性具有意義及持久。

方法

【0162】 **合格**：研究之合格要求如下：

- 診斷患有 MDS 之成人；國際預後評分系統（IPSS）低風險或中等風險 1
- 輸血依賴性（TD），其經定義為在進入研究之前 8 週內紅血球（RBC）輸血需求≥4 個單位。
- ESA（對 ESA 復發性或難治性）或血清紅血球生成素（sEPO）>500 mU/mL
- 患者為非 del(5q)及未接受來那度胺或 HMA。
- 患者年齡在 46 至 83 範圍內，中值為 71.5
- 東部合作腫瘤學組（ECOG）評分 0-1。

【0163】 **治療**：在前驅給藥有抗組織胺及皮質類固醇之後，每 4 週以 2 小時靜脈內輸注形式投與伊美司他鈉，起始劑量為 7.5 mg/kg。在初始劑量下至少 3 個週期之後，准許劑量遞增至 9.4 mg/kg，以使反應不足，其限制條件為 ANC 及血小板最低點降至不低於 $1.5 \times 10^9/L$ 及 $75 \times 10^9/L$ ，及無≥3 級非血液學毒性。准許支持性照護，包含如臨床上所指示之輸血及骨髓生長因素。

結果

【0164】 **患者**

- 基線中值 RBC 輸血負荷，8 個單位/8 週（範圍：4-14）

表 15A：治療暴露參數（N=38）	
追蹤中值，以月為單位（範圍）	15.7（5.6-37.5）
初始組（n=13）	33.7（5.6-37.5）
擴展組（n=25）	14.3（10.9-16.5）
中值治療持續時間，以月為單位（範圍）	8.5（0.02-37.5）
中值治療週期，（範圍）	9（1-39）
中值劑量強度，	95.2%

【0165】 基線特徵展示於下表 16 中。以下縮寫用於表 16 中：東部合作腫瘤學組效能狀態評分為 0-1（「ECOG PS 0-1」）；難治性貧血伴環形鐵粒幼細胞（「RARS」）；或難治性血球減少症伴多譜系發育異常及環形

鐵粒幼細胞（「RMDR-RS」）；RAEB-1：難治性貧血伴過量母細胞。

表 16：基線特徵（N=38）	
中值年齡（範圍），以年為單位	71.5（46-83）
男性，n（%）	25（66）
ECOG PS 0-1（%）	34（89）
IPSS，n（%）	
低風險	24（63）
中等風險 1	14（37）
RBC 輸血負荷，單位/8 週，中值（範圍）	8（4-14）
基線處>4 個單位/8 週，n（%）	35（92）
WHO 類別，n（%）	
RARS/RCMD-RS	27（71）
RA、RCMD 或 RAEB-1	11（29）
sEPO >500 mU/mL，n（%）*	12（32）
先前 ESA 使用，n（%）	34（89）
*來自 37 名基線 sEPO 量的患者	

結果

【0166】 暴露

- 此分析之追蹤中值 15.7 個月
- 治療週期之數目中值為 9（範圍：1–39）。

【0167】 功效

【0168】 下表 17 顯示了關鍵功效結果。

表 17：關鍵療效結果	
結果	所有治療 (N = 38)
≥8 週輸血非依賴性 (TI) 的比率，n（%）	16*（42）
達至開始之時間，以週為單位，中值（範圍）	8.3（0.1-40.7）
輸血非依賴性 (TI) 持續時間，以週為單位，中值（範圍）	85.9（8.0-140.9）
≥24 週輸血非依賴性 (TI) 率，n（%）	11（29）

表 17：關鍵療效結果	
紅血球系 HI 率，n（%）	26（68）
Hgb≥1.5 g/dL 持續≥8 週	12（32）
輸血降低≥4 個單位/8 週	26（68）
CR+mCR+PR（每個 IWG），n（%）	9（24）
CR	5（13）
骨髓 CR	4（10）
PR	0
*另外 2 名患者具有 8 週輸血非依賴性（TI）；另有 1 名患者具有 24 週輸血非依賴性（TI）；另外 2 名患者具有 CR	

【0169】 如表 18 所示，在不同亞組中達成 RBC TI 持續≥8 週的主要終點：

表 18：不同亞組的 8 週輸血非依賴性（TI）		
	N	8 週 TI
所有個體（%）	38	16（42.1）
WHO 2008 類別		
RARS / RCMD-RS	27	12（44.4）
其他	11	4（36.4）
RBC 輸血負荷		
4 至 6 個單位	17	8（47.1）
>6 個單位	21	8（38.1）
IPSS 風險狀態		
中等風險 1	14	11（78.6）
低	24	5（20.8）
血清紅血球生成素量		
≤500 mU/mL	25	12（48）
>500 mU/mL	12	4（33.3）

【0170】 在 34 名具有基線細胞遺傳學資料的患者中：

- 6/34（18%）具有細胞遺傳學中等風險或低風險（參見表 19）
 - 5/6（83%）達成 8 週輸血非依賴性（TI），及所有患者均具有環形鐵粒細胞 WHO 亞型
 - 3/3 患有第 8 對染色體三體症達成 8 週輸血非依賴性（TI），2/3 達成 24 週輸血非依賴性（TI）
 - 2/3 具有可獲得的治療後細胞遺傳學資料的患者達成部分細胞遺傳學反應

表 19：具有細胞遺傳學中等風險或低風險之患者的活性						
個體	核型	24 週*	48 週*	24 週 TI	48 週 TI	WHO 類型
A	47, XX, +8 [9] (45%)	47, XX, +8 [1] (5%)		X	X	RCMD-RS
B	47, XY, +8 [20] (100%)	47, XY, +8 [5] (25%)	47, XX, +8 [1] (5%)	X	X	RCMD-RS
C	47, XX, +8 [20] (100%)			X		RARS
D	46, XY, DEL(7)(Q22) [5] (25%)			X		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%)	X		RCMD-RS
F	46, XY, T(3;3)(Q21;Q26.2) (100%)					RA
*伊美司他後 TI：輸血非依賴性						

【0171】 伊美司他對惡性純系的影響

【0172】 2/6 具有基線 SF3B1 突變的患者的變異體等位基因頻率降低且維持輸血非依賴性（TI）持續超過一年（表 20）

表 20：伊美司他對惡性純系的影響	
SF3B1 突變型個體 ID	SF3B1 患者之 TI 持續時間（週）
G	48.7
H	3.6
I	52
A	32
B	56.7 *
J	62.9 *
*確認部分細胞遺傳學反應（100%至 5%異常核型） TI：輸血非依賴性	

【0173】 16 名達成 8 週輸血非依賴性（TI）的患者中：

- 輸血非依賴性（TI）之中值持續時間為 86 週（範圍：8-141 週）
- 11/16（69%）達成 24 週輸血非依賴性（TI）率
 - 12/16(75%)的 Hgb 自治療前量上升≥3 g/dL
- RBC 輸血負荷自基線平均相對降低 68%。

安全性

【0174】 不良反應包含血小板減少症、嗜中性白細胞減少症及貧血（表 21）

表 21：血液學不良事件		
	所有等級 N=38（n，%）	≥3 級 N=38（n，%）
嗜中性白細胞減少症	22（58）	21（55）
血小板減少症	25（66）	23（61）
貧血	10（26）	8（21）
丙胺酸轉胺酶（「ALT」）增加	7（18）	2（5）
天冬胺酸轉胺酶（「AST」）增加	6（16）	3（8）

表 21：血液學不良事件		
	所有等級 N=38 (n, %)	≥3 級 N=38 (n, %)
背疼*	7 (18)	0
支氣管炎	6 (16)	3 (8)
其他 AE ⁺	6 (16)	0
頭痛	6 (16)	1 (3)

*在 3/7 (43%) 的患者中，背疼為與輸注相關反應的相關 AE
+6/38 (16%) 的患者發生鼻咽炎、腹瀉、便秘、水腫、周邊水腫及乏力，不具有≥3 級事件

表 22：¾級可逆性血球減少症	
實驗室價值	¾ 級血球減少症 (n, %)
嗜中性白血球，n (%)	22/38 (58)
血小板，n (%)	24/38 (63)

【0175】對於嗜中性白血球，在 4 週內 91%消退，而在 4 週內 9%未消退。對於血小板，在 4 週內有 92%消退，而在 4 週內 8%未消退。2/38 名患者 (5%) 具有發熱性嗜中性白細胞減少症。4/38 (10%) 患者具有出血事件，2/38 (5%) 為¾級。

【0176】目標活性藉由端粒酶活性及 hTERT 表現降低證明 (表 23)。結果顯示，具有輸血非依賴性 (TI) 的患者 hTERT 表現降低的幅度更大 (表 24)

表 23		
生物標誌自基線降低	TA	hTERT
任何降低	6/12 (50%)	26/35 (74%)
自基線降低至少 50%*	3/12 (25%)	18/35 (51%)

*50%降低為與臨床前異種移植模型之活體內抗腫瘤活性相關的 PD 效應。

表 24：具有輸血非依賴性（TI）的患者的 hTERT 表現降低更多				
hTERT 自基線降低	8 週 TI 反應		24 週 TI 反應	
	是	否	是	否
任何降低	12/15（80%）	14/20（70%）	10/11（91%）	16/24（67%）
自基線降低至少 50%*	11/15（73%）	7/20（35%）	9/11（82%）	9/24（38%）

*50%降低為與臨床前異種移植模型之活體內抗腫瘤活性相關之 PD 效應。

【0177】總體而言，在所有患者中，42%觀察到 8 週 TI，29%為 24 週 TI 率。輸血非依賴性（TI）之中值持續時間為 20 個月。總體而言，在所有患者中，68%觀察到 TR（HI-E）。

【0178】在不同的臨床亞組中觀察到輸血非依賴性，包含具有中/低細胞遺傳學風險的患者。生物標記資料表明對惡性純系及疾病調整之潛在影響。

【0179】儘管為了清楚理解之目的，藉助說明及實例相當詳細地描述特定實施例，但依據本發明之教示內容容易地顯而易見，可在不脫離隨附申請專利範圍之精神或範疇之情況下對其作出某些改變及修改。

【0180】因此，前面僅說明本發明之原理。可設計各種配置，儘管其未明確地描述或顯示於本文中，但體現本發明之原理且在其精神及範疇內包含在內。此外，本文中所敘述之所有實例及條件語言大體上意欲輔助讀者理解本發明之原理及由本發明人貢獻之概念以促進此項技術，且解釋為不限於所述特定敘述之實例及條件。此外，本文中敘述本發明之原理、態樣及實施例以及其特定實例之所有陳述意欲涵蓋其結構等效物及功能等效物兩者。另外，希望所述等效物包含目前已知之等效物及未來研發之等效物（亦即不管結構如何，執行相同功能之所研發之任何要素）兩者。因此，本發明之範疇不意欲限於本文所顯示且描述之例示性實施例。相反，本發明之範疇及精神系藉由隨附申請專利範圍體現。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種鑑別患有骨髓發育不良症候群（MDS）之個體以使用端粒酶抑制劑治療的方法，所述方法包括：

量測投與端粒酶抑制劑之後由所述個體獲得的生物樣本中之 hTERT 表現量；及

將所述生物樣本中之所述 hTERT 表現量與投與所述端粒酶抑制劑之前的基線 hTERT 表現量進行比較；

其中所述生物樣本中之 hTERT 表現量降低鑑別出受益於所述端粒酶抑制劑治療而可能性增大的個體。

【請求項2】 如請求項 1 所述之方法，其中 hTERT 表現量降低 50%或更多。

【請求項3】 如請求項 1 至 2 中任一項所述之方法，其中所述個體經診斷患有第 8 對染色體三體症。

【請求項4】 如請求項 3 所述之方法，其中所述個體經診斷患有具有嵌合的第 8 對染色體三體症。

【請求項5】 如請求項 3 至 4 中任一項所述之方法，其進一步包括診斷患有第 8 對染色體三體症的所述個體。

【請求項6】 一種治療骨髓發育不良症候群（MDS）之方法，所述方法包括：

向有需要之個體投與有效量之端粒酶抑制劑；及

評估投與所述端粒酶抑制劑之後由所述個體獲得的生物樣本中之 hTERT 表現量。

【請求項7】 如請求項 6 所述之方法，其中所述 hTERT 表現量相對於投與所述端粒酶抑制劑之前的基線 hTERT 表現量降低 50%或更多。

【請求項8】 如請求項 3 或 4 所述之方法，其進一步包括改變所述端粒酶抑制劑之劑量、給藥頻率或向所述個體投與之療法過程。

【請求項9】 如請求項 6 至 8 中任一項所述之方法，其中所述個體經診斷患有第 8 對染色體三體症。

【請求項10】 如請求項 9 所述之方法，其中所述個體經診斷患有具有

嵌合的第 8 對染色體三體症。

