



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117642161 A

(43) 申请公布日 2024. 03. 01

(21) 申请号 202280048997.0

(22) 申请日 2022.05.10

(30) 优先权数据

63/201749 2021.05.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.01.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/028429 2022.05.10

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2022/240786 EN 2022.11.17

(71) 申请人 艾伯维公司

地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 J·海斯利普 S·H·凯

W·B·安斯沃斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 梅黎 杨思捷

(51) Int.Cl.

A61K 31/167(2006.01)

A61K 31/337(2006.01)

A61K 31/18(2006.01)

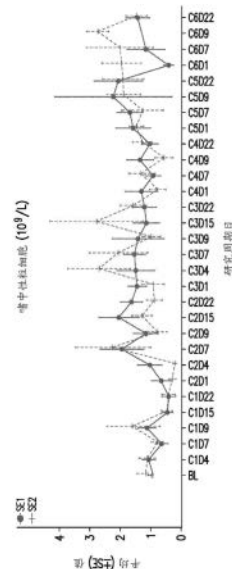
权利要求书4页 说明书32页 附图7页

(54) 发明名称

与阿扎胞苷联合用于治疗骨髓增生异常综合征的维奈托克给药方案

(57) 摘要

本文描述的发明涉及治疗给药方案,其包含与阿扎胞苷联合施用维奈托克以治疗骨髓增生异常综合征(MDS)。



1. 一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天;

其中,如果所述人受试者具有:

1.5×10^9/L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、3×10^9/L的基线白细胞计数或75×10^9/L的基线血小板计数;

没有改善的细胞系分化;和

选自由以下组成的组中的至少一种状况:

a. 嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$;

b. 白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$;和

c. 血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$;

那么在下一个28天给药周期中将75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至 $\leq 75\%$ 、但不小于33%。

2. 权利要求1所述的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。

3. 权利要求1或2所述的方法,其中在下一个28天给药周期中将75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至75%;

其中所述人受试者具有30-60%的骨髓细胞构成;且

其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:

a. 嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低 $\geq 75\%$;

b. 白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低 $\geq 75\%$;和

c. 血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低 $> 75\%$ 。

4. 权利要求1-3所述的方法,其中静脉内地施用所述阿扎胞苷。

5. 权利要求1-3所述的方法,其中皮下施用所述阿扎胞苷。

6. 权利要求3-5所述的方法,其中所述人受试者在下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:

a. 高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个嗜中性粒细胞绝对计数;

b. 高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个白细胞计数;和

c. 高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个血小板计数。

7. 权利要求6所述的方法,所述方法进一步包含在下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

8. 权利要求6或7所述的方法,其中在随后的28天给药周期中将400mg维奈托克的日剂量从14天减少至7天;

其中所述人受试者在随后的28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:

a. 高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性

粒细胞绝对计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的随后的嗜中性粒细胞绝对计数；

b. 高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个白细胞计数；和

c. 高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个血小板计数。

9. 权利要求1或2所述的方法,其中在下一个28天给药周期中将 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 50% ；

其中所述人受试者具有 15% 至 $<30\%$ 的骨髓细胞构成；且

其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：

a. 嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低 $\geq 50\%$ ；

b. 白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低 $\geq 50\%$ ；和

c. 血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低 $\geq 50\%$ 。

10. 权利要求9所述的方法,其中静脉内地施用所述阿扎胞苷。

11. 权利要求9所述的方法,其中皮下施用所述阿扎胞苷。

12. 权利要求9-11所述的方法,其中所述人受试者在下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：

a. 高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个嗜中性粒细胞绝对计数；

b. 高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个白细胞计数；和

c. 高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个血小板计数。

13. 权利要求12所述的方法,所述方法进一步包含在下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

14. 权利要求12或13所述的方法,其中在随后的28天给药周期中将 400mg 维奈托克的日剂量从14天减少至7天；

其中所述人受试者在随后的28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：

a. 高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的随后的嗜中性粒细胞绝对计数；；

b. 高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的随后的白细胞计数；和

c. 高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的随后的血小板计数。

15. 权利要求1或2所述的方法,其中在下一个28天给药周期中将 $75\text{mg}/\text{m}^0$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 33% ；

其中所述人受试者具有 $<15\%$ 的骨髓细胞构成；且

其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：

a. 嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低 $\geq 50\%$ ；

b. 白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低 $\geq 50\%$;和

c. 血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低 $\geq 50\%$ 。

16. 权利要求15所述的方法,其中静脉内地施用所述阿扎胞苷。

17. 权利要求15所述的方法,其中皮下施用所述阿扎胞苷。

18. 权利要求15-17所述的方法,其中所述人受试者在下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:

a. 高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个嗜中性粒细胞绝对计数;

b. 高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个白细胞计数;和

c. 高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个血小板计数。

19. 权利要求18所述的方法,所述方法进一步包含在下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

20. 权利要求18或19所述的方法,其中在随后的28天给药周期中将400mg维奈托克的日剂量从14天减少至7天;

其中所述人受试者在随后的28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:

a. 高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $> 25\%$ 的随后的嗜中性粒细胞计数;

b. 高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $> 25\%$ 的随后的白细胞计数;和

c. 高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $> 25\%$ 的随后的血小板计数。

21. 一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷7天;

其中,如果所述人受试者具有:

$\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数,

$\geq 3 \times 10^9/\text{L}$ 的基线白细胞计数,或

$\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ 的基线血小板计数;和

选自由以下组成的组中的至少一种状况:

a. $\leq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的嗜中性粒细胞绝对计数最低点;和

b. $\leq 50 \times 10^9/\text{L}$ 的血小板计数最低点;

那么在下一个28天给药周期中将阿扎胞苷的日剂量从 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 减少至 $\leq 67\%$ 、但不小于50%。

22. 权利要求21所述的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。

23. 权利要求21或22所述的方法,其中将阿扎胞苷的日剂量从 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 减少至67%;且

其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：

- a. 所述嗜中性粒细胞绝对计数最低点为 $0.5 \times 10^9/L$ 至 $1.5 \times 10^9/L$ ；和
- b. 所述血小板计数最低点为 $25 \times 10^9/L$ 至 $50 \times 10^9/L$ 。

24. 权利要求21-23所述的方法，其中所述人受试者在下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：

- a. $\leq 1.5 \times 10^9/L$ 的下一个嗜中性粒细胞绝对计数；和
- b. $\leq 50 \times 10^9/L$ 的下一个血小板计数。

25. 权利要求24所述的方法，所述方法进一步包含在下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

26. 权利要求21-24所述的方法，其中在随后的28天给药周期中将400mg维奈托克的日剂量从14天减少至7天；

其中所述人受试者在随后的28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：

- a. $\leq 1.5 \times 10^9/L$ 的随后的嗜中性粒细胞绝对计数；和
- b. $\leq 50 \times 10^9/L$ 的随后的血小板计数。

27. 权利要求21或22所述的方法，其中将阿扎胞苷的日剂量从 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 减少至50%；且其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：

- a. 所述嗜中性粒细胞绝对计数最低点 $< 0.5 \times 10^9/L$ ；和
- b. 所述血小板计数最低点 $< 25 \times 10^9/L$ 。

28. 权利要求27所述的方法，其中所述人受试者在下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：

- a. $\leq 1.5 \times 10^9/L$ 的下一个嗜中性粒细胞绝对计数；和
- b. $\leq 50 \times 10^9/L$ 的下一个血小板计数。

29. 权利要求28所述的方法，所述方法进一步包含在下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

30. 权利要求28所述的方法，其中在随后的28天给药周期中将400mg维奈托克的日剂量从14天减少至7天；

其中所述人受试者在随后的28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：

- a. $\leq 1.5 \times 10^9/L$ 的随后的嗜中性粒细胞绝对计数；和
- b. $\leq 50 \times 10^9/L$ 的随后的血小板计数。

与阿扎胞苷联合用于治疗骨髓增生异常综合征的维奈托克给药方案

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年5月11日提交的美国临时申请号63/201,749的权益,该临时申请的公开内容通过引用整体并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及治疗人受试者的骨髓增生异常综合征(MDS)的方法,所述方法包含与阿扎胞苷联合向所述受试者施用维奈托克。

[0004] 发明背景

[0005] 骨髓增生异常综合征(MDS)代表一组具有显著发病率和高死亡率的异质性克隆造血干细胞障碍。这些综合征的特征在于无效的血细胞生成,其临床表现为血细胞减少症和向急性髓细胞样白血病(继发性或sAML)的不同转化率。尽管所有MDS患者中的大约三分之一后来发展为AML,但MDS并不被认为是AML的早期形式。MDS患者死亡的主要原因不是由于AML转化,而是由于骨髓衰竭的后果,特别是导致感染(包括感染性休克)的嗜中性白血球减少症或导致出血的血小板减少症。

[0006] 大约一半(45%)的MDS患者存在较高风险的MDS风险(国际预后评分系统(IPSS)总分 >1.5),并且在最好的支持性护理下具有不到一年的中位生存期。较高风险的MDS的唯一治愈性治疗是异基因干细胞或骨髓移植。但是,并非所有患者都适合这种强化治疗方案。如果无法进行骨髓移植,患者通常用低甲基化剂诸如阿扎胞苷进行治疗。目前,阿扎胞苷是唯一被证明延长未接受过治疗的较高风险的MDS生存期的药物,但总体结果仍需改善。

[0007] 维奈托克(Venetoclax)是B-细胞淋巴瘤2(BCL-2)的口服小分子抑制剂,其快速诱导凋亡性细胞死亡的多种标志。维奈托克正在被研究在临床肿瘤学研究中作为单一疗法以及多种化合物联合用于治疗多种血液系统恶性肿瘤,包括慢性淋巴细胞白血病(CLL)和急性髓细胞样白血病(AML)。但是,维奈托克在MDS的首个临床试验中使用的给药方案对某些患者产生了有害的副作用。例如,两名受试者在严重嗜中性白血球减少症的情况下发生致命的败血症。因此,本领域需要针对经历某些副作用的MDS患者的给药方案。

[0008] 发明简述

[0009] 本公开内容涉及用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,并在一些方面,更具体地涉及治疗未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征的方法。

[0010] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天;其中如果所述人受试者具有 $<1.5 \times 10^9$ /L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $<3 \times 10^9$ /L的基线白细胞计数或 $<75 \times 10^9$ /L的基线血小板计数;没有改善的细胞系分化;且具有选自以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$;那么在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减

少至 $\leq 75\%$ 、但不小于 33% 。在一些方面,根据骨髓细胞构成、嗜中性粒细胞绝对计数最低点减少、白细胞计数最低点减少和血小板计数最低点减少而降低阿扎胞苷的日剂量。

[0011] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为 400mg 的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量的阿扎胞苷7天;其中在下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 $\leq 50\%$ 、但不小于 33% 。所述人受试者具有 $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $< 3 \times 10^9/\text{L}$ 的基线白细胞计数或 $< 75 \times 10^9/\text{L}$ 的基线血小板计数。所述人受试者具有没有改善的细胞系分化且所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$ 。在一些方面,根据骨髓细胞构成降低阿扎胞苷的日剂量。

[0012] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为 400mg 的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷7天;其中如果所述人受试者具有 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $\geq 3 \times 10^9/\text{L}$ 的基线白细胞计数或 $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ 的基线血小板计数;以及选自由以下组成的组中的至少一种状况: $\leq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的嗜中性粒细胞绝对计数最低点和 $\leq 50 \times 10^9/\text{L}$ 的血小板计数最低点;那么在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 减少至 $\leq 67\%$ 、但不小于 50% 。

[0013] 在某些实施方案中,一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为 400mg 的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量的阿扎胞苷7天;其中在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 减少至 50% 。所述人受试者具有 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $\geq 3 \times 10^9/\text{L}$ 的基线白细胞计数或 $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ 的基线血小板计数。所述人受试者还具有选自由以下组成的组中的至少一种状况: $\leq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 的嗜中性粒细胞绝对计数最低点和 $\leq 50 \times 10^9/\text{L}$ 的血小板计数最低点。

[0014] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为 400mg 的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量的阿扎胞苷7天;其中在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 减少至 $\leq 50\text{mg}/\text{m}^2$ 、但不小于 $36\text{mg}/\text{m}^2$ 。所述人受试者具有 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数或 $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ 的基线血小板计数;以及在先前给药周期开始时完全减轻、部分减轻或骨髓完全减轻的先前响应。所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况: $\leq 0.500 \times 10^9/\text{L}$ 的嗜中性粒细胞绝对计数最低点、 $\leq 50 \times 10^9/\text{L}$ 的血小板计数最低点;其中所述基线血小板 $> 100 \times 10^9/\text{L}$;以及 $< 50\%$ 的血小板计数最低点;其中所述基线血小板 $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ 。

[0015] 附图的简要描述

[0016] 图1是嗜中性粒细胞绝对计数的平均值与研究日周期的关系图。观察的数目如表11所示。

[0017] 图2是血小板计数的平均值与研究日周期的关系图。观察的数目如表11所示。

[0018] 图3A-3F是血液学毒性的条形图,其显示了每个周期具有超过基线的恶化的通用

术语标准等级的患者的数目。图3A是贫血。图3B是发热性嗜中性白血球减少症。图3C是白细胞减少症。图3D是嗜中性白血球减少症。图3E是血小板减少症。图3F是感染。

[0019] 图4A-4C是胃肠道毒性的条形图,其显示了每个周期具有超过基线的恶化的通用术语标准等级的患者的数目。图4A是腹泻。图4B是呕吐。图4C是恶心。

具体实施方式

[0020] 本公开内容涉及用于治疗人受试者中未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征(MDS)的方法,所述方法包含与阿扎胞苷联合向所述受试者施用维奈托克。

[0021] 尽管维奈托克已经被施用给具有MDS(sAML)的既往史的AML患者,但本文首次公开了评价维奈托克与阿扎胞苷联合治疗具有MDS的受试者、更具体地说、具有未接受过治疗的较高风险的MDS的那些受试者,其中修改给药方案以考虑在开始治疗后发生血液学毒性的受试者。除了本文公开的毒性特异性给药修改之外,相对于AML针对MDS的维奈托克与阿扎胞苷联合给药之间的其它显著差异包括:对于MDS而言,将维奈托克给药的持续时间在28天周期中从28天减少至14天,以及对于具有MDS的受试者而言,缺乏任何给药增加。

[0022] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天;其中如果所述人受试者具有 $<1.5 \times 10^9$ /L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $<3 \times 10^9$ /L的基线白细胞计数或 $<75 \times 10^9$ /L的基线血小板计数;没有改善的细胞系分化;和选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$;那么在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至 $\leq 75\%$ 、但不小于33%。

[0023] “维奈托克”是4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶5-基氧基)苯甲酰胺。维奈托克是一种选择性的Bcl-2抑制剂,被批准用于75岁或更大的具有CLL的成人患者和具有新诊断的AML的成人患者,或不适合强化诱导化疗的患者。

[0024] 阿扎胞苷是4-氨基-1-β-D-呋喃核糖基-s-三嗪-2(1H)-酮。阿扎胞苷以无菌形式提供,用于作为皮下注射的悬浮液进行重构,或作为用于静脉输注的进一步稀释的溶液进行重构。

[0025] 本文中使用的术语“AE”表示不良事件。

[0026] 本文中使用的术语“AML”表示急性髓细胞样白血病。

[0027] 本文中使用的术语“ANC”表示嗜中性粒细胞绝对计数。

[0028] 本文中使用的术语“CLL”表示慢性淋巴细胞性白血病。

[0029] 本文中使用的术语“CML”表示慢性髓细胞样白血病。

[0030] 本文中使用的术语“CMML”表示慢性粒单核细胞性白血病。

[0031] 本文中使用的术语“CR”表示完全减轻。

[0032] 本文中使用的术语“CTC”表示通用术语标准。

[0033] 本文中使用的术语“ECOG”表示东部肿瘤协作组。

[0034] 本文中使用的术语“G-CSF”表示粒细胞集落刺激因子。

- [0035] 本文中使用的术语“HRQoL”表示健康相关的生活质量。
- [0036] 本文中使用的术语“HMAs”表示低甲基化剂。
- [0037] 本文中使用的术语“HR-MDS”表示较高风险骨髓增生异常综合征。
- [0038] 本文中使用的术语“IPSS”表示国际预后评分系统。
- [0039] 本文中使用的术语“IPSS-R”表示修订的国际预后评分系统。
- [0040] 本文中使用的术语“JMML”表示幼年型粒单核细胞性白血病。
- [0041] 本文中使用的术语“mCR”表示骨髓完全减轻。
- [0042] 本文中使用的术语“MDS”表示骨髓增生异常综合征。
- [0043] 本文中使用的术语“MPN”表示骨髓增殖性肿瘤。
- [0044] 本文中使用的术语“OS”表示总存活率。
- [0045] 本文中使用的术语“PR”表示部分减轻。
- [0046] 本文中使用的术语“RAEB”表示具有过量母细胞的难治性贫血。
- [0047] 本文中使用的术语“sAML”表示继发性急性髓细胞样白血病。
- [0048] 本文中使用的术语“SE1”表示安全扩展组群1。
- [0049] 本文中使用的术语“SE2”表示安全扩展组群2。
- [0050] 本文中使用的术语“TEAE”表示治疗期出现的不良事件。
- [0051] 本文中使用的术语“tMDS”表示治疗相关的或疗法相关的骨髓增生异常综合征。
- [0052] 没有改善的细胞系分化是指在下一个周期时细胞分化缺乏明显的改善。例如,与给药周期开始时相比,成熟粒细胞的百分比更低并且嗜中性粒细胞绝对计数更低。
- [0053] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗(**treatment-naïve**)的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天;其中如果所述人受试者具有 $<1.5 \times 10^9$ /L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $<3 \times 10^9$ /L的基线白细胞计数或 $<75 \times 10^9$ /L的基线血小板计数;没有改善的细胞系分化;和选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$;那么在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至 $\leq 75\%$ 、但不小于33%。
- [0054] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天;其中如果所述人受试者具有 $<1.5 \times 10^9$ /L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $<3 \times 10^9$ /L的基线白细胞计数或 $<75 \times 10^9$ /L的基线血小板计数;没有改善的细胞系分化;和选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$;那么在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至 $\leq 75\%$ 、但不小于33%;其中在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至75%;其中所述人受试者具有30-60%的骨髓细胞构成;且其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降

低 $\geq 75\%$ 、白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低 $\geq 75\%$ ；和血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低 $>75\%$ 。在一些方面，静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面，皮下施用所述阿扎胞苷。

[0055] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法，其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天；其中如果所述人受试者具有 $< 1.5 \times 10^9/L$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $< 3 \times 10^9/L$ 的基线白细胞计数或 $< 75 \times 10^9/L$ 的基线血小板计数；没有改善的细胞系分化；和选自由以下组成的组中的至少一种状况：嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$ ；那么在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至 $\leq 75\%$ 、但不小于33%；其中在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至75%；其中所述人受试者具有30-60%的骨髓细胞构成；其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低 $\geq 75\%$ 、白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低 $\geq 75\%$ ；和血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低 $> 75\%$ ；且其中所述人受试者在下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个嗜中性粒细胞绝对计数，高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个白细胞计数，以及高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个血小板计数。在一些方面，静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面，皮下施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面，所述方法进一步包含在下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

[0056] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法，其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天；其中如果所述人受试者具有 $< 1.5 \times 10^9/L$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $< 3 \times 10^9/L$ 的基线白细胞计数或 $< 75 \times 10^9/L$ 的基线血小板计数；没有改善的细胞系分化；和选自由以下组成的组中的至少一种状况：嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$ ；那么在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至 $\leq 75\%$ 、但不小于33%；其中在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至75%；其中所述人受试者具有30-60%的骨髓细胞构成；其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低 $\geq 75\%$ 、白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低 $\geq 75\%$ ；和血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低 $> 75\%$ ；其中所述人受试者在下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个嗜中性粒细胞绝对计数，高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值

≤25%的下一个白细胞计数,以及高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值≤25%的下一个血小板计数;其中在随后的28天给药周期中400mg维奈托克的日剂量从14天减少至7天;且其中所述人受试者在随后的28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值≤25%的随后的嗜中性粒细胞绝对计数,高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值≤25%的下一个白细胞计数,以及高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值≤25%的下一个血小板计数。在一些方面,静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面,皮下施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面,所述方法进一步包含在随后的28天给药周期之前≥1天的延迟。在再一其它方面,所述方法进一步包含在下一个28天给药周期之前≥1天的延迟;且进一步包含在随后的28天给药周期之前≥1天的延迟。

[0057] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天;其中如果所述人受试者具有<1.5×10⁹/L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、<3×10⁹/L的基线白细胞计数或<75×10⁹/L的基线血小板计数;没有改善的细胞系分化;和选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低≥50%、白细胞计数最低点降低≥50%和血小板计数最低点降低≥50%;那么在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至≤75%、但不小于33%;其中在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至50%;其中所述人受试者具有15%至<30%的骨髓细胞构成;且其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低≥50%、白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低≥50%和血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低≥50%。在一些方面,静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面,皮下施用所述阿扎胞苷。

[0058] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天;其中如果所述人受试者具有<1.5×10⁹/L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、<3×10⁹/L的基线白细胞计数或<75×10⁹/L的基线血小板计数;没有改善的细胞系分化;和选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低≥50%、白细胞计数最低点降低≥50%和血小板计数最低点降低≥50%;那么在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至≤75%、但不小于33%;其中在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至50%;其中所述人受试者具有15%至<30%的骨髓细胞构成;其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低≥50%、白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低≥50%和血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低≥50%;且其中所述人受试者在所述下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对

于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个嗜中性粒细胞绝对计数,高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个白细胞计数,以及高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个血小板计数。在一些方面,静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面,皮下施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面,所述方法进一步包含在下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

[0059] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷7天;其中如果所述人受试者具有 $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $< 3 \times 10^9/\text{L}$ 的基线白细胞计数或 $< 75 \times 10^9/\text{L}$ 的基线血小板计数;没有改善的细胞系分化;和选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$;那么在下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 $\leq 75\%$ 、但不小于33%;其中在下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至50%;其中所述人受试者具有15%至 $< 30\%$ 的骨髓细胞构成;其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低 $\geq 50\%$;其中所述人受试者在所述下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个嗜中性粒细胞绝对计数,高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个白细胞计数,以及高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个血小板计数;其中在随后的28天给药周期中400mg维奈托克的日剂量从14天减少至7天;且其中所述人受试者在所述随后的28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的随后的嗜中性粒细胞绝对计数,高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的随后白细胞计数,以及高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的随后的血小板计数。在一些方面,静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面,皮下施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面,所述方法进一步包含在随后的28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。在再一其它方面,所述方法进一步包含在下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟;且进一步包含在随后的28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

[0060] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷7天;其中如果所述人受试者具有 $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $< 3 \times 10^9/\text{L}$ 的基线白细胞计数或 $< 75 \times 10^9/\text{L}$ 的

基线血小板计数;没有改善的细胞系分化;和选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$;那么在下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 $\leq 75\%$ 、但不小于 33% ;其中在下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 50% ;其中所述人受试者具有 15% 至 $<30\%$ 的骨髓细胞构成;其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低 $\geq 50\%$;且其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低 $>75\%$ 、白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低 $>75\%$ 和血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低 $>75\%$ 。在一些方面,静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面,皮下施用所述阿扎胞苷。

[0061] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为 400mg 的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷7天;其中如果所述人受试者具有 $<1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $<3 \times 10^9/\text{L}$ 的基线白细胞计数或 $<75 \times 10^9/\text{L}$ 的基线血小板计数;没有改善的细胞系分化;和选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$;那么在下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 $\leq 75\%$ 、但不小于 33% ;其中在下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 50% ;其中所述人受试者具有 15% 至 $<30\%$ 的骨髓细胞构成;其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低 $\geq 50\%$;且其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低 $50-75\%$ 、白细胞计数最低点相对于基线白细胞降低 $50-75\%$ 和血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低 $50-75\%$ 。在一些方面,静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面,皮下施用所述阿扎胞苷。

[0062] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为 400mg 的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷7天;其中如果所述人受试者具有 $<1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $<3 \times 10^9/\text{L}$ 的基线白细胞计数或 $<75 \times 10^9/\text{L}$ 的基线血小板计数;没有改善的细胞系分化;和选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$;那么在下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 $\leq 75\%$ 、但不小于 33% ;其中在下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 33% ;其中所述人受试者具有 $<15\%$ 的骨髓细胞构成;且其中所述人受试者具有选自由以下组成的组

中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低 $\geq 50\%$ 。在一些方面,静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面,皮下施用所述阿扎胞苷。

[0063] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天;其中如果所述人受试者具有 $< 1.5 \times 10^9/L$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $< 3 \times 10^9/L$ 的基线白细胞计数或 $< 75 \times 10^9/L$ 的基线血小板计数;没有改善的细胞系分化;和选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$;那么在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至 $\leq 75\%$ 、但不小于33%;其中在所述下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至33%;其中所述人受试者具有 $< 15\%$ 的骨髓细胞构成;其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低 $\geq 50\%$;且其中所述人受试者在所述下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个嗜中性粒细胞绝对计数,高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个白细胞计数,以及高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个血小板计数。在一些方面,静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面,皮下施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面,所述方法进一步包含在下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

[0064] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天;其中如果所述人受试者具有 $< 1.5 \times 10^9/L$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $< 3 \times 10^9/L$ 的基线白细胞计数或 $< 75 \times 10^9/L$ 的基线血小板计数;没有改善的细胞系分化;和选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$;那么在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至 $\leq 75\%$ 、但不小于33%;其中在所述下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至33%;其中所述人受试者具有 $< 15\%$ 的骨髓细胞构成;其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低 $\geq 50\%$;其中所述人受试者在所述下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个嗜中性

粒细胞绝对计数,高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个白细胞计数,以及高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个血小板计数;其中在随后的28天给药周期中400mg维奈托克的日剂量从14天减少至7天;且其中所述人受试者在所述随后的28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $> 25\%$ 的下一个随后的嗜中性粒细胞计数,高于自细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $> 25\%$ 的随后的白细胞计数,以及高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $> 25\%$ 的随后的血小板计数。在一些方面,静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面,皮下施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面,所述方法进一步包含在随后的28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。在再一其它方面,所述方法进一步包含在下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟;且进一步包含在随后的28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

[0065] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷7天;其中如果所述人受试者具有 $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $< 3 \times 10^9/\text{L}$ 的基线白细胞计数或 $< 75 \times 10^9/\text{L}$ 的基线血小板计数;没有改善的细胞系分化;和选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$;那么在下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 $\leq 75\%$ 、但不小于33%;其中在所述下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至33%;其中所述人受试者具有 $< 15\%$ 的骨髓细胞构成;其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低 $\geq 50\%$;且其中在随后的28天给药周期中400mg维奈托克的日剂量从14天减少至7天;且其中所述人受试者在所述随后的28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $> 25\%$ 的随后的嗜中性粒细胞计数,高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $> 25\%$ 的随后的白细胞计数,以及高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $> 25\%$ 的随后的血小板计数。在一些方面,静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面,皮下施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面,所述方法进一步包含在随后的28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。在再一其它方面,所述方法进一步包含在下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟;且进一步包含在随后的28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

[0066] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷7天;其中如果所述人受试者具有 $<$

$1.5 \times 10^9/L$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $<3 \times 10^9/L$ 的基线白细胞计数或 $<75 \times 10^9/L$ 的基线血小板计数；没有改善的细胞系分化；和选自由以下组成的组中的至少一种状况：嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$ ；那么在下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 $\leq 75\%$ 、但不小于 33% ；其中在所述下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 33% ；其中所述人受试者具有 $<15\%$ 的骨髓细胞构成；其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低 $\geq 50\%$ ；且其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低 $>75\%$ 、白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低 $>75\%$ 和血小板计数相对于基线血小板计数降低 $>75\%$ 。在一些方面，静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面，皮下施用所述阿扎胞苷。

[0067] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法，其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为 400mg 的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷7天；其中如果所述人受试者具有 $<1.5 \times 10^9/L$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $<3 \times 10^9/L$ 的基线白细胞计数或 $<75 \times 10^9/L$ 的基线血小板计数；没有改善的细胞系分化；和选自由以下组成的组中的至少一种状况：嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$ ；那么在下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 $\leq 75\%$ 、但不小于 33% ；其中在下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 33% ；其中所述人受试者具有 $<15\%$ 的骨髓细胞构成；其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低 $\geq 50\%$ ；且其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：嗜中性粒细胞绝对计数最低点相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数降低 $50-75\%$ 、白细胞计数最低点相对于基线白细胞计数降低 $50-75\%$ 相对于白细胞计数最低点和血小板计数最低点相对于基线血小板计数降低 $50-75\%$ 。在一些方面，静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面，皮下施用所述阿扎胞苷。

[0068] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为 400mg 的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量的阿扎胞苷7天；其中在下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 $\leq 50\%$ 、但不小于 33% ；其中所述人受试者具有 $<1.5 \times 10^9/L$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $<3 \times 10^9/L$ 的基线白细胞计数或 $<75 \times 10^9/L$ 的基线血小板计数；其中所述人受试者具有没有改善的细胞系分化；且其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$ 。

[0069] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方

法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量的阿扎胞苷7天;其中在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至≤50%、但不小于33%;其中所述人受试者具有<1.5×10⁹/L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、<3×10⁹/L的基线白细胞计数或<75×10⁹/L的基线血小板计数;其中所述人受试者具有没有改善的细胞系分化;且其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低≥50%、白细胞计数最低点降低≥50%和血小板计数最低点降低≥50%。

[0070] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量的阿扎胞苷7天;其中在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至≤50%、但不小于33%;其中所述人受试者具有<1.5×10⁹/L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、<3×10⁹/L的基线白细胞计数或<75×10⁹/L的基线血小板计数;其中所述人受试者具有没有改善的细胞系分化;其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低≥50%、白细胞计数最低点降低≥50%和血小板计数最低点降低≥50%;其中在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至50%;且其中所述人受试者具有15-50%的骨髓细胞构成。在一些方面,静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面,皮下施用所述阿扎胞苷。

[0071] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量的阿扎胞苷7天;其中在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至≤50%、但不小于33%;其中所述人受试者具有<1.5×10⁹/L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、<3×10⁹/L的基线白细胞计数或<75×10⁹/L的基线血小板计数;其中所述人受试者具有没有改善的细胞系分化;其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低≥50%、白细胞计数最低点降低≥50%和血小板计数最低点降低≥50%;其中在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至50%、但不小于33%;其中所述人受试者具有15-50%的骨髓细胞构成;且其中所述人受试者在所述下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值<50%的下一个嗜中性粒细胞绝对计数增加,高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值<50%的下一个白细胞计数增加,和高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值<50%的下一个血小板计数增加。在一些方面,静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面,皮下施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面,所述方法进一步包含在下一个28天给药周期之前≥1天的延迟。

[0072] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所

述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量的阿扎胞苷7天；其中在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至≤50%、但不小于33%；其中所述人受试者具有 $<1.5 \times 10^9$ /L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $<3 \times 10^9$ /L的基线白细胞计数或 $<75 \times 10^9$ /L的基线血小板计数；其中所述人受试者具有没有改善的细胞系分化；其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$ ；其中在所述下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至50%；其中所述人受试者具有15-50%的骨髓细胞构成；其中所述人受试者在所述下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $<50\%$ 的下一个嗜中性粒细胞绝对计数增加，高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $<50\%$ 的下一个白细胞计数增加，和高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $<50\%$ 的下一个血小板计数增加；且其中在随后的28天给药周期中400mg维奈托克的日剂量从14天减少至7天；其中所述人受试者在所述随后的28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $<50\%$ 的随后的嗜中性粒细胞绝对计数，高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $<50\%$ 的随后的白细胞计数，以及高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $<50\%$ 的随后的血小板计数。在一些方面，静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面，皮下施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面，所述方法进一步包含在随后的28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。在再一其它方面，所述方法进一步包含在下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟；且进一步包含在随后的28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

[0073] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法，其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量的阿扎胞苷7天；其中在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至≤50%、但不小于33%；其中所述人受试者具有 $<1.5 \times 10^9$ /L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $<3 \times 10^9$ /L的基线白细胞计数或 $<75 \times 10^9$ /L的基线血小板计数；其中所述人受试者具有没有改善的细胞系分化；其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$ ；其中在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至33%；且其中所述人受试者具有 $<15\%$ 的骨髓细胞构成。在一些方面，静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面，皮下施用所述阿扎胞苷。

[0074] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法，其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量的阿扎胞苷7天；其中在下一个28天给药周期中75mg/m²的阿扎胞苷的日剂量减少至≤50%、但不小于33%；其中所述人受试者具有 $<1.5 \times 10^9$ /L的基

线嗜中性粒细胞绝对计数、 $<3 \times 10^9/L$ 的基线白细胞计数或 $<75 \times 10^9/L$ 的基线血小板计数；其中所述人受试者具有没有改善的细胞系分化；其中所述人受试者具有选自以下组成的组中的至少一种状况：嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$ ；其中在下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 33% ；且其中所述人受试者具有 $<15\%$ 的骨髓细胞构成；其中所述人受试者在所述下一个28天给药周期开始之前具有选自以下组成的组中的至少一种状况：高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $<50\%$ 的下一个嗜中性粒细胞绝对计数增加，高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $<50\%$ 的下一个白细胞计数增加；和高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $<50\%$ 的下一个血小板计数增加。在一些方面，静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面，皮下施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面，所述方法进一步包含在下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

[0075] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法，其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为 400mg 的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量的阿扎胞苷7天；其中在下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 $\leq 50\%$ 、但不小于 33% ；其中所述人受试者具有 $<1.5 \times 10^9/L$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $<3 \times 10^9/L$ 的基线白细胞计数或 $<75 \times 10^9/L$ 的基线血小板计数；其中所述人受试者具有没有改善的细胞系分化；其中所述人受试者具有选自以下组成的组中的至少一种状况：嗜中性粒细胞绝对计数最低点降低 $\geq 50\%$ 、白细胞计数最低点降低 $\geq 50\%$ 和血小板计数最低点降低 $\geq 50\%$ ；其中在下一个28天给药周期中 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷的日剂量减少至 33% ；其中所述人受试者具有 $<15\%$ 的骨髓细胞构成；其中所述人受试者在所述下一个28天给药周期开始之前具有选自以下组成的组中的至少一种状况：高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $<50\%$ 的下一个嗜中性粒细胞绝对计数增加，高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $<50\%$ 的下一个白细胞计数增加；和高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $<50\%$ 的下一个血小板计数增加；且其中在随后的28天给药周期中 400mg 维奈托克的日剂量从14天减少至7天；其中所述人受试者在所述随后的28天给药周期开始之前具有选自以下组成的组中的至少一种状况：高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $<50\%$ 的随后的嗜中性粒细胞绝对计数，高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $<50\%$ 的随后的白细胞计数，以及高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $<50\%$ 的随后的血小板计数。在一些方面，静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面，皮下施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面，所述方法进一步包含在所述随后的28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。在再一其它方面，所述方法进一步包含在所述下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟；且进一步包含在所述随后的28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

[0076] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方

法。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天；其中如果所述人受试者具有： $\geq 1.5 \times 10^9$ /L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $\geq 3 \times 10^9$ /L的基线白细胞计数或 $\geq 75 \times 10^9$ /L的基线血小板计数；以及选自由以下组成的组中的至少一种状况： $\leq 1.5 \times 10^9$ /L的嗜中性粒细胞绝对计数最低点；和 $\leq 50 \times 10^9$ /L的血小板计数最低点；那么在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从75mg/m²减少至 $\leq 67\%$ 、但不小于50%。

[0077] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法，其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天；其中如果所述人受试者具有： $\geq 1.5 \times 10^9$ /L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $\geq 3 \times 10^9$ /L的基线白细胞计数或 $\geq 75 \times 10^9$ /L的基线血小板计数；以及选自由以下组成的组中的至少一种状况： $\leq 1.5 \times 10^9$ /L的嗜中性粒细胞绝对计数最低点；和 $\leq 50 \times 10^9$ /L的血小板计数最低点；那么在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从75mg/m²减少至 $\leq 67\%$ 、但不小于50%。

[0078] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法，其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天；其中如果所述人受试者具有 $\geq 1.5 \times 10^9$ /L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $\geq 3 \times 10^9$ /L的基线白细胞计数或 $\geq 75 \times 10^9$ /L的基线血小板计数；以及选自由以下组成的组中的至少一种状况： $\leq 1.5 \times 10^9$ /L的嗜中性粒细胞绝对计数最低点；和 $\leq 50 \times 10^9$ /L的血小板计数最低点；那么在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从75mg/m²减少至 $\leq 67\%$ 、但不小于50%；其中所述阿扎胞苷的日剂量从75mg/m²减少至67%；且其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：所述嗜中性粒细胞绝对计数最低点是从 0.5×10^9 /L至 1.5×10^9 /L；且所述血小板计数最低点是从 25×10^9 /L至 50×10^9 /L。在一些方面，静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面，皮下施用所述阿扎胞苷。

[0079] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法，其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天；其中如果所述人受试者具有 $\geq 1.5 \times 10^9$ /L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $\geq 3 \times 10^9$ /L的基线白细胞计数或 $\geq 75 \times 10^9$ /L的基线血小板计数；以及选自由以下组成的组中的至少一种状况： $\leq 1.5 \times 10^9$ /L的嗜中性粒细胞绝对计数最低点；和 $\leq 50 \times 10^9$ /L的血小板计数最低点；在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从75mg/m²减少至 $\leq 67\%$ 、但不小于50%；其中所述阿扎胞苷的日剂量从75mg/m²减少至67%；其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：所述嗜中性粒细胞绝对计数最低点是从 0.5×10^9 /L至 1.5×10^9 /L；且所述血小板计数最低点是从 25×10^9 /L至 50×10^9 /L；且其中所述人受试者在所述下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况： $\leq 1.5 \times 10^9$ /L的下一个嗜中性粒细胞绝对计数；和 $\leq 50 \times 10^9$ /L的下一个血小板计数。在一些方面，静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方

面,皮下施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面,所述方法进一步包含在所述下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

[0080] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天;其中如果所述人受试者具有 $\geq 1.5 \times 10^9$ /L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $\geq 3 \times 10^9$ /L的基线白细胞计数或 $\geq 75 \times 10^9$ /L的基线血小板计数;以及选自由以下组成的组中的至少一种状况: $\leq 1.5 \times 10^9$ /L的嗜中性粒细胞绝对计数最低点;和 $\leq 50 \times 10^9$ /L的血小板计数最低点;那么在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从75mg/m²减少至 $\leq 67\%$ 、但不小于50%;其中所述阿扎胞苷的日剂量从75mg/m²减少至67%;其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:所述嗜中性粒细胞绝对计数最低点是从 0.5×10^9 /L至 1.5×10^9 /L;且所述血小板计数最低点是从 25×10^9 /L至 50×10^9 /L;其中所述人受试者在所述下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况: $\leq 1.5 \times 10^9$ /L的下一个嗜中性粒细胞绝对计数;和 $\leq 50 \times 10^9$ /L的下一个血小板计数;其中在随后的28天给药周期中400mg维奈托克的日剂量从14天减少至7天;且其中所述人受试者在随后的28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况: $\leq 1.5 \times 10^9$ /L的随后的嗜中性粒细胞绝对计数;和 $\leq 50 \times 10^9$ /L的随后的血小板计数。在一些方面,静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面,皮下施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面,所述方法进一步包含在所述随后的28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。在再一其它方面,所述方法进一步包含在所述下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟;且进一步包含在所述随后的28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

[0081] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天;其中如果所述人受试者具有 $\geq 1.5 \times 10^9$ /L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $\geq 3 \times 10^9$ /L的基线白细胞计数或 $\geq 75 \times 10^9$ /L的基线血小板计数;以及选自由以下组成的组中的至少一种状况: $\leq 1.5 \times 10^9$ /L的嗜中性粒细胞绝对计数最低点;和 $\leq 50 \times 10^9$ /L的血小板计数最低点;那么在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从75mg/m²减少至 $\leq 67\%$ 、但不小于50%;其中所述阿扎胞苷的日剂量从75mg/m²减少至50%;且其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:所述嗜中性粒细胞绝对计数最低点 $< 0.5 \times 10^9$ /L;且所述血小板计数最低点 $< 25 \times 10^9$ /L。在一些方面,静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面,皮下施用所述阿扎胞苷。

[0082] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天;其中如果所述人受试者具有 $\geq 1.5 \times 10^9$ /L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $\geq 3 \times 10^9$ /L的基线白细胞计数或 $\geq 75 \times 10^9$ /L的基线血小板计数;以及选自由以下组成的组中的至少一种状况: $\leq 1.5 \times 10^9$ /L的嗜中性粒细胞绝对计数最低点;和 $\leq 50 \times 10^9$ /L的血小板计数最低点;那么在下一个28天给药周期中

阿扎胞苷的日剂量从 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 减少至 $\leq 67\%$ 、但不小于 50% ；其中所述阿扎胞苷的日剂量从 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 减少至 50% ；其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：所述嗜中性粒细胞绝对计数最低点 $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ ；且所述血小板计数最低点 $< 25 \times 10^9/\text{L}$ ；且其中所述人受试者在下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况： $\leq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的下一个嗜中性粒细胞绝对计数；和 $\leq 50 \times 10^9/\text{L}$ 的下一个血小板计数。在一些方面，静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面，皮下施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面，所述方法进一步包含在所述下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

[0083] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法，其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为 400mg 的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷7天；其中如果所述人受试者具有 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $\geq 3 \times 10^9/\text{L}$ 的基线白细胞计数或 $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ 的基线血小板计数；以及选自由以下组成的组中的至少一种状况： $\leq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的嗜中性粒细胞绝对计数最低点；和 $\leq 50 \times 10^9/\text{L}$ 的血小板计数最低点；那么在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 减少至 $\leq 67\%$ 、但不小于 50% ；其中所述阿扎胞苷的日剂量从 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 减少至 50% ；其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：所述嗜中性粒细胞绝对计数最低点 $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ ；且所述血小板计数最低点 $< 25 \times 10^9/\text{L}$ ；其中所述人受试者在所述下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况： $\leq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的下一个嗜中性粒细胞绝对计数；和 $\leq 50 \times 10^9/\text{L}$ 的下一个血小板计数；其中在随后的28天给药周期中 400mg 维奈托克的日剂量从14天减少至7天；且其中所述人受试者在所述随后的28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况： $\leq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的随后的嗜中性粒细胞绝对计数；和 $\leq 50 \times 10^9/\text{L}$ 的随后的血小板计数。在一些方面，静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面，皮下施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面，所述方法进一步包含在所述随后的28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。在再一其它方面，所述方法进一步包含在所述下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟；且进一步包含在所述随后的28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

[0084] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为 400mg 的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷7天；其中在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 减少至 50% ；其中所述人受试者具有 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $\geq 3 \times 10^9/\text{L}$ 的基线白细胞计数或 $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ 的基线血小板计数；以及其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况： $\leq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 的嗜中性粒细胞绝对计数最低点；和 $\leq 50 \times 10^9/\text{L}$ 的血小板计数最低点。

[0085] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法，其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为 400mg 的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷7天；其中在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 减少至 50% ；其中所述人受试者具有 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $\geq 3 \times 10^9/\text{L}$ 的基线白细胞计数或 $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ 的基线血小板计数；以及其

中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况： $\leq 1.0 \times 10^9/L$ 的嗜中性粒细胞绝对计数最低点；和 $\leq 50 \times 10^9/L$ 的血小板计数最低点。在一些方面，静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面，皮下施用所述阿扎胞苷。

[0086] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法，其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷7天；其中在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 减少至50%；其中所述人受试者具有 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $\geq 3 \times 10^9/L$ 的基线白细胞计数或 $\geq 75 \times 10^9/L$ 的基线血小板计数；其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况： $\leq 1.0 \times 10^9/L$ 的嗜中性粒细胞绝对计数最低点；和 $\leq 50 \times 10^9/L$ 的血小板计数最低点；且其中所述人受试者在所述下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $< 50\%$ 的随后的嗜中性粒细胞绝对计数增加；和高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $< 50\%$ 的随后的血小板计数增加。在一些方面，静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面，皮下施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面，所述方法进一步包含在所述下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

[0087] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法，其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷7天；其中在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 减少至50%；其中所述人受试者具有 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $\geq 3 \times 10^9/L$ 的基线白细胞计数或 $\geq 75 \times 10^9/L$ 的基线血小板计数；其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况： $\leq 1.0 \times 10^9/L$ 的嗜中性粒细胞绝对计数最低点；和 $\leq 50 \times 10^9/L$ 的血小板计数最低点；其中所述人受试者在所述下一个28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $< 50\%$ 的随后的嗜中性粒细胞绝对计数增加；和高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $< 50\%$ 的随后的血小板计数增加；其中在随后的28天给药周期中400mg维奈托克的日剂量从14天减少至7天；且其中所述人受试者在所述随后的28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $< 50\%$ 的随后的嗜中性粒细胞绝对计数增加；和高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $< 50\%$ 的随后的血小板计数增加。在一些方面，静脉内地施用所述阿扎胞苷。在其它方面，皮下施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面，所述方法进一步包含在所述随后的28天给药周期之前 > 1 天的延迟。在再一其它方面，所述方法进一步包含在所述下一个28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟；且进一步包含在所述随后的28天给药周期之前 ≥ 1 天的延迟。

[0088] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方

法。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天；其中在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从75mg/m²减少至≤50mg/m²、但不小于36mg/m²，其中所述人受试者具有≥1.5×10⁹/L的基线嗜中性粒细胞绝对计数或≥75×10⁹/L的基线血小板计数；其中所述人受试者具有在先前给药周期开始时完全减轻、部分减轻或骨髓完全减轻的先前响应；且其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：≤0.500×10⁹/L的嗜中性粒细胞绝对计数最低点、≤50×10⁹/L的血小板计数最低点；其中所述基线血小板>100×10⁹/L且血小板计数最低点<50%；其中所述基线血小板≤100×10⁹/L。

[0089] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法，其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天；其中在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从75mg/m²减少至≤50mg/m²、但不小于36mg/m²。所述人受试者具有≥1.5×10⁹/L的基线嗜中性粒细胞绝对计数或≥75×10⁹/L的基线血小板计数；其中所述人受试者具有在先前给药周期开始时完全减轻、部分减轻或骨髓完全减轻的先前响应；且其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：≤0.500×10⁹/L的嗜中性粒细胞绝对计数最低点和≤50×10⁹/L的血小板计数最低点；其中所述基线血小板>100×10⁹/L，血小板计数最低点<50%；其中所述基线血小板≤100×10⁹/L。

[0090] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法，其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天；其中在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从75mg/m²减少至≤50mg/m²、但不小于36mg/m²；其中所述人受试者具有≥1.5×10⁹/L的基线嗜中性粒细胞绝对计数或≥75×10⁹/L的基线血小板计数；其中所述人受试者具有在先前给药周期开始时完全减轻、部分减轻或骨髓完全减轻的先前响应；其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：≤0.500×10⁹/L的嗜中性粒细胞绝对计数最低点和≤50×10⁹/L的血小板计数最低点；其中所述基线血小板>100×10⁹/L，血小板计数最低点<50%；其中所述基线血小板≤100×10⁹/L；且其中所述阿扎胞苷的日剂量从75mg/m²减少至50mg/m²。

[0091] 在某些实施方案中，提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法，其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天；其中在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从75mg/m²减少至≤50mg/m²、但不小于36mg/m²；其中所述人受试者具有≥1.5×10⁹/L的基线嗜中性粒细胞绝对计数或≥75×10⁹/L的基线血小板计数；其中所述人受试者具有在先前给药周期开始时完全减轻、部分减轻或骨髓完全减轻的先前响应；其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况：≤0.500×10⁹/L的嗜中性粒细胞绝对计数最低点和≤50×10⁹/L的血小板计数最低点；其中所述基线血小板>100×10⁹/L，血小板计数最低点<50%；其中所述基线血小板≤100×10⁹/L；其中所述阿扎胞苷的日剂

量从75mg/m²减少至50mg/m²;且其中在连续的28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从50mg/m²减少至36mg/m²。

[0092] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。所述方法包含在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量为400mg的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天;其中在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从75mg/m²减少至≤50mg/m²、但不小于36mg/m²;其中所述人受试者具有≥1.5×10⁹/L的基线嗜中性粒细胞绝对计数或≥75×10⁹/L的基线血小板计数;其中所述人受试者具有在先前给药周期开始时完全减轻、部分减轻或骨髓完全减轻的先前响应;其中所述人受试者具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:≤0.500×10⁹/L的嗜中性粒细胞绝对计数最低点和≤50×10⁹/L的血小板计数最低点;其中所述基线血小板>100×10⁹/L,血小板计数最低点<50%;其中所述基线血小板≤100×10⁹/L;其中所述阿扎胞苷的日剂量从75mg/m²减少至50mg/m²;其中在连续的28天给药周期中阿扎胞苷的日剂量从50mg/m²减少至36mg/m²;且其中在随后的28天给药周期中400mg维奈托克的日剂量从14天减少至7天。

[0093] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法。所述方法包含(a)从所述人受试者得到基线嗜中性粒细胞绝对计数、基线白细胞计数和基线血小板计数,(b)在第一个治疗周期中用初始剂量的维奈托克和初始剂量的阿扎胞苷治疗所述人受试者,(c)将所述基线嗜中性粒细胞绝对计数、基线白细胞计数和基线血小板计数与在所述第一个治疗周期之后得到的随后的嗜中性粒细胞绝对计数、随后的白细胞计数和随后的血小板计数进行对比,和(d)如果所述随后的嗜中性粒细胞绝对计数最低点≥所述基线嗜中性粒细胞计数的50%、所述随后白细胞计数最低点≥所述基线嗜中性粒细胞计数的50%或所述随后的血小板计数最低点≥所述基线血小板计数的50%,则在随后治疗周期中用下述这样的剂量的阿扎胞苷治疗所述人受试者,所述剂量≤阿扎胞苷的初始剂量的75%、但不小于33%。在一些方面,所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。在其它方面,维奈托克的初始剂量是400mg且阿扎胞苷的初始剂量是75mg/m²。在又一其它方面,所述给药周期是28天。在又一其它方面,在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天。在又一其它方面,在另一个随后的28天给药周期中400mg维奈托克的日剂量从14天减少至7天,如果所述人受试者在所述另一个随后的28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值≤25%的下一个嗜中性粒细胞绝对计数,高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值≤25%的下一个白细胞计数,以及高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值≤25%的下一个血小板计数。在又一其它方面,静脉内地施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面,皮下施用所述阿扎胞苷。

[0094] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法。所述方法包含(a)从所述人受试者得到基线嗜中性粒细胞绝对计数、基线白细胞计数和基线血小板计数,(b)在第一个治疗周期中用初始剂量的维奈托克和初始剂量的阿扎胞苷治疗所述人受试者,(c)将所述基线嗜中性粒细胞绝对计数、基线白细胞计数和基线血小板

计数与在所述第一个治疗周期之后得到的随后的嗜中性粒细胞绝对计数、随后的白细胞计数和随后的血小板计数进行对比,和(d)如果所述随后的嗜中性粒细胞绝对计数最低点 \geq 所述基线嗜中性粒细胞计数的50%、所述随后白细胞计数最低点 \geq 所述基线嗜中性粒细胞计数的50%或所述随后的血小板计数最低点 \geq 所述基线血小板计数的50%,则在随后的治疗周期中用下述这样的剂量的阿扎胞苷治疗所述人受试者,所述剂量 \leq 阿扎胞苷的初始剂量的50%、但不小于33%。在一些方面,所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。在其它方面,维奈托克的初始剂量是400mg且阿扎胞苷的初始剂量是75mg/m²。在又一其它方面,所述给药周期是28天。在又一其它方面,在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天。在又一其它方面,在另一个随后的28天给药周期中400mg维奈托克的日剂量从14天减少至7天,如果所述人受试者在所述另一个随后的28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 \leq 25%的下一个嗜中性粒细胞绝对计数,高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 \leq 25%的下一个白细胞计数,以及高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 \leq 25%的下一个血小板计数。在又一其它方面,静脉内地施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面,皮下施用所述阿扎胞苷。

[0095] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方法。所述方法包含(a)从所述人受试者得到基线嗜中性粒细胞绝对计数、基线白细胞计数和基线血小板计数,(b)在第一个治疗周期中用初始剂量的维奈托克和初始剂量的阿扎胞苷治疗所述人受试者,(c)将所述基线嗜中性粒细胞绝对计数、基线白细胞计数和基线血小板计数与在所述第一个治疗周期之后得到的随后的嗜中性粒细胞绝对计数、随后的白细胞计数和随后的血小板计数进行对比,和(d)如果所述人受试者具有 $\geq 1.5 \times 10^9$ /L的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $\geq 3 \times 10^9$ /L的基线白细胞计数或 $\geq 75 \times 10^9$ /L的基线血小板计数;以及选自由以下组成的组中的至少一种状况: $\leq 1.5 \times 10^9$ /L的嗜中性粒细胞绝对计数最低点和 $\leq 50 \times 10^9$ /L的血小板计数最低点;那么在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的剂量从75mg/m²减少至 $\leq 67\%$ 、但不小于50%。在一些方面,所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。在其它方面,维奈托克的初始剂量是400mg且阿扎胞苷的初始剂量是75mg/m²。在又一其它方面,所述给药周期是28天。在又一其它方面,在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为75mg/m²的阿扎胞苷7天。在又一其它方面,在另一个随后的28天给药周期中400mg维奈托克的日剂量从14天减少至7天,如果所述人受试者在所述另一个随后的28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况:高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个嗜中性粒细胞绝对计数,高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个自细胞计数,以及高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个血小板计数。在又一其它方面,静脉内地施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面,皮下施用所述阿扎胞苷。

[0096] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗人受试者的骨髓增生异常综合征的方

法。所述方法包含 (a) 从所述人受试者得到基线嗜中性粒细胞绝对计数、基线白细胞计数和基线血小板计数, (b) 在第一个治疗周期中用初始剂量的维奈托克和初始剂量的阿扎胞苷治疗所述人受试者, (c) 将所述基线嗜中性粒细胞绝对计数、基线白细胞计数和基线血小板计数与在所述第一个治疗周期之后得到的随后的嗜中性粒细胞绝对计数、随后的白细胞计数和随后的血小板计数进行对比, 和 (d) 具有 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 的基线嗜中性粒细胞绝对计数、 $\geq 3 \times 10^9/L$ 的基线白细胞计数或 $\geq 75 \times 10^9/L$ 的基线血小板计数; 以及选自由以下组成的组中的至少一种状况: $\leq 1.0 \times 10^9/L$ 的嗜中性粒细胞绝对计数最低点和 $\leq 50 \times 10^9/L$ 的血小板计数最低点, 在下一个28天给药周期中阿扎胞苷的剂量从 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 减少至50%。在一些方面, 所述骨髓增生异常综合征是未接受过治疗的较高风险的骨髓增生异常综合征。在其它方面, 维奈托克的初始剂量是400mg且阿扎胞苷的初始剂量是 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 。在又一其它方面, 所述给药周期是28天。在又一其它方面, 在28天给药周期中给所述人受试者施用日剂量的维奈托克14天和在所述28天给药周期中施用日剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的阿扎胞苷7天。在又一其它方面, 在另一个随后的28天给药周期中400mg维奈托克的日剂量从14天减少至7天, 如果所述人受试者在所述另一个随后的28天给药周期开始之前具有选自由以下组成的组中的至少一种状况: 高于嗜中性粒细胞绝对计数最低点且相对于基线嗜中性粒细胞绝对计数与嗜中性粒细胞绝对计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个嗜中性粒细胞绝对计数, 高于白细胞计数最低点且相对于基线白细胞计数与白细胞计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个白细胞计数, 以及高于血小板计数最低点且相对于基线血小板计数与血小板计数最低点的差值 $\leq 25\%$ 的下一个血小板计数。在又一其它方面, 静脉内地施用所述阿扎胞苷。在又一其它方面, 皮下施用所述阿扎胞苷。

[0097] 实施例

[0098] 为了可以更充分地理解本文描述的发明, 阐述了下述实施例。

[0099] 启动了在具有以前未治疗的较高风险的MDS (定义为Int-2或高的IPSS风险类别 (IPSS总评分 ≥ 1.5)) 的成年人中的一项多中心的、非随机的1b期研究。最初的方案将患者随机分入3个治疗组中的1个: 维奈托克800mg+阿扎胞苷, 维奈托克400mg+阿扎胞苷, 和阿扎胞苷单一疗法。在最初的方案下, 在每个28天周期的第1至28天施用维奈托克, 并根据第1周期中的递增给药计划开始给药。按照该给药计划, 2名患者在重度嗜中性白血球减少症的情况下发生致命的败血症, 此后该研究被部分临床搁置并暂停入组。基于修订的方案取消了部分临床搁置, 这最终导致感染和白细胞减少事件的发生率降低。

[0100] 研究设计

[0101] 受试者纳入标准

[0102] 招募诊断出未接受过治疗的IPSS中等-2或高风险骨髓增生异常综合征 (ECOG ≤ 2) 的18岁或更大的受试者。对于本研究, 纳入标准包括以下内容:

[0103] 1. 受试者必须 ≥ 18 岁。

[0104] 2. 受试者必须具有记录的以前未治疗的新发MDS的诊断,

[0105] 具有:

[0106] a. 国际预后评分系统 (IPSS) 风险类别中等-2或高 (即, 最小IPSS评分1.5) 或修订的IPSS (IPSS-R) 类别中等、高或非常高 (评分 > 3); 和

[0107] b. 每次骨髓活组织检查/抽吸物存在 $< 20\%$ 的骨髓母细胞。

[0108] 3.受试者必须具有≤2的东部肿瘤合作组 (ECOG) 表现评分。

[0109] 根据国际预后评分系统,将骨髓增生异常综合征患者分组成两个主要风险组:低风险和较高风险。本文中使用的较高风险的骨髓增生异常综合征被定义为国际预后评分系统 (IPSS) 风险类别Int-2或高(即,最小IPSS评分1.5)或修订的IPSS (IPSS-R) 类别中等、高或非常高(总评分>3)。

[0110] 表1:国际预后评分系统 (IPSS)

类别	评分				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髓母细胞(%)	< 5	5 至 10	-	11 至 20	21 至 30
核型	正常、Y-、5q-、20q-	所有其它细胞遗传学异常	7号或3号或更多染色体异常		
血细胞减少症被定义为: ●血红蛋白< 10 g/dL ●嗜中性粒细胞绝对计数< 1800/ μL ●血小板计数< 100,000 μL	无血细胞减少症或1种细胞类型的血细胞减少症	2或3种细胞类型的血细胞减少症			

[0112] 具有较高风险的MDS的受试者被分类为中等、高和非常高的修订的国际预后评分系统 (IPSS-R) 类别。该患者群体主要对应于IPSS中等风险-2和高风险组以及难治性贫血伴过量母细胞 (RAEB) - 1和RAEB-2的世界卫生组织 (WHO) 组织学亚型。IPSS-R现在也被认为是一种经过充分验证的评估工具,用于鉴定在临床上通常认为适合接受积极治疗的患者。修订后的国际预后评分系统 (IPSS-R) 如表2所示,并且包括细胞遗传学异常的精细分类、骨髓母细胞计数和血细胞减少症的更具体截止值,并根据其严重程度进行加权。基于总评分来定义骨髓增生异常综合征的修订的国际预后评分系统风险组。将总评分计算为母细胞评分、细胞遗传学评分、血红蛋白评分、血小板评分和嗜中性粒细胞绝对计数评分的总和。

[0113] 表2:MDS的修订的国际预后评分系统 (IPSS-R) 标准和评分

[0114]

参数	标准	评分	风险组 (总评分 ¹ 和 中位存活时间)
在骨髓中的母细胞(%)	≤2	0	非常低: 总体风险评分≤1.5 中位存活时间=8.8 年
	> 2 至< 5	1.0	
	5 至 10	2.0	
	> 10	3.0	
细胞遗传学	非常好	0	低: 总体风险评分> 1.5 至 3.0 中位存活时间=5.3 年 中等:
	好	1.0	
	中间	2.0	
	差	3.0	
	非常差	4.0	
血红蛋白(g/dL)	≥10	0	总体风险评分> 3.0 至 4.5 中位存活时间=3 年
	8 至< 10	1.0	
	< 8	1.5	
血小板(10 ⁹ /L)	≥100	0	高: 总体风险评分> 4.5 至 6.0 中位存活时间=1.6 年
	50 至< 100	0.5	
	< 50	1.0	
ANC (10 ⁹ /L)	≥0.8	0	非常高: 总体风险评分> 6.0 中位存活时间=0.8 年
	< 8	0.5	

[0115] ¹将总评分计算为胚细胞评分+细胞遗传学评分+血红蛋白评分+血小板评分+嗜中性粒细胞绝对计数评分

[0116] 使用表3中的标准评估ECOG表现状态。

[0117] 表3:ECOG表现状态

等级	描述
0	充分活动，能够没有限制地进行所有疾病前的表现。
1	受限于剧烈的体力活动，但能走动，并且能够从事轻度或久坐性质的工作，例如，轻度家务、办公室工作。
2	能走动并且能够完全自我护理，但不能从事任何工作活动。清醒时间的 50%以上可以起床走动。
3	仅能够进行有限的自我护理，超过 50%的清醒时间被局限在床或椅子上。
4	完全失能。不可从事任何自我护理。完全被局限在床或椅子上。

[0118] 关键排除标准

[0120] 1. 受试者先前已经接受过MDS的疗法。

[0121] 2. 受试者先前已经接受过使用BH3模拟物的疗法。

[0122] 3. 受试者具有除了以前未治疗的新发MDS以外的诊断，包括：

[0123] a. 具有IPSS风险类别低或Int-1 (总体IPSS评分<1.5)的MDS

[0124] b. 治疗相关的MDS (t-MDS)

[0125] c. 由先前存在的骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 演变而来的MDS

[0126] d. MDS/MPN, 包括慢性粒单核细胞性白血病 (CMML)、非典型慢性髓细胞样白血病 (CML)、幼年型粒单核细胞性白血病 (JMML) 和未分类的MDS/MPN。

[0127] 4. 受试者在第一剂研究药物之前7天内已经接受强或中度CYP3A诱导剂。

[0128] 5. 除安全扩展组群外，招募进剂量递增组群中的受试者在第一剂研究药物之前3天内已经接受强或中度CYP3A抑制剂。

[0129] 在每个28天周期中施用75mg/m²阿扎胞苷 (每天静脉内或皮下) 7天，并以400mg施用维奈托克14天。在两个组群中，不推荐在第1个周期期间修改剂量。针对不良事件规定了随后的周期中的剂量修改。在安全扩展组群1 (SE1) 中，维奈托克最初因显著的嗜中性粒细胞或血小板毒性而减少。对于每个周期中的14天，阿扎胞苷的按方案的剂量减少是33%，或者维奈托克的按方案的剂量减少是50%。在随后的周期中，维奈托克持续时间可以缩短至每个周期的9天。在安全扩展组群2 (SE2) 中，剂量修改指南推荐逐步减少，如表4所示首先减少阿扎胞苷剂量 (先减少至50mg/m²，然后减少至36mg/m²)，并随后将维奈托克持续时间减少至每个周期7天 (维奈托克400mg)。对比了SE1和SE2中的每种剂量修改策略对安全性和有效性的影响。按周期分析了治疗期出现的不良事件等级相对于基线的恶化。使用IWG 2006标准评价了响应。分析包括接受≥1剂研究药物的所有受试者。

[0130] 表4: SE2剂量修改指南

	阿扎胞苷	维奈托克
计划的剂量	75mg/m ² x 7天	400mg x 14天
第1次剂量减少	50mg/m ² x 7天	400mg x 14天
第2次剂量减少	36mg/m ² x 7天	400mg x 14天

第3次剂量减少	36mg/m ² x 7天	400mg x 7天
---------	--------------------------	------------

[0132] 在先前的治疗中断、下一个周期的延迟开始、与血液毒性相关的不良事件的出现、嗜中性粒细胞的显著减少或血小板的显著减少之后,可以指示治疗剂量减少。逐步进行阿扎胞苷剂量修改,随后在所有阿扎胞苷剂量修改步骤发生之后,在最后一步将维奈托克治疗从14天调整至7天。在治疗出现任何延迟或中断之后,维奈托克和阿扎胞苷于同一天恢复。

[0133] 因嗜中性白血球减少症、嗜中性粒细胞绝对计数 $<1.5 \times 10^9/L$ 或血小板减少症、血小板 $<75 \times 10^9/L$ 而开始一个治疗周期的受试者由于因潜在的嗜中性粒细胞绝对计数导致的异常血细胞生成而可能对血细胞减少症特别敏感。因此,这样的受试者通常不需要减少剂量来应对不复杂的最低血细胞减少症。但是,因嗜中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 和血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$ 而开始一个治疗周期并且具有完全减轻、部分减轻或骨髓完全减轻的先前响应的受试者可能需要减少剂量,如果随后的嗜中性粒细胞绝对计数最低点 $<0.500 \times 10^9/L$ 或血小板最低点 $<50 \times 10^9/L$ 、如果基线 $>100 \times 10^9/L$,或血小板 $<50\%$ 、如果基线 $\leq 100 \times 10^9/L$ 。

[0134] 结果

[0135] SE1和SE2的基线特征如表5所示。如表6所示,将在SE1中的22位受试者和在SE2中的21位受试者分别用7.5(1.0-8.9)个月和7.9(1.8-10.1)个月的中位(范围)随访进行对比。

[0136] 表5. SE1和SE2基线特征

n (%)	SE1 n=22	SE2 n=21
男性	15 (68)	13 (62)
年龄中值, 岁 [范围]	70 [55-79]	68 [59-87]
ECOG 表现评分		
0	7 (32)	11 (52)
1	13 (59)	9 (43)
2	2 (9)	1 (5)
骨髓母细胞		
≤ 5%	1 (4.5)	2 (9.5)
> 5%至≤10%	7 (32)	6 (29)
> 10%至≤20%	14 (64)	13 (62)
基线输血依赖性		
RBC 或血小板	13 (59)	10 (48)
RBC	13 (59)	9 (43)
血小板	3 (14)	2 (10)
IPSS 风险分类		
中等-2	17 (77)	15 (71)
高	5 (23)	6 (29)
IPSS-R 风险分类		
中等	5 (23)	3 (14)
高	5 (23)	7 (33)
非常高	12 (54)	11 (52)
基线血细胞减少症(等级≥3)		
嗜中性白血球减少症	14 (64)	14 (67)
血小板减少症	6 (27)	7 (33)
白细胞减少症	10 (46)	10 (48)
贫血	3 (14)	3 (14)

[0137] 表6:随访时间和剂量施用

	SE1 n=22	SE2 n=21
随访中值, 月(最小值, 最大值)	7.5 (1.0, 8.9)	7.9 (1.8, 10.1)
阿扎胞苷		
持续时间中值, 天	156	184
周期, 中位数(范围)	4 (1-17)	5 (1-11)
阿扎胞苷剂量减少的患者, n (%):		
0 减少	16 (73)	14 (67)
[0139] 1 减少	5 (23)	5 (24)
2 减少	0	2 (10)
>2 减少	1 (4.5)	0
至剂量修改的中位天数	125.5	115
维奈托克		
持续时间中值, 天	156	184
给药天数中值	56	70
维奈托克持续时间的减少的数目*	3 (14)	0
具有≥1 维奈托克剂量减少的患者, n (%)	10 (45)	10 (48)
至持续时间减少的中位天数	52	n/a

[0140] *由于血液学毒性而减少

[0141] 在>20%的受试者中的不良事件的总结如表7所示。在SE1和SE2中分别报告了≥3级血液学治疗期出现的不良事件的相似频率(大约%),包括贫血(14%和33%)、发热性嗜中性白血球减少症(46%和48%)、白细胞减少症(36%和19%)、嗜中性白血球减少症(55%和48%)和血小板减少症(32%和38%)。在SE 1中的感染(59%和38%)和白细胞减少症(36%和19%)比SE2更常见。

[0142] 表7:不良事件的总结

n (%)	SE1 n=22	SE2 n=21
任何不良事件		
感染	13 (59)	8 (38)
嗜中性白血球减少症	12 (55)	10 (48)
发热性嗜中性白血球减少症	10 (46)	10 (48)
血小板减少症	8 (36)	10 (48)
白细胞减少症	8 (36)	4 (19)
贫血	3 (14)	10 (48)
恶心	7 (32)	13 (62)
便秘	8 (36)	9 (43)
呕吐	8 (36)	11 (52)
腹泻	6 (27)	12 (57)
≥3级不良事件		
嗜中性白血球减少症	12 (55)	10 (48)
发热性嗜中性白血球减少症	10 (46)	10 (48)
感染	9 (41)	4 (19)
白细胞减少症	8 (36)	4 (19)
血小板减少症	7 (32)	8 (38)
贫血	3 (14)	7 (33)
严重不良事件^a		
发热性嗜中性白血球减少症	8 (36)	9 (43)
感染	8 (36)	3 (14)
胃肠道障碍	3 (13)	3 (14)

[0144] ^a包括死亡、危及生命、需要住院治疗或外科手术干预、持久的/显著的障碍。

[0145] ^bSE1:腹痛、憩室穿孔和胃食管回流病;SE2:恶心、胰腺炎、呕吐和胃肠道出血

[0146] 按周期分析治疗期出现的不良事件等级相对于基线的恶化。如在图3A-3F和图4A-4C中所示,在最初几个周期(诸如周期1和2)之后,不良事件进展保持较低。图3A-3F是血液学毒性,显示每个周期中具有超过基线的恶化的通用术语标准等级的患者的数目。图4A-4C是胃肠道毒性,显示每个周期中具有超过基线的恶化的通用术语标准等级的患者的数目。

[0147] 如表8所示,SE 1和SE2的响应率相同:在SE1和SE2中86%的受试者具有完全减轻(CR)或骨髓完全减轻(mCR)。对于具有mCR的受试者,在50%的SE 1受试者和46%的SE2受试者中发生血液学改善。

[0148] 表8:响应率

n (%)	SE1	SE2
	n=22	n=21
总响应率(CR+mCR+PR)	86.30%	85.7%
最佳响应		
完全减轻	7 (32)	5 (24)
骨髓完全减轻	12 (55)	13 (62)
+血液学改善	6 (50)	6 (46)
-血液学改善	6 (50)	7 (54)
部分减轻	0	0
稳定疾病	2 (9)	2 (10)
进行性疾病	0	0
不可评价	1 (5)	1 (5)
研究时间, 月数中值 [最小值, 最大值]	7.5 [1.0, 8.9]	7.9 [1.8, 10.1]

[0150] 周期延迟的总结如表9所示。周期延迟在SE1和SE2之间相当,但在早期周期中SE1的持续时间稍长。

[0151] 表9:周期延迟总结

	SE1		SE2	
	n (%)	天数中值(范围)	n (%)	天数中值(范围)
到每个周期结束之前 维奈托克给药延迟				
周期 2	14 (63)	7.5 (1-21)	13 (62)	8 (5-21)
周期 3	12 (55)	14 (3-28)	10 (48)	8.5 (1-48)
周期 4	8 (36)	17 (1-54)	6 (28)	9 (6-43)
周期 5	7 (32)	14 (3-28)	9 (43)	14 (1-97)
周期 6	7 (32)	7 (1-21)	5 (24)	14 (6-91)

[0153] 嗜中性粒细胞绝对计数和血小板计数的平均值分别显示在图1和图2中。每个研究周期日的嗜中,性粒细胞绝对计数和血小板计数的计数观察数目如表10所示。

[0154] 表10:每个研究周期日的计数观察数目

研究周期日	嗜中性粒细胞绝对计数观察		血小板计数观察	
	SE1	SE2	SE1	SE2
基线	22	21	19	19
C1D4	16	19	15	18
C1D7	11	13	9	12
C1D9	9	8	8	7
C1D15	20	20	20	17
[0155] C1D22	20	18	19	16
C2D1	8	12	8	12
C2D4	5	6	5	6
C2D7	9	12	9	11
C2D9	7	6	7	6
C2D15	17	17	17	16
C2D22	19	16	20	17
C3D1	15	14	15	13
C3D4	3	3	3	3
C3D7	9	10	8	10
C3D9	4	4	4	4
C3D15	13	16	12	16
C3D22	11	13	11	12
C4D1	15	11	15	12
C4D7	11	5	10	5
C4D9	3	5	3	5
[0156] C4D22	13	11	13	12
C5D1	8	5	8	6
C5D7	6	6	6	6
C5D9	2	2	2	2
C5D22	13	12	13	12
C6D1	4	8	4	7
C6D7	7	5	7	5
C6D9	0	2	0	2
C6D22	10	9	10	9

[0157] 在SE1和SE2中的86%的患者完全减轻或骨髓完全减轻。

[0158] 应当理解,前述详细描述和附随实施例仅仅是示例性的,且不应用作对本发明的

范围的限制,所述范围仅由所附权利要求和它们的等同方案限定。本领域技术人员会明白对公开的实施方案的不同变化和修改。在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以做出这样的变化和修改,包括与本发明的使用方法相关的那些。出于所有的目的,本文引述的所有出版物、专利和专利申请特此通过引用而整体并入。

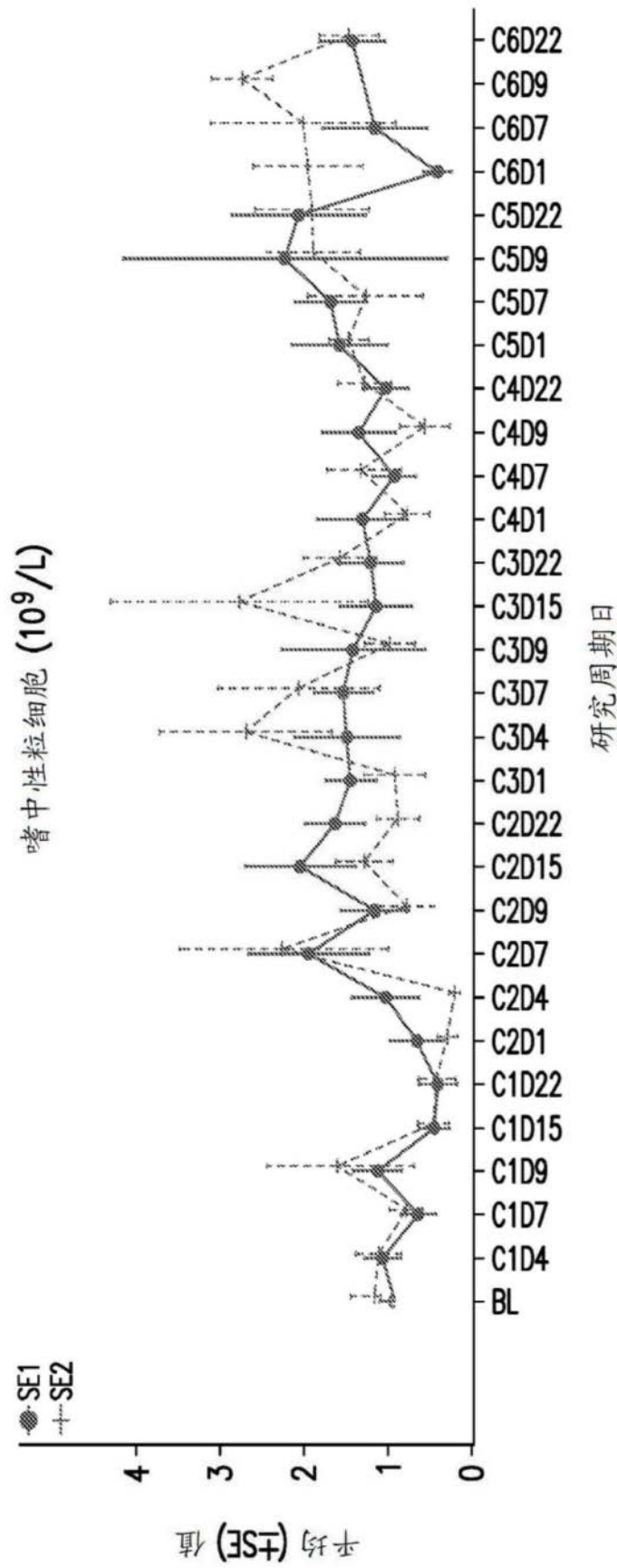


图1

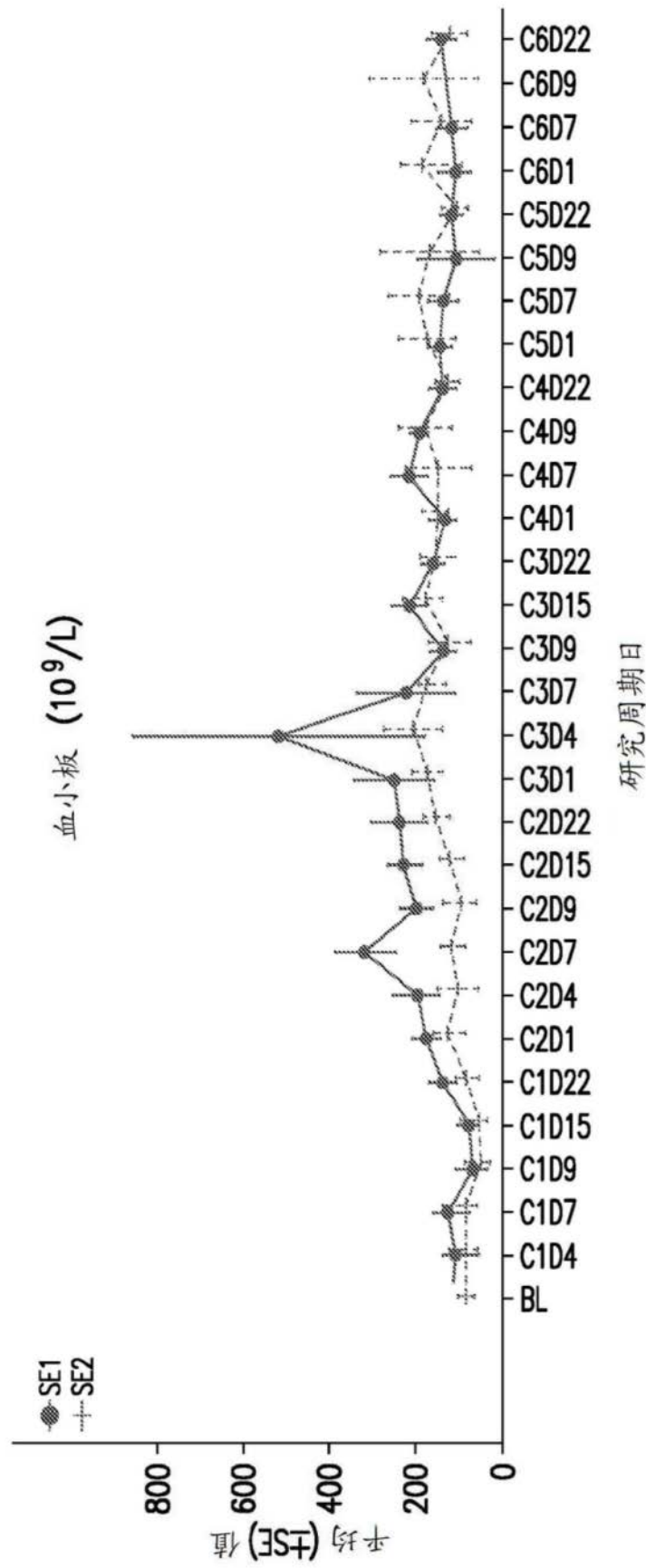


图2

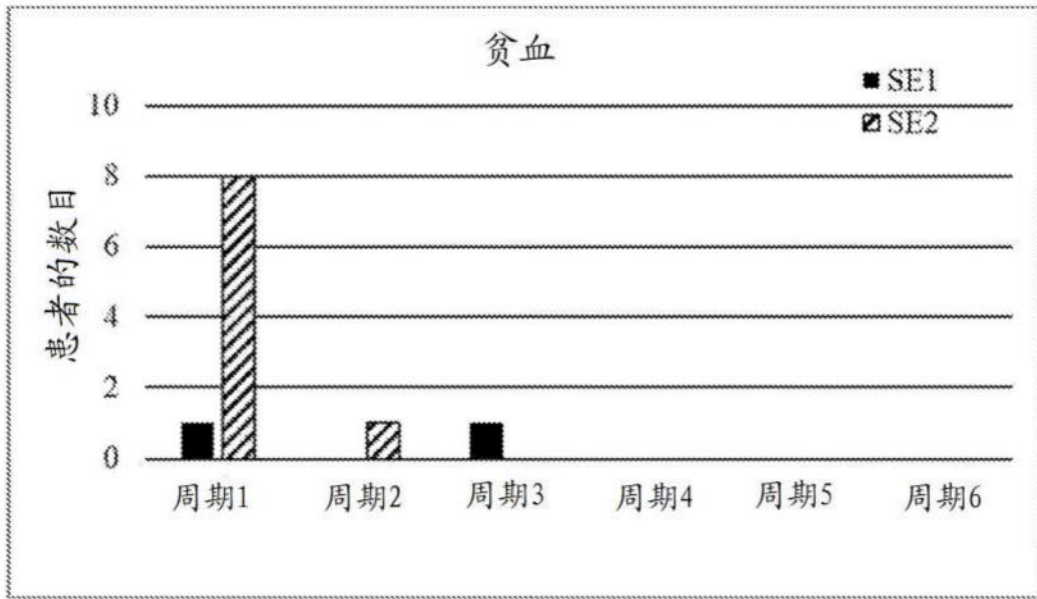


图3A

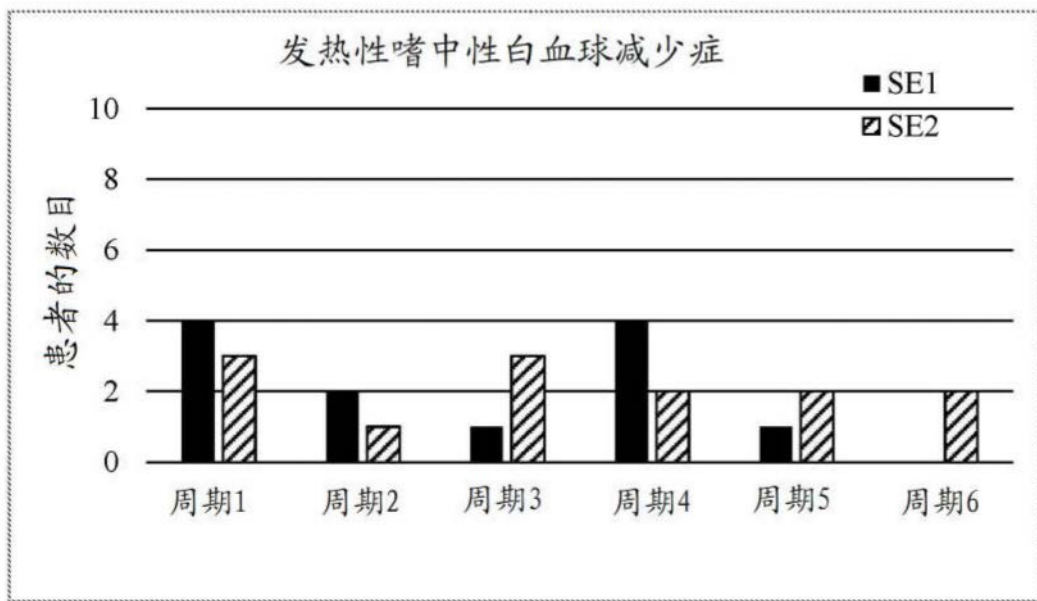


图3B

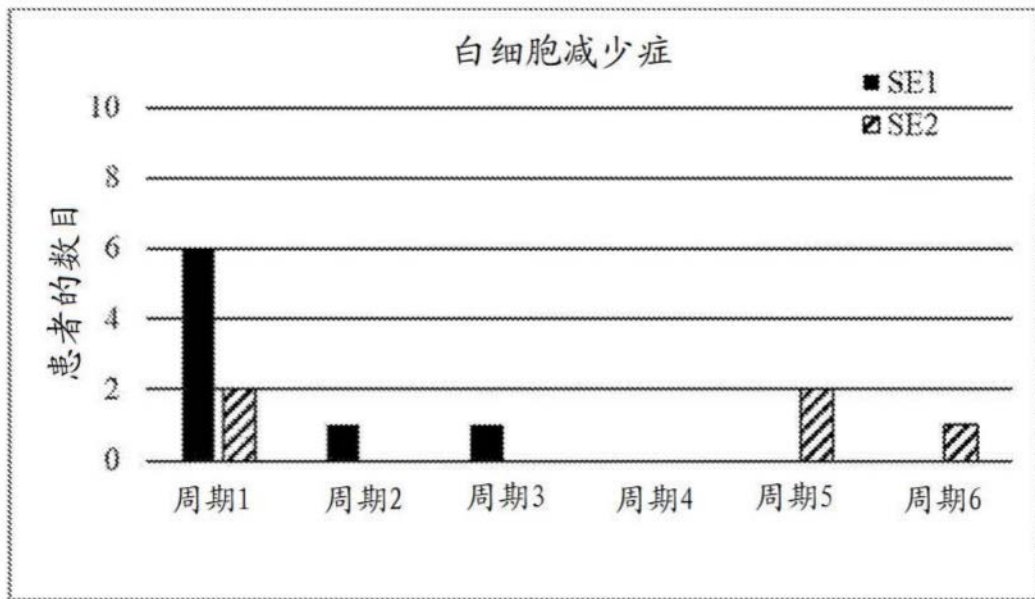


图3C

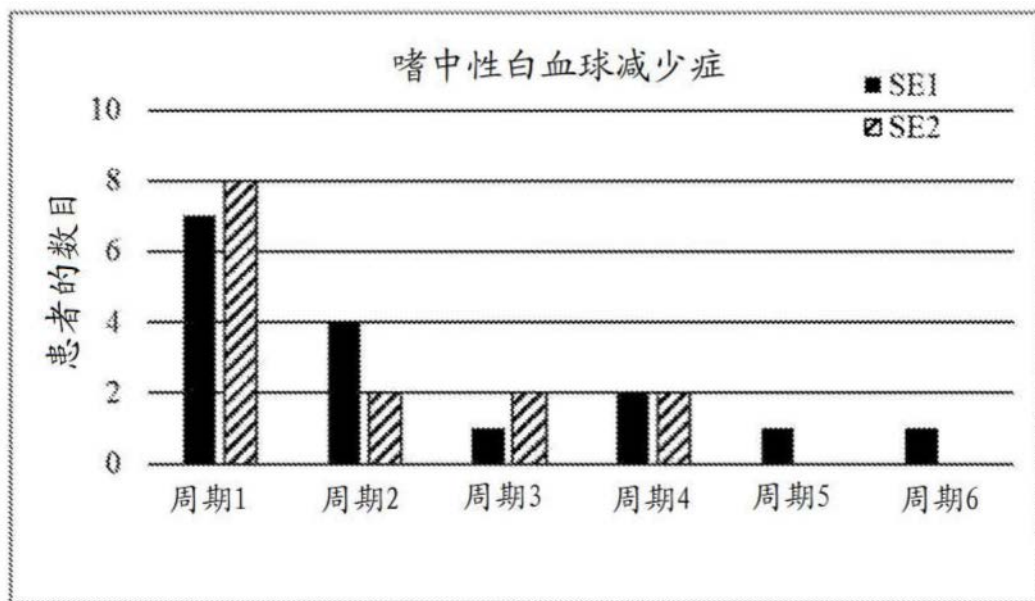


图3D

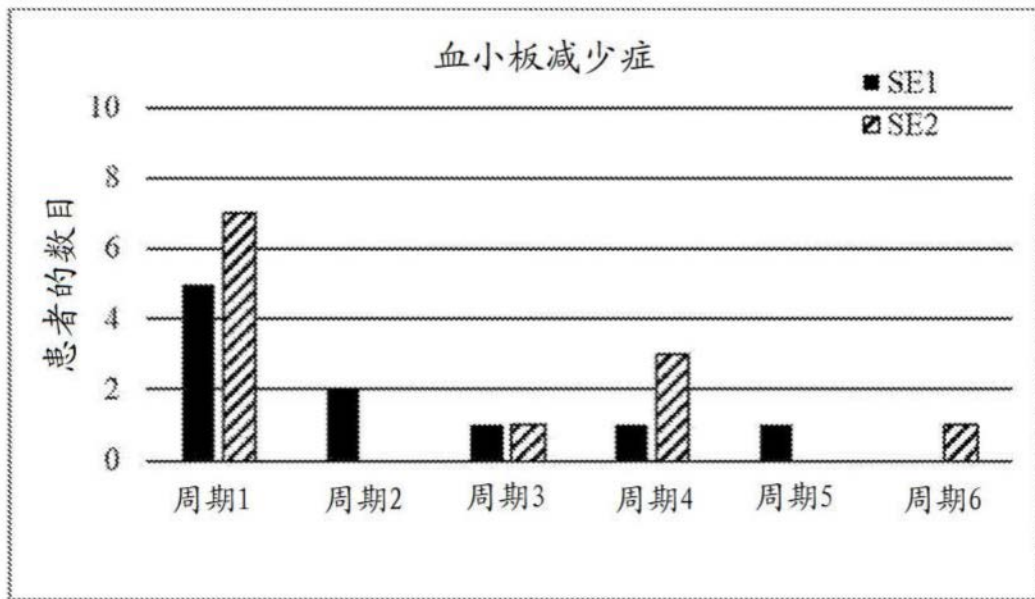


图3E

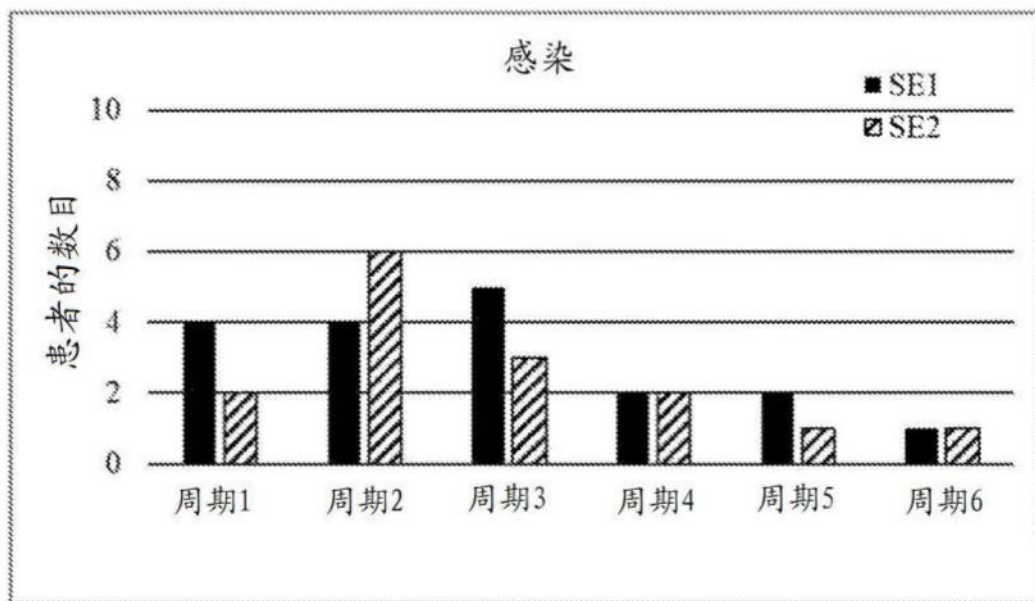


图3F

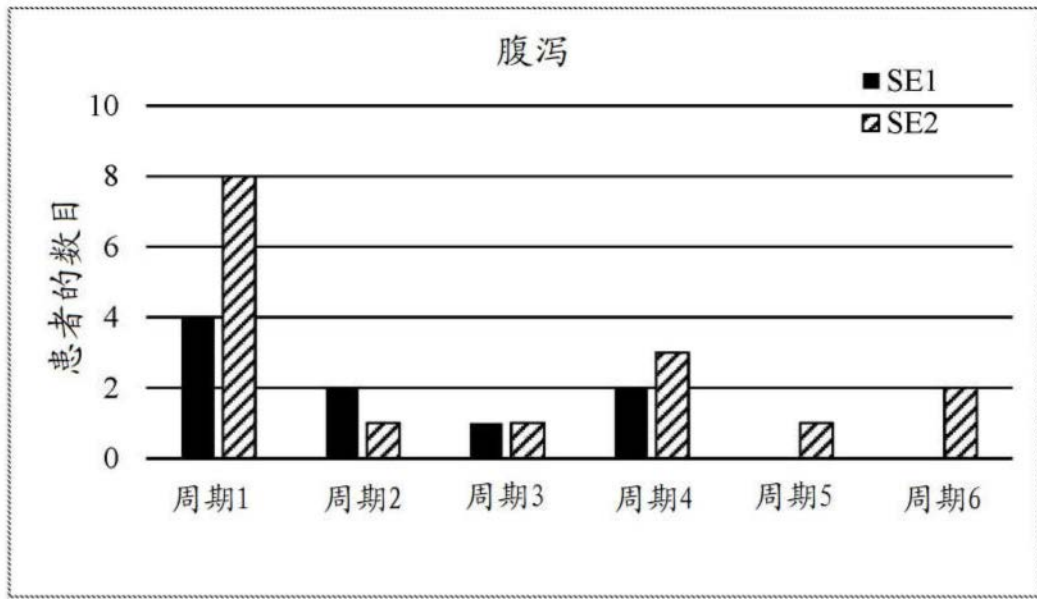


图4A

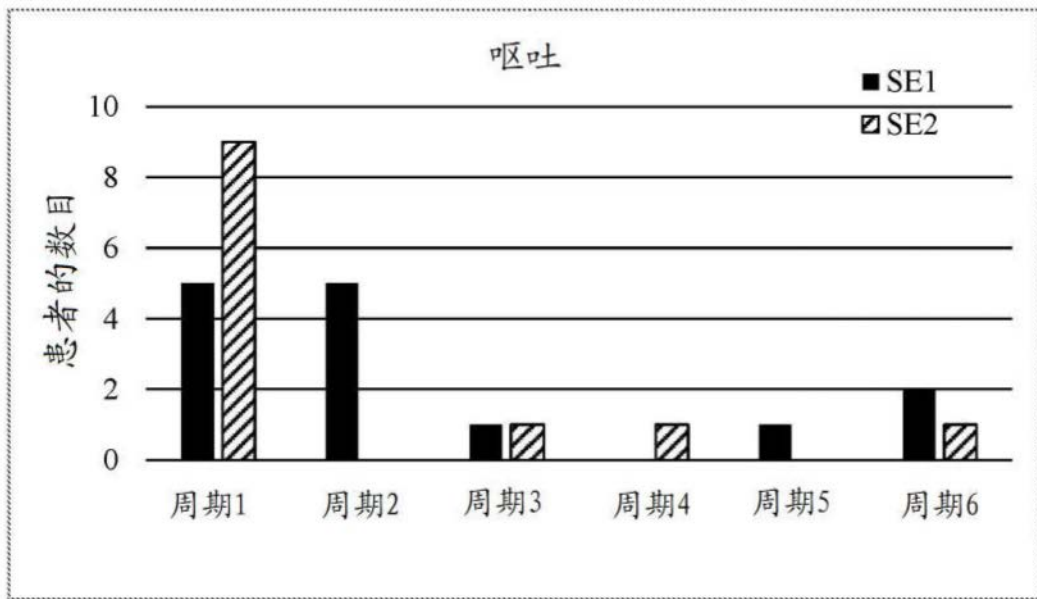


图4B

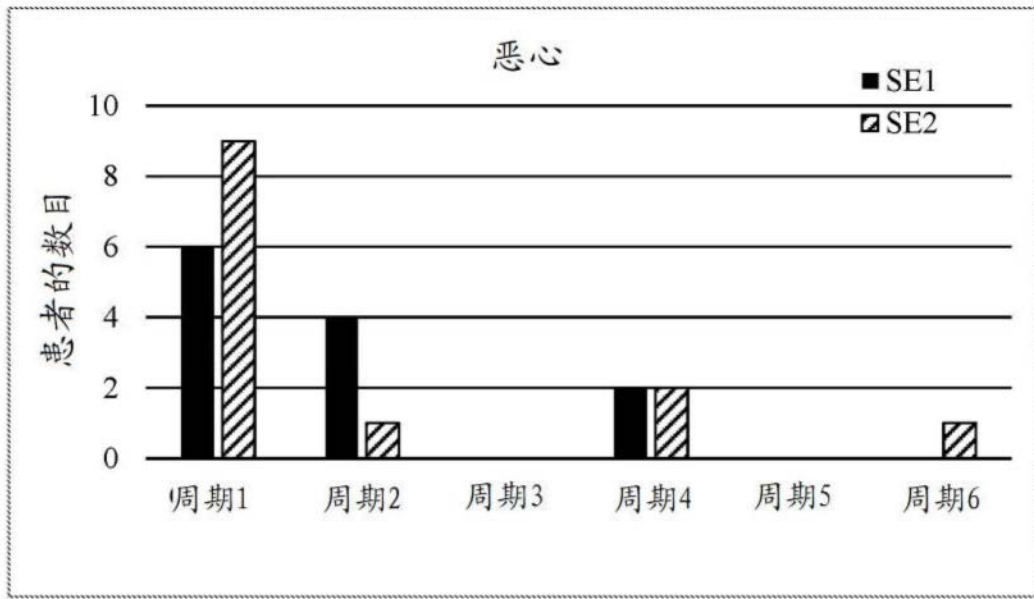


图4C