



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I879717 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：107126009

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 27 日

(51)Int. Cl. : A61K45/06 (2006.01)

A61K31/7125(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/07/28 美國

62/538,315

2017/12/06 美國

62/595,329

2018/06/15 美國

62/685,542

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

美國

(72)發明人：里佐 亞歷山德拉 RIZO, ALEKSANDRA (NL)；布索拉里 杰奎琳 BUSSOLARI,

JACQUELINE CIRILLO (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：6 共 57 頁

(54)名稱

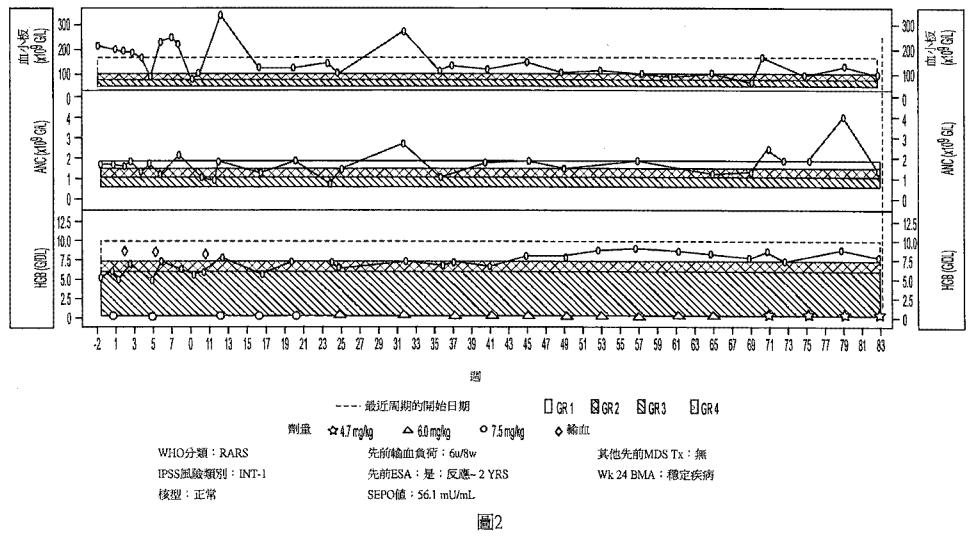
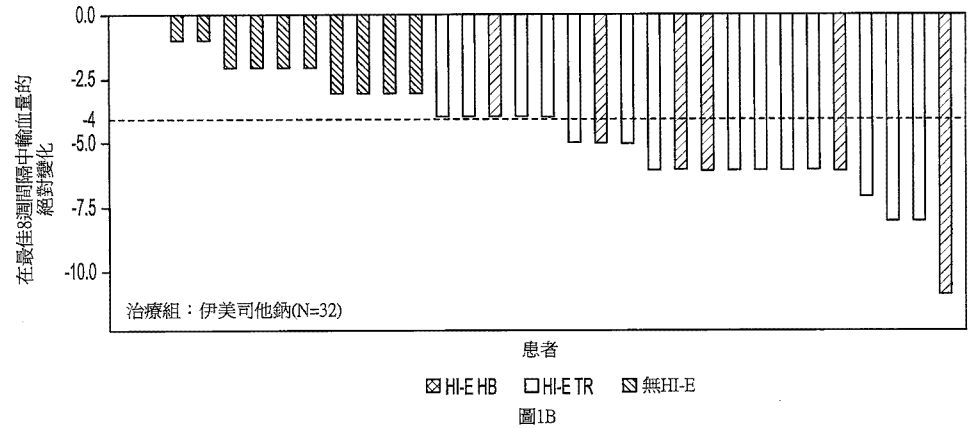
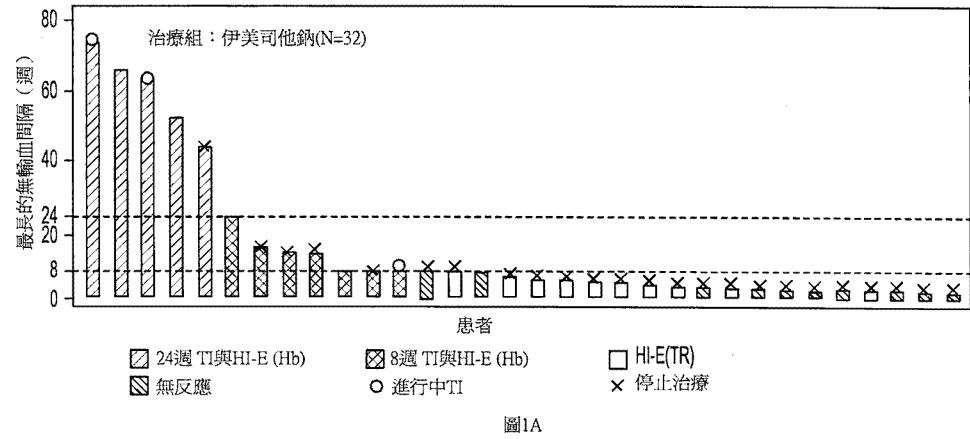
治療骨髓增生不良症候群之方法

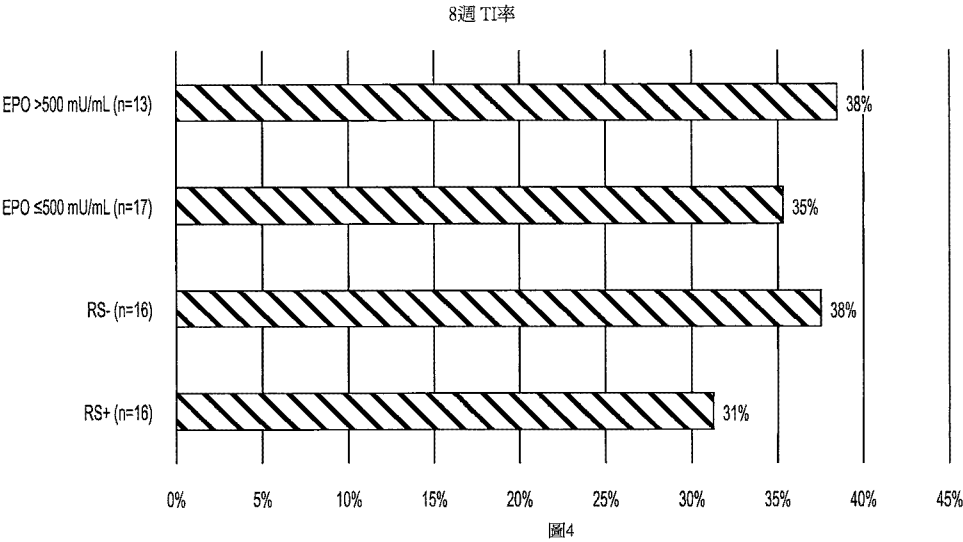
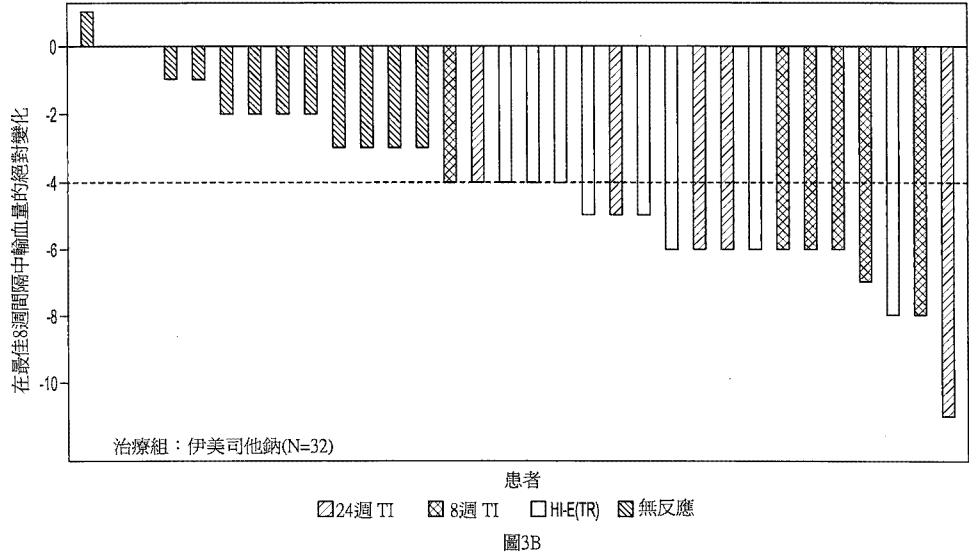
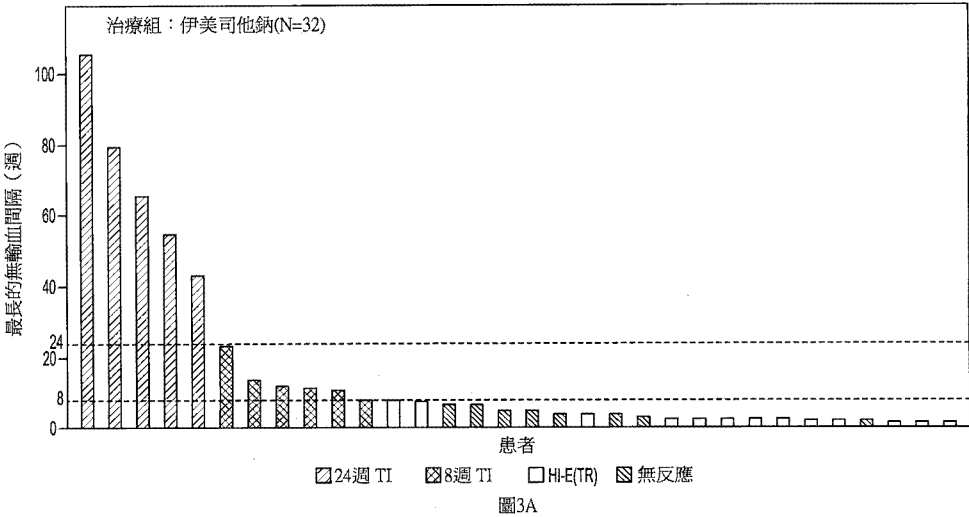
(57)摘要

本揭露提供治療個體中之骨髓增生不良症候群(MDS)之方法，該個體係未接受過選自去甲基化劑(HMA)及來那度胺、或兩者的藥劑治療。該方法包括向該個體投予有效量的端粒酶抑制劑，諸如例如伊美司他或伊美司他鈉。在一些情況下，所治療的個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 且/或對紅血球生成刺激劑(ESA)具有 MDS 復發性/難治性。

This disclosure provides methods of treating a myelodysplastic syndrome (MDS) in a subject that is naive to treatment with an agent selected from a hypomethylating agent (HMA) and lenalidomide, or both. The method includes administering to the subject an effective amount of a telomerase inhibitor, such as e.g. imetelstat or imetelstat sodium. In some cases, the subject treated is classified as low or intermediate-1 IPSS risk MDS and/or have MDS relapsed/refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA).

指定代表圖：





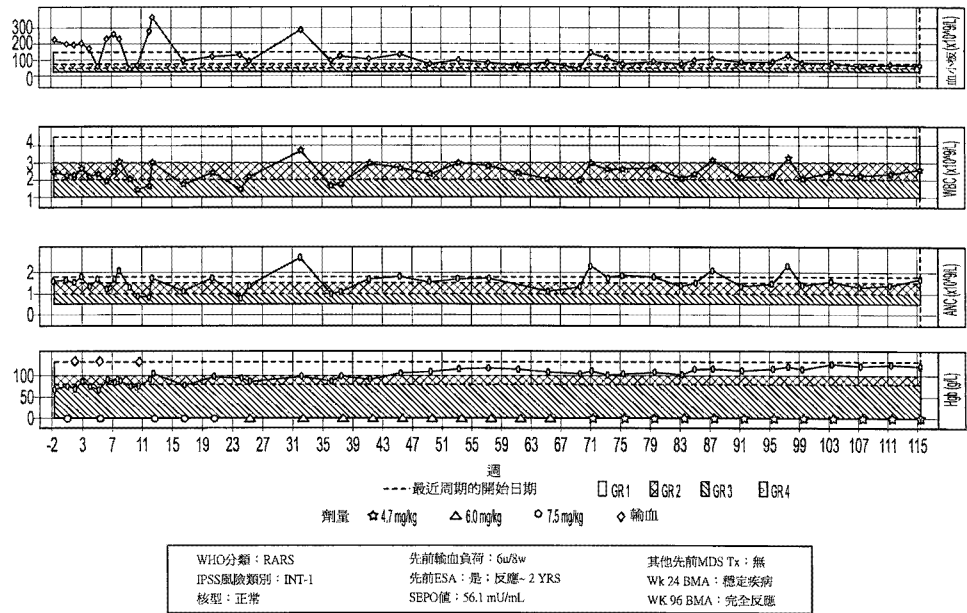


圖5

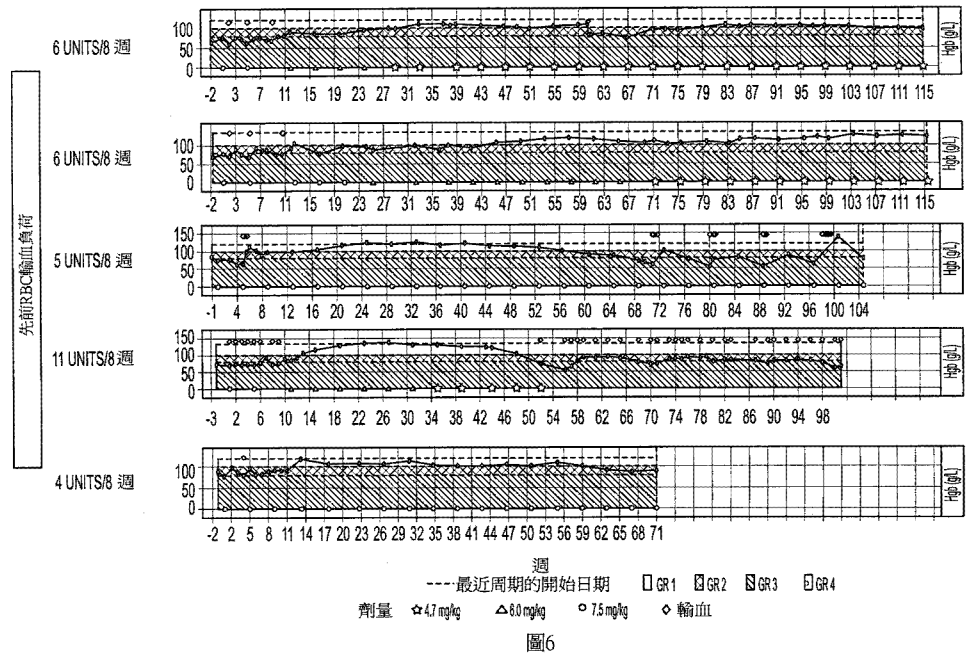


圖6

發明摘要

【發明名稱】

治療骨髓增生不良症候群之方法

METHODS OF TREATING MYELODYSPLASTIC SYNDROME

【中文】

本揭露提供治療個體中之骨髓增生不良症候群(MDS)之方法，該個體係未接受過選自去甲基化劑(HMA)及來那度胺、或兩者的藥劑治療。該方法包括向該個體投予有效量的端粒酶抑制劑，諸如例如伊美司他或伊美司他鈉。在一些情況下，所治療的個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 且/或對紅血球生成刺激劑(ESA)具有 MDS 復發性/難治性。

【英文】

This disclosure provides methods of treating a myelodysplastic syndrome (MDS) in a subject that is naive to treatment with an agent selected from a hypomethylating agent (HMA) and lenalidomide, or both. The method includes administering to the subject an effective amount of a telomerase inhibitor, such as e.g. imetelstat or imetelstat sodium. In some cases, the subject treated is classified as low or intermediate-1 IPSS risk MDS and/or have MDS relapsed/refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA).

【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖 1A 至圖 6

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

治療骨髓增生不良症候群之方法

METHODS OF TREATING MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME

【相關申請案之交互參照】

【0001】 本申請案主張 2017 年 7 月 28 日提出申請之美國臨時申請案第 62/538,315 號、2017 年 12 月 6 日提出申請之美國臨時申請案第 62/595,329 號、及 2018 年 6 月 15 日提出申請之美國臨時申請案第 62/685,542 號之優先權；上述各案之全部內容以引用方式併入本文中。

【技術領域】

【0002】 本申請案關於使用端粒酶抑制劑來治療未接受過去甲基化劑(hypomethylating agent)、來那度胺(Icnalidomide)、或兩者的治療的患者中之骨髓增生不良症候群（諸如 IPSS 低及中度-1 風險非 del(5q) MDS）。

【先前技術】

A. 骨髓增生不良症候群

【0003】 骨髓增生不良症候群(myelodysplastic syndrome, MDS)係一組症狀，其包括血液和骨髓的癌症。彼等也包括疾病，諸如難治性貧血(refractory anemia)、難治性貧血伴胚細胞增多(refractory anemia with excess blasts)、難治性血球減少伴多系發育不良(refractory cytopenia with multilineage dysplasia)、難治性血球減少伴單系發育不良(refractory cytopenia with unilineage dysplasia)、以及慢性骨髓單核球性白血病(chronic myelomonocytic leukemia)。MDS 係血液醫療病況的集合，其涉及骨髓類血球(myeloid class of blood cell)的無效生產。在 MDS 中，未成熟的血液幹細胞（胚細胞）不會變成健康的紅血球、白血球、或血小板。胚細胞會死於骨髓中或在移動至血液後不久死去，從而留下較少的空間在骨髓中以供形成健康的白血球、紅血球、及/或血小板。

【0004】 MDS 主要影響老年人，並且其特徵在於貧血及其他血球減少以及白血球轉化的高風險（Cheson 等人，*Blood* 2006；108:419-425）。在臨床實務中，當以其他方式難以解釋的貧血與其他血球減少、平均紅血

球容積增加、或紅血球分佈寬度增加相關聯時，即會懷疑其為 MDS。診斷包括骨髓檢查及細胞遺傳學研究。骨髓一般係過度增生的。診斷係基於在 10%或更多信息細胞中展現出類紅血球、顆粒性白血球、或巨核細胞發育不良 (Vardiman 等人, *Blood* 2009;114(5):937-951)。MDS 可能會隨着時間而進展。例如，患有 MDS 的患者經常出現嚴重貧血，並且需要頻繁的輸血。出血及感染的風險也分別由於低的或功能不良的血小板及嗜中性球而發生。在一些情況下，疾病會惡化，患者出現由漸進性骨髓衰竭所造成的血球減少 (低血液計數)。在其他情況下，疾病會轉變成急性骨髓性白血病(AML)。若骨髓之骨髓胚細胞的總體百分比超過特定臨界值 (世界衛生組織(WHO)為 20%而法國-美國-英國(FAB)亞型為 30%)，則據說已經發生向 AML 的轉變。對於紅血球生成刺激劑(ESA)具有復發性或難治性之具有較低風險 MDS 之患者而言，存在的治療選項有限。

【0005】 用於評估 MDS 的標準預後工具係國際預後評分系統 (International Prognostic Scoring System, IPSS)，其基於數個預後變數 (包括骨髓胚細胞、細胞遺傳學、及血球減少是否存在) 將患者分類為低、中度-1、中度-2、及高風險類別。對這些四個群組的存活期中位數已分別估計為 5.7、3.5、1.2、及 0.4 年。在這些群組中，25%的患者出現 AML 的中位數時間分別係 9.4、3.3、1.1、及 0.2 年 (Greenberg 等人, *Blood* 1997 ; 89(6):2079-2088)。患有低及中度-1 風險 MDS 的患者可被稱為具有「較低風險(lower-risk)」疾病，患有中度-2 和高風險 MDS 的患者可被稱為具有「較高風險(higher-risk)」疾病的患者。

【0006】 在西方國家中年齡≥70 歲的患者中，MDS 的發生率保守估計為每年每 100,000 人口大約在 30 至 40 個病例。由於人口老化，預計 MDS 的病例數將會逐步增加。儘管較低風險患者的白血病轉變率會降低，但大多數患者受貧血和貧血相關症狀的影響，其對患者報告結果(patient-reported outcome)具有深遠影響 (Almeida 等人, *Leukemia Res.* 2017 ; 52:50-57)。許多具有 MDS 的貧血患者最終出現對紅血球(「RBC」)輸血的依賴性；證據表明，由慢性 RBC 輸血所導致的鐵過載可能係該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)。根據 1992 至 2004 年之間在義大利的 WHO 準則，自 426 名診斷患有 MDS 的患者的回顧性數據分析顯示每月 2 個單位的輸血需求降低了患有 MDS 的患者的預期壽命大約 50% (Malcovati 等人，*Haematologica* 2006)。

B. 對 IPSS 低及中度-1 風險非 del(5q) MDS 的現行治療

【0007】 MDS 的治療策略係主要基於 IPSS 評分。在分類為 IPSS 中度-2 或高風險（較高風險 MDS）的患者中，若未治療則僅具有約 12 個月的中位數存活期，治療目標係緩和病程、避免向 AML 進展、以及延長存活期。在分類為 IPSS 低或中度-1 風險（較低風險 MDS）的患者中，存活期更長，但許多患者死於 MDS 之外的原因。這些患者的治療主要以改善血球減少及輸血的後果並改善生活品質為目標 (Ades 等人，*Lancet* 2014 ; 383(9936): 2239-2252)。

紅血球生成刺激劑

【0008】 對於患有較低風險非 del(5q) MDS 的患者，貧血的第一線治療經常涉及使用紅血球生成刺激劑(ESA)或其他造血生長因子。高劑量 ESA（例如，依伯汀 α (Epoetin alfa)）（在有或沒有顆粒性白血球群落刺激因子下）具有在 30%至 50%的範圍內的產出類紅血球反應率(response rate)且中位數持續期為 2 年(*id.*)。ESA 有反應之關鍵有利預後因素係低或不存在 RBC 輸血需求 (<2 個單位濃縮紅血球/月)及低血清紅血球生成素含量 (≤ 500 單位/L) (Hellstrom-Lindberg 等人，*Br J Haematol.* 2003 ; 120(6):1037-1046)。研究已經顯示，ESA 對進展到較高風險 MDS 及 AML 的風險上沒有影響，並且強烈地表明與單獨 RBC 輸血相比，彼等甚至可以改善較低風險 MDS 的存活期 (Garcia-Manero 等人，*J Clin Oncol.* 2011 ; 29(5):516-523)。在沒有伴隨進展到較高風險 MDS 或 AML 的情況下，對於對 ESA 具有原發性難治或在反應達成的 6 個月內復發的患者，觀察到具有相對高的 AML 轉化風險(23.1%)及短的存活期（中位數為 3 年），而對治療有反應且超過 6 個月才復發的患者則具有更有利的失敗後結果，

7 年時的 AML 風險為 9%且中位數總體存活期為 4.5 年 (Kelaidi 等人, *Leukemia* 2013 ; 27(6):1283-1290)。

【0009】 對於對 ESA 沒有反應性之患有低風險非 del(5q) MDS 的患者，在美國沒有批准的療法；並且在 ESA 失敗後的治療選項係有限的。大多數患有較低風險 MDS 的患者最終需要長期 RBC 輸血，其經常係伴隨鐵過載 (Ades 等人, *Lancet* 2014 ; Fenaux 等人, *Blood* 2013 ; 121:4280-4286 ; Steensma 等人, *Mayo Clinic Proc.* 2015)。對於患有 MDS 的患者之預期壽命已經顯示與 RBC 輸血負荷有負相關 (Malcovati 等人, *Haematologica* 2006)。儘管有頻繁的 RBC 輸血，患有慢性貧血的患者可能處於相關聯的發病(morbidities)風險 (例如，心衰竭、跌倒、疲勞)及較低的生活品質 (Crawford 等人, *Cancer* 2002 ; 95:888-895)。

去甲基化劑

【0010】 去甲基化劑(HMA) (例如，阿紮胞苷(azacitidine)及地西他濱(decitabine)) 已經獲准作為對所有法國-美國-英國(FAB)亞型的治療，其包括一些較低風險 MDS 的患者。雖然這些藥物減少了較高風險 MDS 患者中之輸血需求，但在 ESA 失敗後接受 HMA 的較低風險患者之長期結果的改善並不存在證據。在一個回顧性研究中，對 1,698 位患有非 del(5q)較低風險 MDS 的患者進行 ESA 治療，在 ESA 失敗之後接受 HMA 後續治療的患者(n=194)在 5 年的總體存活 (Park 等人, *J Clin Oncol*) 方面沒有經歷顯著的改善 (Park 等人, *J Clin Oncol.* 2017 ; 35(14):1591-1597)。根據其他報告，在 ESA 失敗之後係輸依賴型之患有較低風險 MDS 患者群體中，阿紮胞苷在大約 14%至 33%的患者中誘導 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)。以有限的效益及觀察到的毒性 (嗜中性白血球減少症、感染)觀點來說，不建議阿紮胞苷作為這些患者的治療 (Tobiasson 等人, *Blood Cancer J.* 2014)。

來那度胺

【0011】 在 10%至 15%患有 MDS 患者中觀察到 del(5q)染色體異常，並且此異常與有利的預後相關聯（Oliva 等人，*Ann Hematol.* 2013；92(1):25-32）。用來那度胺治療導致大約三分之二的此類患者不依賴輸血 (transfusion independence)（Ades 等人，*Lancet* 2014；Fenaux 等人，*Blood* 2013；121(21):4280-4286）。在第 3 期研究中，未達到 TI 的中位數持續期（中位數追蹤期，1.55 年）（Fenaux 等人，*Blood* 2011；118(14):3765-3776）。最經常報告骨髓抑制具有第 3 級或第 4 級毒性，並且在來那度胺療法(*id.*)的前幾週需要密切監測血液計數。

【0012】 也已有研究將來那度胺作為用於輸血依賴型非 del(5q) MDS 的治療，此 MDS 佔 MDS 族群的 85%至 90%。大多數這些個體對來那度胺沒有反應。血液學毒性（即，嗜中性球減少症、及血小板減少症）比患有 del(5q) MDS 的患者更溫和（Loiseau 等人，*Exp Hematol.* 2015；43(8):661-72）。與 HMA 類似，當用於治療低風險非 del(5q)患者時，在 ESA 失敗後用來那度胺治療沒有顯示出會顯著地改善總體存活期（Park 等人，*J Clin Oncol.* 2017）。

其他治療選項

【0013】 雖然免疫抑制療法係用於某些較低風險非 del(5q)患者的治療選項，但觀察到在無轉變存活期(transformation-free survival)上沒有顯著的影響；並且據報導會有不良事件，包括血液學毒性及相關的嚴重不良事件，諸如出血及感染（Almeida 等人，*Leukemia Res.* 2017）。異體幹細胞移植(allogeneic stem cell transplantation)一般保留給醫療上適合的較高風險 MDS 患者，但若替代的醫療性選項無效(*id.*)，則可將其視為受選較低風險患者的選項，諸如年齡<60 至 70 歲具有 IPSS 中度-1 風險 MDS、不良風險細胞遺傳學、或持久的胚細胞增加的患者。

【0014】 患有較低風險非 del(5q)MDS 患者目前只能取得有限的治療選項，一旦使用 ESA 的第一線治療失敗，患者就會成為依賴 RBC 輸血。用 HMA 或來那度胺治療在此患者群-體中的功效有限，並且未顯示出對總體存活期具有顯著影響。免疫療法和異體幹細胞移植係保留用於患有特定疾病和具有特定患者特徵的小型受選亞群患者。對於患有對 ESA 療法具有

復發性或難治性的低風險非 del(5q) MDS 的患者，需要一種會延遲或避免輸血依賴性和相關風險的治療選項。

【發明內容】

【0015】 本發明提供使用端粒酶抑制劑（諸如例如伊美司他(imetelstat)）治療個體中之骨髓增生不良症候群(MDS)，該個體係未接受過去甲基化劑(HMA)或來那度胺的治療。因此，提供了治療個體中之 MDS 的方法，該個體未接受過 HMA、來那度胺、或兩者的治療。該標的方法包括向該個體投予有效量的端粒酶抑制劑。在一些情況下，將個體分類為具有低或中度-1 IPSS 風險 MDS 及/或對紅血球生成刺激劑(ESA)具有復發性/難治性之 MDS。在一些情況下，該端粒酶抑制劑係伊美司他鈉(imetelstat sodium)。

【0016】 本發明的一個實施例係一種治療骨髓增生不良症候群(MDS)的方法，其包含向有治療需要的個體投予有效量的端粒酶抑制劑，其中該個體係未接受過選自去甲基化劑(HMA)、來那度胺、及其組合的藥劑治療。本發明的另一個實施例係一種治療 MDS 的方法，其包含向有治療需要的個體投予有效量的端粒酶抑制劑，其中該個體係未接受過選自去甲基化劑(HMA)及來那度胺的藥劑治療。在某些實施例中，該 MDS 係復發性或難治性 MDS。在一個實施例中，該 MDS 對紅血球生成刺激劑(ESA)具有 MDS 復發性/難治性。

【0017】 該個體可係輸血依賴型的。在一個實施例中，該輸血依賴型個體在投予該端粒酶抑制劑之前的 8 週期間具有約四個單位或更多的輸血需求。

【0018】 該個體也可係非 del5q 人類患者。該個體還可以，或替代地，分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 個體。在某些實施例中，該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 個體且係非 del5q 的。在本發明的一些實施例中，該 MDS 係復發性或難治性 MDS 並且該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 個體。

【0019】 在某些實施例中，該個體係未接受過來那度胺的治療。在其他實施例中，該個體係未接受過 HMA 的治療。該 HMA 可以係地西他濱、阿紮胞苷、或兩者。因此，在一個實施例中，該個體係未接受過地西

他濱的治療。在另一實施例中，該個體係未接受過阿紮胞苷（亦稱為 5-氮雜胞苷(5-azacytidine)或氮雜胞苷(azacytidine)）的治療。

【0020】 本發明的另一個實施例係一種端粒酶抑制劑（諸如例如，伊美司他），其用於治療個體中之骨髓增生不良症候群(MDS)，該個體係未接受過選自去甲基化劑(HMA)、來那度胺、及其組合的藥劑治療。可替代地，該個體係未接受過選自去甲基化劑(HMA)及來那度胺的藥劑治療。在一個實施例中，該個體係未接受過來那度胺的治療。在另一個實施例中，該 HMA 係選自地西他濱及阿紮胞苷，且該個體係未接受過地西他濱或阿紮胞苷的治療。該個體也可係未接受過地西他濱或阿紮胞苷二者的治療。該 MDS 可以係復發性或難治性 MDS，其包括對紅血球生成刺激劑(ESA)具有復發性/難治性之 MDS。在某些實施例中，個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 個體。該個體也可以係輸血依賴型、非 del5q 人類患者、或二者。在替代實施例中，個體係輸血依賴型之個體且在投予該端粒酶抑制劑之前的 8 週期間具有約 4 個單位或更多的輸血需求。在其他實施例中，該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 個體且係非 del5q 的。替代地，該 MDS 係復發性或難治性 MDS 且該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 個體。

【0021】 本發明之又另一個實施例係端粒酶抑制劑（諸如例如伊美司他）用以治療個體中之骨髓增生不良症候群(MDS)之用途，該個體係未接受過選自去甲基化劑(HMA)、來那度胺、及其組合的藥劑治療。此類用途也包括，該端粒酶抑制劑在製造藥劑之用途，該藥劑用於治療個體中之骨髓增生不良症候群(MDS)，該個體係未接受過選自去甲基化劑(HMA)、來那度胺、及其組合的藥劑治療。本發明之又一替代實施例係端粒酶抑制劑（諸如例如伊美司他）用以治療非 del5q 人類患者中之骨髓增生不良症候群(MDS)之用途。此類用途也包括，該端粒酶抑制劑在製造藥劑之用途，該藥劑用於治療非 del5q 人類患者中之骨髓增生不良症候群(MDS)。在該等用途之某些實施例中，該個體係未接受過選自去甲基化劑(HMA)及來那度胺的藥劑治療。該 HMA 可係選自地西他濱及阿紮胞苷。該個體可以係未接受過：(a)來那度胺；(b)地西他濱或阿紮胞苷；(c)地西他濱及阿紮胞苷；(d)來那度胺及地西他濱或阿紮胞苷、或兩者的治療。該 MDS 可以

係復發性或難治性 MDS，其包括對紅血球生成刺激劑(ESA)具有復發性/難治性之 MDS。在某些實施例中，該個體可分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 個體並且也可以係輸血依賴型、非 del5q 人類患者、或二者。在其他實施例中，該個體係輸血依賴型個體且在投予該端粒酶抑制劑之前的 8 週期間具有約 4 個單位或更多的輸血需求。在額外實施例中，該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 個體且係非 del5q 的。替代地，該 MDS 係復發性或難治性 MDS 且該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 個體。

【0022】 該端粒酶抑制劑可以係伊美司他或伊美司他鈉。在其他實施例中，該端粒酶抑制劑係伊美司他以及其互變異構物及其醫藥上可接受的鹽。在某些實施例中，將伊美司他以 1、2、3、4、5、6、7、8 或多於 8 個劑量週期投予，每個劑量週期包含：每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他；每週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他維持四週；每三週一次靜脈內投予約 2.5-10 mg/kg 的伊美司他，或每四週一次靜脈內投予約 0.5-9.4 mg/kg 的伊美司他。在一個實施例中，每個劑量週期包括每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他、替代地約 7.5 mg/kg。

【0023】 在該端粒酶抑制劑用於治療 MDS 的一個實施例中，該端粒酶抑制劑係伊美司他。同樣地，在該端粒酶抑制劑之用途的一個實施例中，該端粒酶抑制劑係伊美司他。在任一實施例中，該用途可包括投予 1、2、3、4、5、6、7、8 或多於 8 個劑量週期。在此實施例中，該劑量週期可包含：每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他；每週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他維持四週；每三週一次靜脈內投予約 2.5-10 mg/kg 的伊美司他；或每四週一次靜脈內投予約 0.5-9.4 mg/kg 的伊美司他。因此，在一個實施例中，每個劑量週期包含每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他。在另一個實施例中，每個劑量週期包括每四週一次靜脈內投予約 7.5 mg/kg 的伊美司他。

【圖式簡單說明】

【0024】 在結合附圖閱讀時可更深入理解前述發明內容以及下文之本發明之詳細描述。為了說明本發明之目的，該等圖式顯示本發明的實施例。然而，應理解的是，本發明並不受限於所示的確切配置、實例、及手段。

如本文在實驗部分中所述，圖 1A 及圖 1B 顯示在紅血球(RBC)輸血依賴型(TD)患者的伊美司他鈉研究中，最長無輸血間隔（圖 1A）及在最佳 8 週間隔（圖 1B）中輸血量的絕對變化瀑布圖。HI-E =類紅血球血液學改善係基於 Hb 上升高於治療前水準至少 1.5 g/dL 維持至少 8 週，或與之前 RBC 輸血負荷相較，減少至少 4 個單位的 RBC 輸血/8 週（根據 IWG 2006 調整的準則）；HI-E Hb =HI-E 並且在 8 週內血紅素持續上升至少 1.5 g/dL；TI =不依賴輸血；TR =在 8 週內輸血減少至少 4 個單位。

圖 2 顯示了例示性 24 週輸血非依賴型(TI)反應者的血液學及伊美司他鈉投予時間線。

如本文在實驗部分中所述，圖 3A 及圖 3B 顯示在紅血球(RBC)輸血依賴型(TD)患者的伊美司他鈉的研究中，最長無輸血間隔（圖 3A）及在最佳 8 週間隔（圖 3B）中輸血量的絕對變化瀑布圖。HI-E =類紅血球血液學改善係基於 Hb 上升高於治療前水準至少 1.5 g/dL 維持至少 8 週，或與之前 RBC 輸血負荷相較，減少至少 4 個單位的 RBC 輸血/8 週（根據 IWG 2006 調整的準則）；TI =不依賴輸血；TR =在 8 週內輸血減少至少 4 個單位。

圖 4 顯示 EPO 和 RS 亞群中的療效結果。

圖 5 顯示了例示性 24 週不依賴輸血(TI)反應者的血液學及伊美司他鈉長達 115 週之投予時間線。

圖 6 顯示在具有持久 TI 之患者中的血紅素及伊美司他鈉的給藥。

【實施方式】

【0025】 本申請案提供藉由投予有效量的端粒酶抑制劑（諸如伊美司他）來治療個體中之骨髓增生不良症候群(MDS)的方法，該個體係未接受過去甲基化劑(HMA)、來那度胺、或二者的治療。在一些情況下，該個體分類為具有：低 IPSS 風險 MDS、中度-1 IPSS 風險 MDS、對紅血球生成刺激劑(ESA)具有復發性之 MDS、對 MS 具有難治性之 MDS、或其組合。該個體也可係非 del5q 的。為了使揭露明確，並且不造成限制，本發明之實施方式分成描述或說明本發明之某些特徵、實施例、或應用之分節。

A. 定義

【0026】 如本文中所使用，用語「約(about)」在指稱一可測量的值（例如數量、持續時間及類似者）時，意欲涵蓋在指定值之 $\pm 20\%$ 與 $\pm 0.1\%$ 之間、較佳為 $\pm 20\%$ 或 $\pm 10\%$ 、更佳為 $\pm 5\%$ 、甚至更佳為 $\pm 1\%$ 、且仍更佳為 $\pm 0.1\%$ 的變異，若此類變異為適合執行所揭露之方法者。

【0027】 用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」意指可接受向患者諸如哺乳類投予之鹽（具相對離子之鹽，其對給出的劑量療程具有可接受之哺乳類安全性）。此類鹽可衍生自醫藥上可接受之無機或有機鹼以及自醫藥上可接受之無機或有機酸。「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指化合物的醫藥上可接受之鹽，其鹽係衍生自所屬技術領域中熟知的各種有機及無機相對離子，並且包括（僅以舉例的方式）鈉及類似者；而當分子含有鹼性官能性時，則為有機或無機酸的鹽，諸如氫氯酸鹽及類似者。感興趣之醫藥上可接受之鹽包括但不限於：鋁鹽、銨鹽、精胺酸鹽、鋇鹽、苳星(benzathine)鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、乙二胺鹽、離胺酸鹽、鋰鹽、鎂鹽、葡甲胺(meglumine)鹽、普魯卡因(procaine)鹽、鉀鹽、鈉鹽、緩血酸胺(tromethamine)鹽、N-甲基還原葡萄糖胺(N-methylglucamine)鹽、N,N'-二苳基乙二胺鹽、氯普羅卡因(chloroprocaine)鹽、二乙醇胺、乙醇胺鹽、哌吡(piperazine)鹽、鋅鹽、二異丙胺鹽、二異丙基乙胺鹽、三乙胺鹽、及三乙醇胺鹽。

【0028】 用語「其（一或多個）鹽(salt(s) thereof)」意指當酸的質子經陽離子取代時所形成的化合物，該陽離子諸如金屬陽離子或有機陽離子及類似者。較佳地，該鹽係醫藥上可接受之鹽。舉例說明，本發明化合物之鹽包括該化合物由無機或有機酸所質子化而形成陽離子者，並且以該無機或有機酸的共軛鹼作為該鹽的陰離子組分。感興趣之鹽包括但不限於：鋁鹽、銨鹽、精胺酸鹽、鋇鹽、苳星(benzathine)鹽、鈣鹽、銻鹽、膽鹼鹽、乙二胺鹽、鋰鹽、鎂鹽、葡甲胺(meglumine)鹽、普魯卡因(procaine)鹽、N-甲基還原葡萄糖胺(N-methylglucamine)鹽、哌吡(piperazine)鹽、鉀鹽、鈉鹽、緩血酸胺(tromethamine)鹽、鋅鹽、N,N'-二苳基乙二胺鹽、氯普羅卡因(chloroprocaine)鹽、二乙醇胺鹽、乙醇胺鹽、哌吡(piperazine)鹽、二異丙胺鹽、二異丙基乙胺鹽、三乙胺鹽、及三乙醇胺鹽。應理解的

是，對於在本文所述之任何寡核苷酸(oligonucleotide)的結構而言，其包括核苷間鍵聯的主鏈(backbone of internucleoside linkages)，此類寡核苷酸也可包括任何方便的鹽形式。在一些實施例中，為簡明起見，所描繪的是核苷間鍵聯的酸性形式。在一些情況下，該標的化合物的鹽係單價陽離子鹽。在某些情況下，該標的化合物係二價陽離子鹽。在一些情況下，該標的化合物的鹽係三價陽離子鹽。「溶劑合物(solvate)」係指藉由溶劑分子與溶質分子或離子的組合所形成的錯合物。溶劑可以係有機化合物、無機化合物、或兩者的混合物。溶劑的一些實例包括但不限於甲醇、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二甲基亞碲、及水。當溶劑係水時，所形成的溶劑合物係水合物。

【0029】 「立體異構物(stereoisomer)」係指在空間中具有相同原子連接性但不同原子排列的化合物。立體異構物包括例如順反異構物、E 及 Z 異構物、鏡像異構物及非鏡像異構物。至於本文中所揭示之含有一或多個取代基的任何基團，應當理解的是，即此類基團不包含任何在空間上不實際且/或在合成上不可行的取代或取代模式。所有立體異構物係意欲包括在本揭露之範圍內。

【0030】 所屬技術領域中具有通常知識者將認可本文中所述之基團的其他互變異構排列係可能的。應理解的是，標的化合物的所有互變異構形式係均由描述化合物基團的一種可能互變異構排列之結構所涵蓋，即使未具體指明。

【0031】 其係意欲包括標的化合物的立體異構物的互變異構物的醫藥上可接受之鹽的溶劑合物。這些係意欲包括在本揭露之範圍內。

【0032】 在更詳細地描述某些實施例之前，應當理解的是，本發明係不限於所述的某些實施例，因此當然可以改變。亦應當理解的是，本文中使用的用語僅用於描述某些實施例的目的，並且不意欲造成限制，因為本發明的範圍將僅由隨附之申請專利範圍所限制。

【0033】 在提供一範圍值的情況下，應了解到在該範圍的上限與下限之間的各中間值（至下限單位的十分之一，除非上下文另有明確規定），以及任何其它在所述範圍內的所述值或中間值，均被涵蓋於本發明之內。這些較小範圍的上限和下限可獨立地被包括在該等較小範圍內，且

亦被涵蓋在本發明內，受到所述範圍中任何具體排除的限制。在所述範圍包括一個或兩個限制的情況下，排除這些限制中的一個或兩個的範圍亦被包括在本發明中。

【0034】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學用語具有與此發明所屬之技術領域中具有通常知識者所共同理解的相同含義。雖然任何類似或等效於本文中所述者之方法或材料也可在用於本發明之實務或測試中，但現在所描述的是代表性的例示性方法及材料。

【0035】 本說明書中引用的所有出版物及專利係藉由引用併入本文中，彷彿各單獨的出版物或專利被具體和單獨地指明藉由引用併入並且藉由引用併入本文中以揭露和描述與引用的出版物有關的方法及/或材料。任何出版物的引用係針對其在申請日之前的揭露，且不應被解釋為承認本發明由於先前發明而不具有先於此出版物的權利。此外，所提供的出版日期可能與實際出版日期不同，其可能需要被分開地確認。

【0036】 應注意到，本文及隨附之申請專利範圍中所使用的單數形式「一(a、an)」及「該(the)」皆包括複數指示物，除非上下文另有明確說明。還應注意的是，申請專利範圍可撰寫成排除任何可選的元素。因此，此陳述係意欲作為在描述請求項元素時連結使用排他性用語（諸如「僅(solely)」、「只(only)」、及類似者）、或使用「負面(negative)」限制的前置基礎。

【0037】 本文中所描述和例示的每個個別實施例中具有可輕易地與任何其他數個實施例中的特徵分開或組合的獨立組分和特徵，而不偏離本發明的範圍或精神。任何所記載的方法可按照所述的事件順序或邏輯上可能的任何其他順序來執行。

【0038】 如全文中所使用，「MDS」係指一或多種骨髓增生不良症候群。

B. 治療

【0039】 本揭露之態樣包括用端粒酶抑制劑來治療個體中之骨髓增生不良症候群(MDS)的方法，該個體係未接受過特定藥劑（例如，選自去甲基化劑(HMA)及來那度胺的藥劑）的治療。若個體從未經歷過針對疾病

的特定治療，即認為個體是「未接受過(naive)」治療。用伊美司他治療患有對 ESA 療法具有復發性/難治性 MDS 之患者可改善結果，包括貧血發生率較低。

【0040】 個體係有癌症治療需要的哺乳類。該個體通常係人類患者。在本發明的一些實施例中，該個體可以係非人類的哺乳類諸如非人類的靈長類、動物模型（諸如用於篩選、表徵、及評估藥劑的小鼠和大鼠）、及其他哺乳類。如本文所用，用語患者、個體、及個體可互換地使用。

【0041】 如本文中所使用，並且如所屬技術領域中所熟知，「治療(treatment)」係獲得有益或所欲結果的方式，包括臨床結果。針對本發明之目的，有益或所欲之臨床結果包括但不限於一或多個症狀的減輕或改善、疾病程度的減低、疾病狀態的穩定化（即不惡化）、預防疾病的傳播、延緩或減慢疾病進程、改善或緩和疾病狀態、及緩解（無論部分或完全），無論可偵測或不可偵測。「治療」亦可意指相較於若未接受治療之預期存活而延長存活。

【0042】 在某些情況下，該標的方法在那些先前未用去甲基化劑(HMA)或來那度胺治療的個體中提供增強的治療性反應（相對於先前已如此治療過的個體）。藉由「增強的治療性反應(enhanced therapeutic response)」係意指在 MDS 療法的主要及/或次要終點上有統計學顯著的改善及/或一或多個 MDS 症狀的改善（例如，如本文中所述者），例如，不依賴紅血球(RBC)輸血(TI)的比率及/或持續期、或相對於適當對照組的血液學改善(HI)率。在一些情況下，該標的方法提供不依賴紅血球(RBC)輸血(TI)的治療性效應，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 週或甚至更久。在一些情況下，到 TI 的時間及/或 TI 的持續期有顯著改善。在某些情況下，該標的方法提供的 TI 持續期為 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。

【0043】 去甲基化劑(HMA)係抑制 DNA 甲基化的藥劑，例如藉由阻斷 DNA 甲基轉移酶的活性（DNA 甲基轉移酶抑制劑/ DNMT 抑制劑）。

感興趣的 HMA 包括但不限於地西他濱 (CAS 登錄號：2353-33-5；5-氮雜-2'-去氧胞苷(5-aza-2'-deoxycytidine)) 及阿紫胞苷 (CAS 登錄號：320-67-2，5-氮雜胞苷)。在一些情況下，該個體係未接受過地西他濱的治療。在一些情況下，該個體係未接受過阿紫胞苷的治療。在一些情況下，該個體係未接受過地西他濱及阿紫胞苷兩者的治療。

【0044】 來那度胺係用於治療各種炎性病徵及癌症的藥物，包括多發性骨髓瘤及 MDS。來那度胺 (CAS 登錄號：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-側氧異吲哚啉-2-基)吡啶-2,6-二酮係沙利竇邁(thalidomide)的衍生物。來那度胺具有各種作用機制，其提供廣泛範圍的生物活性而可用以治療各種血液癌症及固態癌症(solid cancer)。

【0045】 缺失 5q (del5q)係指在特定形式的 MDS 個體中所發現的染色體異常 (Adema 等人, *Haematologica*. 2013 Dec; 98(12): 1819-1821；Sole 等人, *Haematologica*. 2005; 90(9): 1168-78)。在標的方法的一些情況下，該個體係具有 del5q 的人類患者。在一些情況下，個體係非 del5q 的人類患者。非 del5q 個體係不具有 del5q 染色體異常的個體。在某些情況下，該非 del5q 個體係人類。

【0046】 在某些情況下，該個體先前沒有接受過去甲基化劑(HMA)或來那度胺中任一者的治療，並且不具有 del(5q)染色體異常 (例如，係非 del5q 的)。在某些情況下，該非 del5q 個體係人類。

C. 骨髓增生不良症候群(MDS)

【0047】 骨髓增生不良症候群(「MDS」)係包括血液及骨髓癌症的一組疾病，在一些情況下可藉由無效造血(ineffective hemopoiesis)而導致的血球減少(cytopenia)來表徵。可使用標的方法來治療各種 MDS，包括但不限於諸如難治性貧血、難治性貧血伴胚細胞增多、難治性血球減少伴多系發育不良、難治性血球減少伴單系發育不良、慢性骨髓單核球性白血病、具孤立 del(5q)的 MDS、和不能分類之 MDS 等疾病。

【0048】 MDS 的特徵在於自惡性先驅細胞殖株所產生的克隆性骨髓增生，該等殖株具有較短端粒及多重殖株基因異常。端粒酶活性(TA)及人

類端粒酶逆轉錄酶(hTERT)的表達在 MDS 中顯著增加，並且在失調的細胞生長中可發揮作用，從而導致惡性先驅細胞植株的連續且不受控制增生。對於患有低風險 MDS 的患者，較高的 TA 及 hTERT 以及較短的端粒長度係不良的預後特徵，從而導致總體存活期較短。在 ESA 療法之後復發或對 ESA 療法具有難治性的低風險 MDS 中，對於貧血的治療選項係有限的。用伊美司他靶向 MDS 植株可改善對 ESA 療法具有 MDS 復發性/難治性的患者中的結果，包括貧血。

【0049】 在一些實施例中，該標的方法可用於減輕與骨髓增生不良症候群相關聯的至少一種症狀，諸如例如難治性貧血、難治性貧血伴胚細胞增多、難治性血球減少伴多系發育不良、難治性血球減少伴單系發育不良、及慢性骨髓單核球性白血病。在一些實施例中，該症狀包括呼吸急促、疲勞、虛弱、昏眩、鼻出血、瘀血、口腔或牙齦出血、血便、皮下血斑症、或中風。

【0050】 在一些情況下，個體具有復發性或難治性 MDS。「難治性 MDS (Refractory MDS)」係指在用任何適宜 MDS 相關療法治療之後在其骨髓中仍具有 MDS 細胞的患者。「復發性 MDS (Relapsed MDS)」係指在緩解之後在骨髓中具有重新出現的 MDS 細胞且正常血球減少的患者。在某些情況下，該個體對紅血球生成刺激劑(ESA)具有 MDS 復發性/難治性。在一些 MDS 情況下，ESA 可增加血紅素值並且消除輸血依賴性一段時間。感興趣的 ESA 包括但不限於紅血球生成素 α (erythropoietin-alpha)、紅血球生成素 β (erythropoietin-beta)、及達貝泊汀(darbepoetin)。

【0051】 在該標的方法之某些實施例中，該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體。骨髓增生不良症候群(MDS)患者可分成較低風險組（低及中度-1 [INT-1] IPSS）（其中骨髓中之細胞凋亡事件係普遍的並且對細胞介素（包括紅血球生成素）反應有缺陷）及較高風險組（中度-2 [INT-2]及高 IPSS）（其中對骨髓先驅細胞成熟的阻斷係主要的改變）。在一些情況下，輸血依賴性係負面的預後變數。因此，在該方法的某些實施例中，該個體係紅血球(RBC)輸血依賴型的。在一些情況下，該輸血依賴型個體在根據該標題方法之投予前具有在 8 週內約 4 個單位或更多、或在 8 週的時期內 4 至 14 個單位、或每 8 週約 6 個單位或更多的 RBC 輸血需

求。一個單位的濃縮紅血球(PRBC)可係約 300 mL/單位。一單位的全血可係約 450 至 500 mL/單位。

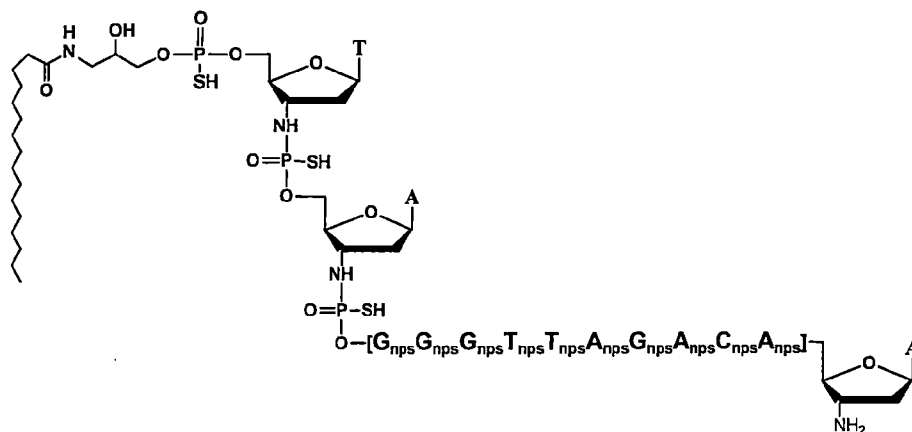
【0052】 國際預後評分系統(IPSS)係為了分級 MDS 所開發的系統。IPSS 以 3 個因素來評級：骨髓細胞中白血病胚細胞的百分比（以 0 至 2 的尺度來評分）；骨髓細胞中的染色體異常（若有的話）（以 0 至 1 評分）；及是否存在一或多個低血球計數（以 0 或 0.5 評分）。對每個因素給出分數，最低的分數具有最佳的展望。然後將這些因素的分數加在一起以得到 IPSS 評分。IPSS 將患有 MDS 的人分成 4 組：低風險；中度- 1 風險；中度- 2 風險；及高風險。

D. 端粒酶抑制劑

【0053】 任何適宜的端粒酶抑制劑都可用於該標的方法中。在一些實施例中，該端粒酶抑制劑係具有端粒酶抑制活性的寡核苷酸，特別是如 WO 2005/023994 及/或 WO 2014/088785 中所定義的寡核苷酸，其等之揭露係以引用的方式全文併入本文。在一些情況下，可將一種或多於一種的端粒酶抑制劑（例如，兩種或三種端粒酶抑制劑）投予哺乳類以治療惡性血液疾病。

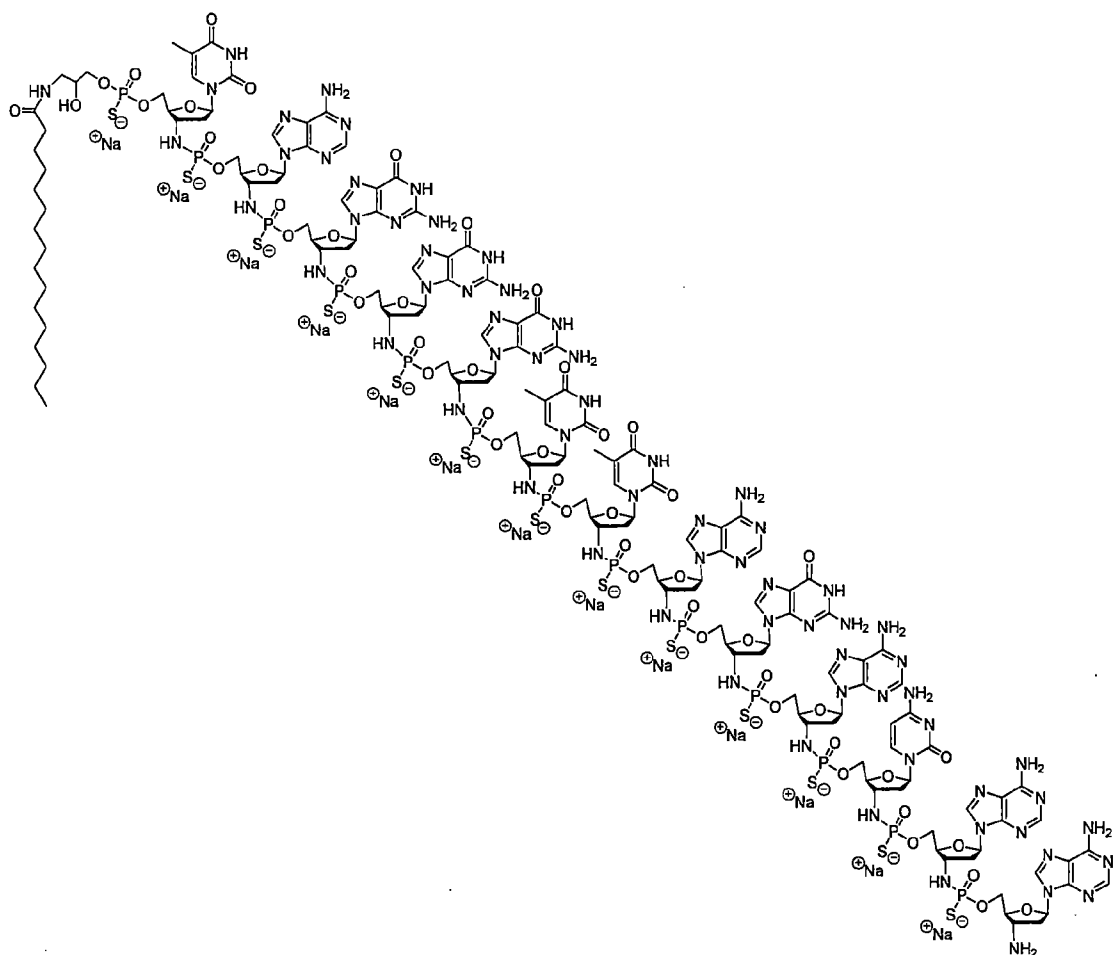
伊美司他

【0054】 在某些實施例中，該端粒酶抑制劑係伊美司他，包括其互變異構物及其鹽類，例如醫藥上可接受之鹽。伊美司他係一種在惡性血液疾病中具有臨床活性的新穎首見(first-in-class)端粒酶抑制劑（Baerlocher 等人，*NEJM* 2015；373:920-928；Tefferi 等人，*NEJM* 2015；373:908-919）（如下所示）：



其中「nps」代表硫基磷醯胺酸根 (thiophosphoramidate) 鍵聯—NH—P(=O)(SH)—O—，其將一個核苷的 3' 碳連接到相鄰核苷的 5' 碳。

【0055】 在某些情況下，該端粒酶抑制劑係伊美司他鈉，包括其互變異構物。伊美司他鈉係伊美司他的鈉鹽，其係合成脂質共軛的 13 聚物寡核苷酸 N3'→P5'-硫基-磷醯胺酸鹽 (synthetic lipid- conjugated, 13-mer oligonucleotide N3'→P5'-thio-phosphoramidate)。伊美司他鈉係端粒酶抑制劑，其係與人類端粒酶 RNA (hTR) 模板區互補之共價脂質化 13 聚物寡核苷酸（如下所示）。伊美司他鈉的化學名稱係：DNA，d(3'-胺基-3'-去氧-P-硫基) (T-A-G-G-G-T-T-A-G-A-C-A-A)，5'-[O-[2-羥基-3-(十六醯胺基)丙基]硫代磷酸]，鈉鹽(1:13) (SEQ ID NO: 1)。伊美司他鈉不會透過反義機制來作用，因此不會有使用此類療法經常觀察到的副作用。



伊美司他鈉

【0056】 除非另有指示或從上下文中清楚可見，否則本文中對於伊美司他的指稱還包括其互變異構物及其鹽，例如醫藥上可接受之鹽。如上所述，伊美司他鈉尤其係伊美司他的鈉鹽。除非另有指示或從上下文中清楚可見，否則本文中對於伊美司他鈉的指稱還包括所有其互變異構物。

【0057】 伊美司他及伊美司他鈉可如別處所述來生產、調製、或取得（參見例如 Asai 等人，*Cancer Res.*, 63:3931- 3939 (2003)，Herbert 等人，*Oncogene* , 24:5262-5268 (2005)，及 Gryaznov，*Chem. Biodivers.*, 7:477-493 (2010)）。除非另有指示或從上下文中清楚可見，否則本文中對伊美司他的指稱亦包括其鹽。如上所述，伊美司他鈉尤其係伊美司他的鈉鹽。

【0058】 伊美司他會靶向端粒酶的 RNA 模板並且抑制小鼠中之各種癌症細胞系及腫瘤異種移植物中的端粒酶活性及細胞增生。第 1 期研究

(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的患者)已提供關於藥物動力學及藥效動力學的資訊。後續第2期研究(涉及患有原發性血小板增多症(essential thrombocythemia)的患者)顯示伴隨着 JAK2 V617F 及 CALR 突變體對偶基因負荷的顯著減少的血小板降低活性(platelet-lowering activity)。伊美司他鈉 I 常規上係靜脈內投予;已預想到,在該標的方法的實務中也可使用其他投予途徑,諸如鞘內腔(intrathecal)投予、腫瘤內注射、口服投予、及其他途徑。伊美司他鈉可以用與臨床常規使用劑量相當的劑量投予。在某些實施例中,如本文中別處所述投予伊美司他鈉。

【0059】 根據其他實施例中之任一者之特定實施例,其中伊美司他係限於伊美司他鈉。

E. 藥品組成物

【0060】 為了便於投予,端粒酶抑制劑(例如,如本文所述之)可調製成用於投予目的之各種藥品形式。在一些情況下,該端粒酶抑制劑係作為藥品組成物投予。該藥品組成物的載劑或稀釋劑必須係「可接受的(acceptable)」,其意義是與該組成物的其他成分相容並且對其接受者沒有害處。該藥品組成物可係單位式劑型(unitary dosage form),特別適用於口服投予、肛門投予、經皮投予、藉由腸胃外注射投予、或藉由吸入投予。在一些情況下,可經由靜脈內注射投予。例如,在製備口服劑型組成物時,在液體口服製劑諸如懸浮液、糖漿、酏劑、乳液、及溶液的情況下,可採用任何常用藥品介質,諸如例如水、乙二醇、油、醇、及類似者;或在粉劑、丸劑、膠囊、及錠劑的情況下,固體載劑諸如澱粉、糖、高嶺土、稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑、及類似者。錠劑及膠囊因為彼等易於投予而代表最有利的口服劑量單位形式,在此情況下顯然採用固體藥品載劑。對於腸胃外組成物,載劑將通常至少大部分包含無菌水,雖然可以包括其他成分,例如用以增進溶解度。例如,可製備注射型溶液,其中該載劑包含鹽水溶液、葡萄糖溶液、或鹽水及葡萄糖溶液的混合物。例如,可製備注射型溶液,其中該載劑包含鹽水溶液、葡萄糖溶液、或鹽水及葡萄糖溶液的混合物。含有本文中所述之端粒酶抑制劑之注射型溶液可於油中

調製以延長作用。例如，適用於此目的之油係花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油、大豆油、長鏈脂肪酸的合成甘油酯、及這些與其他油的混合物。亦可製備注射型懸浮液，在此情況下可採用適當的液體載劑、懸浮劑、及類似者。還包括固體形式製劑，其係意欲在使用前不久才轉換為液體形式製劑。在適用於經皮投予的組成物中，載體可選地包含滲透增強劑及/或合適的潤溼劑、可選地與較少比例之合適任何性質添加劑組合，其中添加劑不會對皮膚引起顯著的有害影響。該等添加劑可利於投予到皮膚及/或可有助於製備所欲的組成物。該組成物可以各種方式投予，例如作為經皮貼片、作為滴劑、作為軟膏。

【0061】 特別有利的是將上述藥品組成物調配成單位劑量形式，以便於投予及使劑量一致。如本文中所使用，單位劑量形式係指適合作為單元式劑量的實體上分開單位(physically discrete units)，每個單位含有預定量的活性成分，該活性成分的量經計算以與所需的藥品載劑聯合產生所欲的治療效果。此類單位劑量形式的實例為錠劑（包括截痕錠劑或包衣錠劑）、膠囊、丸劑、粉劑包、圓片(wafer)、栓劑、注射型溶液、或懸浮液、及類似者，以及其分開的多份。

【0062】 為了增強本文中所述之藥物在藥品組成物中的溶解度及/或穩定性，可有利的是採用 α -、 β -、或 γ -環糊精或彼等的衍生物，特別是經經烷基取代之環糊精，例如 2 羥基丙基- β -環糊精或磺丁基- β -環糊精。另外，諸如醇類之共溶劑可改善端粒酶抑制劑在藥品組成物中的溶解度及/或穩定性。

【0063】 視投予的模式而定，該藥品組成物將較佳地包含 0.05 至 99 重量%、更佳地自 0.1 至 70 重量%、甚至更佳地自 0.1 至 50 重量%的本文中所述之端粒酶抑制劑，及自 1 至 99.95 重量%、更佳地自 30 至 99.9 重量%、甚至更佳地自 50 至 99.9 重量%的醫藥上可接受之載劑，所有百分比均基於組成物的總重量。

F. 投予及投予方案

【0064】 投予頻率可以係降低 MDS（例如，如本文中所述）症狀的嚴重程度的任何頻率而不會對該個體產生顯著的毒性。例如，投予頻率可

自約每兩個月一次至約一週一次、替代地自約一個月一次至約一個月兩次、替代地約每六週一次、每 5 週一次、替代地約每 4 週一次、替代地約每 3 週一次、替代地約每 2 周一次、或者替代地約一週一次。投予的頻率可保持恆定，或者可在治療的持續期間變化。用含有一或多種端粒酶抑制劑的組成物治療的病程可包括休止期。例如，可將含有端粒酶抑制劑的組成物在三週的期間內每週一次投予，然後兩週休止期，並且此類方案可重複多次。正如有效量，各種因素可影響用於特定應用的實際投予頻率。例如，有效量、治療持續期、使用多種治療劑、投予途徑；及 MDS 的嚴重程度以及相關症狀可能需要增加或減少投予頻率。

【0065】 投予含有端粒酶抑制劑（例如，伊美司他或伊美司他鈉）之組成物的有效持續期可為減少 MDS（例如，如本文所述）症狀嚴重程度的任何持續期，而不會對該個體產生顯著的毒性。因此，有效持續期可以自一個月至幾個月或幾年（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）。一般來講，用於治療 MDS 的有效持續期可自兩個月至二十個月的持續期範圍內。在一些情況下，有效持續期可以係只要個別個體存活即可。多種因素可影響用於特定治療的實際有效持續期。例如，有效持續期可隨投予頻率、有效量、使用多種處理劑、投予途徑、及 MDS 的嚴重程度以及相關症狀而變化。

【0066】 在某些情況下，可監測治療病程及與 MDS 相關之一或多種症狀的嚴重程度。可使用任何方法來判定 MDS 症狀的嚴重程度是否降低。例如，可使用切片技術評估 MDS（例如，如本文所述）症狀的嚴重程度。

【0067】 該標的方法中所使用的端粒酶抑制劑可在治療有效的任何劑量下投予，諸如與臨床常規使用劑量相當的劑量。已知及已批准抗癌劑的具體劑量方案（例如，所建議的有效劑量）是醫生已知的，並且例如，在 PHYSICIANS' DESK REFERENCE（2003 年第 57 版，Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J.）中找到的產品描述中給出；Goodman & Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS（2001 年第 10 版，McGraw-Hill, New York）中找到的產品描述中給出；及/或從聯邦藥物管理局獲得及/或在醫學文獻中論述。

【0068】 在一些態樣中，向個體投予之端粒酶抑制劑（伊美司他鈉）的劑量係約 1.0 mg/kg 至約 13.0 mg/kg。在其他態樣中，端粒酶抑制劑的劑量係約 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，端粒酶抑制劑的劑量包括至少約 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 中之任一者。

【0069】 在一些實施例中，向個體投予之端粒酶抑制劑的有效量包括至少約 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 中之任一者。在一些實施例中，向個體投予之端粒酶抑制劑的有效量係約 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 中之任一者。在各種實施例中，向個體投予之端粒酶抑制劑的有效量包括小於約 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 的端粒酶抑制劑中之任一者。

【0070】 包括端粒酶抑制劑之藥品組成物的例示性給藥頻率包括但不限於：每天；每隔一天；每週兩次；每週三次；每週不中斷；四週中有三週，每週；每三週一次；每二週一次；三週中有二週，每週。在一些實施例中，藥品組成物約每週一次、每 2 週一次、每 3 週一次、每 4 週一次、每 5 週一次、每 6 週一次、每 7 週一次、或每 8 週一次投予。在一些實施例中，組成物至少一週約 1x、2x、3x、4x、5x、6x、或 7x（即，每天）、或每天三次、每天二次中之任一者投予。在一些實施例中，每次投予之間的間隔係小於約 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 天中之任一者。在一些實施例中，每次投予之間的間隔係大於約 1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、8 個月、或 12 個月中之任一者。在一些實施例中，給藥計畫(dosing schedule)中沒有中斷。在一些實施例中，每次投予之間的間隔係不多於約一週。

【0071】 端粒酶抑制劑諸如伊美司他（例如，伊美司他鈉）可使用任何適當的方法投予。例如，端粒酶抑制劑諸如伊美司他（例如例如，伊美司他鈉）可每 4 週一次在一段時間（例如，一個、二個、三個、四個、或五個小時）內靜脈內投予。在一些實施例中，伊美司他係每週一次在約 2 小時的期間內靜脈內投予 7-10 mg/kg。在某些實施例中，伊美司他係每 3 週一次在約 2 小時的期間內靜脈內投予 2.5-7 mg/kg。在一實施例中，伊美司他係每 4 週一次以約 2 小時的期間靜脈內投予 0.5-5 mg/kg。在一實施例中，伊美司他係每 3 週一次在約 2 小時的期間內靜脈內投予約 2.5-10 mg/kg。可替代地，伊美司他係每 4 週一次以約 2 小時的期間靜脈內投予約 0.5-9.4 mg/kg。

【0072】 在該方法的某些實施例中，伊美司他係以 1、2、3、4、5、6、7、8 或多於 8 個劑量週期投予，每個週期包含：每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他、每週一次靜脈內投予約 7 至 10 mg/kg 的伊美司他維持四週、每三週一次靜脈內投予約 2.5-10 mg/kg 的伊美司他、或每四週一次靜脈內投予約 0.5-9.4 mg/kg 的伊美司他。在某些情況下，每個劑量週期包含每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他。在一些情

況下，每個劑量週期包含每四週一次靜脈內投予約 7.5 mg/kg 的伊美司他。

【0073】 在本發明之一個實施例中，伊美司他係在用抗組織胺、皮質類固醇、或兩者之前藥物處理(premedication)後，以約 7-10 mg/kg 伊美司他的劑量每四週一次靜脈內投予。在其他實施例中，伊美司他係在用抗組織胺、皮質類固醇、或兩者之前藥物處理(premedication)後，以約 7.5 mg/kg、替代地自約 7.0 mg/kg 至約 7.7 mg/kg 伊美司他的劑量每四週一次靜脈內投予。

【0074】 在某些實施例中，伊美司他係以約 7.5 mg/kg、替代地自約 7.0 mg/kg 至約 7.7 mg/kg 的劑量每四週一次投予維持至少三個週期，然後增加劑量。在某些實施例中，只要 ANC 及血小板最低點(platelet nadir)分別沒有下降到約 $1.5 \times 10^9/L$ 和約 $75 \times 10^9/L$ 之間，並且沒有等級 ≥ 3 之非血液學毒性，伊美司他的劑量可增加至約 9.4 mg/kg、替代地自約 8.8 mg/kg 至約 9.6 kg/mg。

【0075】 將了解的是，癌症的治療有時涉及多個「輪次(round)」或「週期(cycle)」的藥物投予，其中每個週期包含根據指定的計畫投予藥物一或多次（例如，每三週連續三天、每週一次等）。例如，抗癌藥物係可以自 1 至 8 個週期、或以更長的期間投予。當向個體投予超過一種藥物（例如，二種樣藥物），每種藥物係可根據其自身的計畫（例如，每週一次、每三週一次等）投予。將清楚的是，藥物的投予，甚至這些用不同週期性投予者，可經協調以使兩種藥物至少有時同一天投予或者替代地，所以該等藥物至少有時連續幾天投予。

【0076】 如所屬技術領域中所瞭解，在不偏離本發明的範疇下，若觀察到毒性，或為患者的方便，使用癌症治療性藥物的治療可暫時中止，然後重新開始。

【0077】 在某些實施例中，本發明關於一種端粒酶抑制劑用於治療骨髓增生不良症候群(MDS)的方法，該方法包含向有治療需要的個體投予有效量的端粒酶抑制劑；其中該個體係未接受過選自去甲基化劑(HMA)及來那度胺的藥劑治療。在其他實施例中，本發明關於一種端粒酶抑制劑用於治療骨髓增生不良症候群(MDS)的方法，該方法包含向有治療需要的個

體投予有效量的端粒酶抑制劑；其中該個體係未接受過選自 HMA、及來那度胺、及其組合的藥劑治療。

【0078】 在某些實施例中，本發明關於一種端粒酶抑制劑用於如在任何其他實施例中所定義的方法。

G. 例示性實施例

【0079】 本發明之治療 MDS 的方法（涉及向有治療需要的個體投予有效量的端粒酶抑制劑，其中該個體係未接受過選自去甲基化劑(HMA)及來那度胺的藥劑治療）的例示性實施例係示於下表 A 中。

【0080】 例示性實施例包括使用表 A 中之任何端粒酶抑制劑來治療表 A 中所示之任一個個體中的表 A 中所示之任一個類型 MDS，其中該個體係未接受過表 A 中所示的任一個治療。在某些實施例中，使用表 A 中所述的投予方案之一者。在其他實施例中，該方法可以用來使用伊美司他（伊美司他鈉）治療表 A 中所示之任一個個體中的表 A 中所示之任一個類型 MDS，其中該個體係未接受過表 A 中所示的任一個治療。當使用伊美司他（伊美司他鈉）時，可使用表 A 中所示的投予方案之任一者。

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
	難治性 MDS
	對紅血球生成刺激劑(ESA)（例如，紅血球生成素 α 、紅血球生成素 β 、及達貝泊汀(darbepoetin)、或其組合）具有復發性/難治性之 MDS。
實驗個體	低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體
	低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體且係輸血依賴型的
	低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體且係輸血依賴型的（在投予端粒酶抑制劑之前的 8 週期間具有約 4 個單位或更多的輸血需求）
	輸血依賴型的（例如，在投予端粒酶抑制劑之前的 8 週期間，具有約 4 個單位或更多的輸血需求之輸血依賴型）
	低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體且非 del5q
	低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體、非 del5q、且係輸血依賴型的
	低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體、非 del5q、且係輸血依賴型的（在投予端粒酶抑制劑之前的 8 週期間，具有約 4 個單位或更多的輸血需求）
	非 del5q

	非 del5q 且係輸血依賴型的
	非 del5q 且係輸血依賴型的（在投予端粒酶抑制劑之前的 8 週期間具有約 4 個單位或更多的輸血需求）
個體未接受過的治療	去甲基化劑（例如，地西他濱或阿紫胞苷）
	去甲基化劑（例如，地西他濱或阿紫胞苷）及來那度胺
	地西他濱
	阿紫胞苷
	阿紫胞苷及地西他濱
	來那度胺
	來那度胺及地西他濱
	來那度胺及阿紫胞苷
	來那度胺、阿紫胞苷、及地西他濱
端粒酶抑制劑	任何合適的抑制劑或
	伊美司他（伊美司他鈉）
投予	以 1、2、3、4、5、6、7、8、或多於 8 個劑量週期投予端粒酶抑制劑
	以 1、2、3、4、5、6、7、8、或多於 8 個劑量週期投予伊美司他（伊美司他鈉），每個週期包含：(a)每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他；(b)每週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他維持四週；(c)每三週一次靜脈內投予約 2.5-10 mg/kg 的伊美司他；或(d)每四週一次靜脈內投予約 0.5-9.4 mg/kg 的伊美司他。
	以 1、2、3、4、5、6、7、8、或多於 8 個劑量週期投予伊美司他（伊美司他鈉），每個週期包含每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他（伊美司他鈉）
	以 1、2、3、4、5、6、7、8、或多於 8 個劑量週期投予伊美司他（伊美司他鈉），每個週期包含每四週一次靜脈內投予約 7.5 mg/kg 的伊美司他（伊美司他鈉）

【0081】 以說明性的方式而非限制性的方式提供以下實例。

實例

實例 1：伊美司他在患有國際預後評分系統(IPSS)之低/中度-1 風險之骨髓增生不良症候群（其對紅血球生成刺激劑(ESA)治療具有復發性/難治性）之輸血依賴型(TD)患者中的療效及安全性(IMerge™)

介紹

【0082】 IMerge™：正在進行的 2 部分、全球性之伊美司他鈉在紅血球(RBC)輸血依賴型(TD)患者、具有 ESA 復發性/難治性、及低風險 MDS 的研究。第 1 部分由採用伊美司他鈉單一治療的開放標籤(open-label)、單臂設計組成。此實例提供來自第 1 部分中招募的 32 位患者之安全性及療效

的結論。還呈現未接受來那度胺及去甲基化劑(HMA)的治療及沒有 del(5q) 之患者的亞群分析。這些結果表明在這些患者中有改善的療效。

方法

【0083】 可受試性：該研究的可受試性要求如下：

- 經診斷患有 MDS 的成人；國際預後評分系統(IPSS)為低或中度-1
- 輸血依賴性(TD)，定義為參加研究之前 8 週內紅血球(RBC)輸血需求 ≥ 4 單位。
- 在至少 8 週每週依伯汀 α (epoetin alfa) 40,000 U 或達貝泊汀 α (darbepoetin alfa) 150 mcg (或等效) 或血清紅血球生成素(sEPO) > 500 mU/mL 之後，具有 ESA 復發性或難治性
- 任何之前允許的療法（包括來那度胺或 HMA）。允許具有 del(5q) 核型的患者參加而不考慮之前的治療。
- 東岸腫瘤學合作組織(ECOG)分數為 0-2。
- 嗜中性球絕對計數(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 且血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$ ，與生長因子或輸血支持無關。
- 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 且直接膽紅素 $\leq 2 \times$ ULN（除非因為捷倍耳氏 (Gilbert's)症候群）。

【0084】 治療：伊美司他鈉係在用抗組織胺、皮質類固醇之前藥物處理後，以 7.5 mg/kg 的起始劑量每 4 週 IV 注入 2 小時投予。只要 ANC 及血小板最低點分別沒有下降到低於 $1.5 \times 10^9/L$ 及 $75 \times 10^9/L$ ，並且沒有等級 ≥ 3 之非血液學毒性，則在初始劑量下至少 3 個週期之後，允許因反應不足將劑量遞增至 9.4 mg/kg。允許支持性照護，包括輸血及如臨床指示的骨髓生長因子。

終點及分析：

【0085】

- 主要終點：不依賴 RBC 輸血(TI)持續 ≥ 8 週的比率。
- 關鍵次要終點：

- 安全性；
- ≥24 週 TI 的比率；
- 到 TI 的時間及 TI 持續期；
- 血液學改善(HI)率；及
- 每個國際工作小組(IWG)之完整反應(CR)及部分反應(PR)的比率。

結果

患者

- 基線中位數 RBC 輸血負荷，6 單位/8 週（範圍：4–14）

【0086】 基線特性係示於下表 1。以下縮寫係用於表 1 中：東岸腫瘤學合作組織表現分數為 0 至 1 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Score of 0-1) (「ECOG PS 0-1」)；難治性貧血伴環狀含鐵胚血球(refractory anemia with ringed sideroblasts,「RARS」)；或難治性血球減少伴多系發育不良及環狀含鐵胚血球(refractory cytopenia with multi-lineage dysplasia and ringed sideroblasts,「RCMD-RS」)。

表 1：基線特性(N=32)	
中位數年齡（範圍），y	68.5（46 至 83）
男性，n (%)	16 (50)
ECOG PS 0 至 1 (%)	29 (91)
IPSS 風險，n (%)	
低	19 (59)
中度-1	13(41)
核型	
正常	17 (53)
任何異常	11 (34)
del(5q)	7 (22)
未知（不見或無生長）	4 (13)
WHO 類別，n (%)	
RARS/RCMD-RS	16 (50)
所有其他人	16 (50)
sEPO >500 mU/mL, n (%)	13* (43)
在 ESA 之前	28 (88)
在來那度胺之前，n (%)	12 (38)
在地西他濱或阿紮胞苷之前	8 (25)
未接受過來那度胺 1 及 HMA 且非 del (5q)，n (%)	13 (41)
*在 30 位有報告 sEPO 值的患者中	

【0087】 關鍵血液學準則：ANC=1,500 且 PLT=75,000。基於基線 RBC 輸血負荷，此係一組重度輸血的患者。

結果（第一次數據快照）

暴露

- 此分析之中位數追蹤期：66.1 週
- 治療週期的中位數：6.5（範圍：1 至 20 個週期）
- 十六名患者(50%)的劑量減少且 19 名患者(59%)因不良事件而有週期延遲
- 七名患者之伊美司他鈉劑量遞增至 9.4 mg/kg

功效

【0088】 下表 2 顯示關鍵療效結果。

表 2：關鍵療效結果		
結果	全部接受治療者 (N=32)	未接受過來那度胺及 HMA 且非 del(5q) (n=13)
≥8 週 TI 的比率，n (%)	12* (38)	7 (54)
自基線輸血負荷之平均相對減少(%)	-64	-71
≥24 週 TI 的比率，n (%)	5 (16)	4 (31)
中位數 TI 開始時間，週	8.1	8.3
中位數 TI 持續期，週	23.1	42.9
類紅血球 HI 比率，n (%)	20 [†] (63)	9 [†] (69)
CR + mCR + PR（每 IWG），n (%)	4 (13)	3 (23)
*結果係基於 2017 年 10 月 16 日的資料快照（「第一資料快照」），在此時基於與調查人員的溝通，一個 TI≥8 週尚未完全確認 †包括在最佳 8 週研究間隔期間輸血減少≥4 單位的患者，以及自治療前水準血紅素值增加者。		

【0089】 在 12/32 (38%)的患者中達到 RBC TI 持續≥8 週的主要終點。

【0090】 5/32 (16%)達到 24 週 TI (參見圖 1A、圖 1B、及圖 2)。這些患者亦達到在 8 週內血紅素持續增加至少 1.5 g/dL；(HI-E Hb) (HI-E Hb = HI-E 並且在 8 週內血紅素持續上升至少 1.5 g/dL)。患者的 TI 之持續期 (65.1 週) 超過一年。

【0091】 20/32 患者(63%)具有類紅血球血液學改善(HI) (參見圖 1A 及圖 1B)。

【0092】 在未接受過來那度胺及 HMA 且缺乏 del(5q)的患者的亞群中，8 週及 24 週 TI 率分別係 54%及 31% (高於總體族群) 且類紅血球 HI 率係 69% (與總體族群中報告的類似)。對 2 位患者各報告完全反應 (Complete Response, CR) 及骨髓 CR (mCR)。並且沒有部分反應 (Partial Response, PR)，而 CR+PR+mCR 率為 13%。

【0093】 一個 CR 及兩個 mCR 都在未接受過對來那度胺及 HMA 且缺乏 del(5q)的患者的亞群中。基於環狀含鐵胚血球(RS)的存在，8 週 TI 沒有差異：針對 RS+為 38% (6/16)而針對 RS-為 38% (6/16)。反應似乎係與 sEPO 值無關；在 30 位有報告基線 sEPO 值的患者中：sEPO 值≤500 mU/L 者中有 41% (7/17)達到≥8 週 TI；並且 sEPO 值>500 mU/L 者中有 38% (5/13) 達到≥8 週 TI。

安全性

【0094】 血球減少，特別是嗜中性白血球減少症及血小板減少症在整體上，並且在未接受過來那度胺及 HMA 且缺乏 del(5q)的亞群中 (參見下表 3) 係最經常報告的不良事件。相對於總體人口，此亞群的患者具有較低的等級≥3 之嗜中性球減少症發生率但等級≥3 之血小板減少症則類似 (參見下表 4)。在大多數情況下，等級≥3 之血球減少在 4 週內係可逆的且沒有臨床上的後遺症，並且在劑量修正之後患者可繼續伊美司他鈉的治療。

【0095】 1 位患者 (在 22 位患有嗜中性球減少症的患者中) 經歷嗜中性球低下發燒並且 2 位患者 (在 18 位患有血小板減少症的患者中) 具有等級 3 之血小板減少症同時具有等級 1 出血事件，這兩者均被認為與伊美司他鈉有關；這些事件在沒有後遺症下恢復。28 位患者(88%)的肝功能測

試(LFT)上升至少一個等級。這些事件通常為等級 1 或 2 並且可逆的。4 位患者（包括在未接受過來那度胺及 HMA 且缺乏 del[5q]的患者亞群中的 3 位）具有等級 3 之天門冬胺酸轉胺酶(AST)及/或丙胺酸轉胺酶(ALT)的惡化，並且這些患者之一具有等級 3 之膽紅素的惡化；所有這些都係可逆的。

【0096】 表 3 顯示最常見的治療緊急不良事件。表 4 顯示血球減少自基線的最大等級改變。

表 3:最常見的治療緊急不良事件（全部接受治療的患者中，≥10%的患者）		
	全部接受治療 (N = 32)	未接受過來那度胺及 HMA 且非 del(5q) (n=13)
患者具有≥ 1 之治療緊急不良事件 (「AE」)，n (%)	31 (97)	12 (92)
嗜中性球減少症	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)
衰弱	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)
類流感	4 (13)	1 (8)
噁心	4 (13)	2 (15)
末梢水腫	4 (13)	2 (15)
病毒性 URI	4 (13)	4 (31)

表 4：血球減少自基線的最大等級改變		
	全部接受治療 (N=32)	未接受過來那度胺及 HMA 且非 del(5q) (n=13)
嗜中性球，n (%)		
沒有惡化	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 (%)		
沒有惡化	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 中的結果係基於第一資料快照。

結果（第二資料快照）

暴露

- 此分析之中位數追蹤期：95 週
- 治療週期的中位數：6.5（範圍：1 至 28 個週期）
- 十六位患者(50%)的劑量減少且 19 位患者(59%)有週期延遲
- 七名患者之伊美司他鈉劑量遞增至 9.4 mg/kg

效率

【0097】 下表 5 顯示在第二資料快照時之關鍵療效結果。

表 5：關鍵療效結果		
參數	全部接受治療 (N=32)	未接受過來那度胺及 HMA 且非 del(5q) (n=13)
8 週 TI 的比率，n (%)	11 (34)	7 (54)
24 週 TI 的比率，n (%)	5 (16)	4 (31)
中位數 TI 發生時間（範圍），週	8.0 (0.1-33.1)	8.3 (0.1-33.1)
中位數 TI 持續期（範圍），週	23.1 (8-105)	42.9 (8-105)
輸血減少率(HI-E)，n (%)	19 (59)	9 (69)
RBC 輸血負荷自基線的平均相對減少， (%)	-60	-71
CR + 骨髓 CR + PR（每 IWG），n (%)	6 (19)	4 (31)
*結果係基於 2018 年 5 月 10 日的資料快照（「第二資料快照」） †包括在最佳 8 週研究間隔期間輸血減少≥4 單位的患者，以及自治療前血紅素值增加者。		

【0098】 有反應患者的最長追蹤持續期係 115 週或 26 個月。

【0099】 在劑量遞增的七位個體中，一位個體達到 8 週 TI 且三位個體達到 HI-E。亞群的治療週期中位數係 8 個週期。總體及亞群的療法中位數持續期分別係 24 週及 29 週。

【0100】 圖 3A 顯示在第二資料快照時之最長的無輸血間隔。五位患者中有三位在 24 週 TI 下仍處於治療。圖 3A 中所示的資料總結於下表 6 中：

表 6：最長的無輸血間隔	
參數	全部接受治療(N=32)
8 週 TI 的比率，n (%)	11 (34)
24 週 TI 的比率，n (%)	5 (16)
中位數 TI 發生時間（範圍），週	8.0 (0.1-33.1)
中位數 TI 持續期（範圍），週	23.1 (8-105)

【0101】 圖 3B 顯示在最佳 8 週間隔中輸血量的絕對變化。一位輸血負荷為 10 的患者降至 0。未達到 TI (HI-E (TR))的患者在輸血負荷上具有一些相當意義的減少。圖 3B 中所示的資訊總結於下表 7 中：

表 7：在最佳 8 週間隔中輸血量的絕對變化	
參數	全部接受治療(N=32)
輸血減少率(HI-E)，n (%)	19 (59)
RBC 輸血負荷自基線的平均相對減少，(%)	-60

【0102】 圖 4 顯示在第二資料快照時 EPO 和 RS 亞群中的療效結果。在這些亞群中觀察到類似的療效。圖 5 顯示在第二資料快照時血液學及伊美司他鈉投予依患者隨時間的變化。圖 6 顯示在具有持久 TI 之患者中的血紅素及伊美司他鈉的給藥。圖 6 中前三位患者仍在接受治療。圖 6 中前二位個體具有最長的追蹤期。

安全性

【0103】 針對未接受來那度胺/HMA/非 del(5q)者的安全性結論與總體研究族群類似。

【0104】 表 8 顯示在第二資料快照時最常見的治療緊急不良事件。表 9 顯示等級 3/4 之血球減少的發生率及可逆性。表 10 顯示最大基線後常見不良事件評價準則(CTCAE)等級，血球減少自基線起依族群的惡化及在第二資料快照設定時之安全性分析集(safety analysis se)。

表 8：最常見的治療緊急不良事件（全部接受治療患者中，≥10%的患者）		
	全部接受治療 (N = 32)	未接受過來那度胺及 HMA 且非 del(5q) (n=13)
患者具有≥ 1 之治療緊急不良事件 (「AE」)，n (%)	31 (97)	12 (92)
嗜中性球減少症	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)
腹瀉	5 (16)	2 (15)
貧血	4 (13)	2 (15)
衰弱	4 (13)	4 (31)
背痛	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	4 (13)	1 (8)
噁心	4 (13)	2 (15)
末梢水腫	4 (13)	2 (15)
病毒性 URI	4 (13)	4 (31)

表 9：等級 3/4 之血球減少發生率及可逆性		
	全部接受治療 (N=32)	未接受過來那度胺及 HMA 且 非 del(5q) (n=13)
嗜中性球，n (%)		
等級 3	8 (25)	2 (15)
恢復< 4 週	4 (50)	1 (50)
等級 4	13 (41)	5 (38)
恢復< 4 週	12 (92)	5 (100)
血小板，n (%)		
等級 3	10 (31)	5 (38)
恢復< 4 週	9 (90)	5 (100)
等級 4	8 (25)	3 (23)
恢復< 4 週	6 (75)	3 (100)

【0105】 在研究期間，十一位患者為了治療不良事件或進行中的病史(n=10)或作為預防(n=1)而接受 G-CSF。

表 10：最大基線後 CTCAE 等級，血球減少自基線起依族群的惡化；安全性分析集			
	全部個體	目標族群	其他個體
分析集：安全性	32	13	19
嗜中性球(×10E9/L)			
沒有惡化	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(×10E9/L)			
沒有惡化	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%)
註解：惡化定義為基線之後 CTCAE 等級升高。等級 1 至 4 的個體分類概要係根據自基線起已惡化實驗室中的最大等級實驗室。			
注意該目標族群包括既沒有之前 HMA 也沒有使用 Len 且在基線時為非 del(5q)的個體。			
2018 年 5 月 10 日的快照資料（「第二資料快照」）			

觀察（基於兩個資料快照）

【0106】 該研究第 1 部分中針對 32 位患者的安全性及療效數據支持使用目前每 4 週 7.5 mg/kg 的給藥方案來繼續研究伊美司他鈉。

【0107】 在第一資訊快照時，對 ESA 具有復發性/難治性之 IPSS 低/Int-1 RBC 輸血依賴型 MDS 患者，顯示 8 週 RBC TI 在 38%且類紅血球 HI 在 63%。在 16%的患者中觀察到持久的 24 週 TI（並且 Hb 持續上升）。

【0108】 在第一資料快照時，在沒有 del(5q)及之前沒有暴露於來那度胺或 HMA 的 13 位患者中觀察到 RBC TI 為 54%（相較於總體族群為 38%），並且反應係更持久（24 週 TI 率為 31%）。

【0109】 總體而言，所有患者中，34%觀察到 8 週 TI，並且 24 週 TI 率為 16%。中位數到 TI 的時間係 8.0 週。中位數 TI 持續期係 23.1 週。

【0110】 對於未接受過來那度胺/HMA 且為非 del(5q)的患者，8 週及 24 週 TI 率分別係 54%及 31%。對於這些患者，中位數 TI 持續期係 42.9 週。

【0111】 總體而言，所有患者中，59%觀察到 TR (HI-E)。RBC 輸血負荷自基線的平均相對減少係 60%。

【0112】 這些結果支持伊美司他鈉（7.5 mg/kg /4 週）在 IPSS 低/Int-1、TD、ESA-復發性/難治性 MDS 的進一步研究。在具有 LR-MDS（中位數：6 U/8 週）的 RBC TD 患者中，伊美司他鈉的治療導致在大多數患者中的類紅血球改善。

【0113】 此研究對於具有非 del(5q) MDS 及之前沒有暴露於 HMA 或來那度胺的 13 位個體的目標族群重複進行。在此目標族群中，53.8%達到 8 週 RBC TI 的主要終點，相較於不在目標族群中的其他個體為 21.1%。反應在目標族群中比在其他個體中更持久（中位數持續期，42.9 週對 13.9 週）並且在目標族群中更多個體達到 24 週 RBC TI (30.8%對 5.3%)。對於血球減少及其他不良事件，目標族群展現可相比或更好的安全性，並且血球減少似乎在目標族群中更快解決。

【0114】 雖然特定實施例已藉由說明和示例之方式某種程度詳細地描述以達清晰及理解之目的，顯而易見的是根據本發明的教示，在不偏離隨附請求項的精神或範疇下，可對其進行某些變化及修改。

【0115】 因此，前述僅說明本發明之原理。雖然本文中沒有明確描述或顯示出，可以設計各種安排體現本發明的原理並包括在其精神及範圍內。再者，本文所敘述的所有實例及條件語言主要意欲在幫助讀者瞭解本發明的原理與本案發明人所貢獻的概念以促進所屬技術領域，並且應解釋為不受限於此類具體敘述之實例與條件。此外，本文中敘述本發明之原理、態樣、及實施例以及其具體實例的所有陳述係意欲同時涵蓋其結構及功能等效者。此外此類等效者係意欲包括現行已知等效者和未來開發的等效者，亦即所開發之執行相同功能的元素，不管結構如何。因此，本發明的範圍不意欲限於本文中所顯示和所描述的例示性實施例。而是，本發明的範疇和精神係由隨附請求項體現。

本發明的編號實施例

【0116】 本發明之例示性編號實施例如下所示：

1. 一種治療骨髓增生不良症候群(MDS)之方法，其包含向有治療需要的個體投予有效量的端粒酶抑制劑，其中該個體係未接受過選自去甲基化劑(HMA)、來那度胺、及其組合的藥劑治療。

2. 如實施例 1 之方法，其中該 MDS 係復發性或難治性 MDS。
3. 如實施例 1 或實施例 2 之方法，其中該 MDS 對紅血球生成刺激劑(ESA)具有 MDS 復發性/難治性。
4. 如實施例 1 至 3 中任一者之方法，其中該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體。
5. 如實施例 1 至 4 中任一者之方法，其中該個體係輸血依賴型的。
6. 如實施例 5 之方法，其中該輸血依賴型個體在投予該端粒酶抑制劑之前的 8 週期間具有約 4 個單位或更多的輸血需求。
7. 如實施例 1 至 6 中任一者之方法，其中該個體係非 del5q 人類患者。
8. 如實施例 1 至 7 中任一者之方法，其中該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體且係非 del5q 的。
9. 如實施例 1 至 8 中任一者之方法，其中該個體係未接受過來那度胺的治療。
10. 如實施例 1 至 9 中任一者之方法，其中該 HMA 係選自地西他濱及阿紮胞苷。
11. 如實施例 10 之方法，其中該個體係未接受過地西他濱的治療。
12. 如實施例 10 之方法，其中該個體係未接受過阿紮胞苷的治療。
13. 如實施例 1 至 12 中任一者之方法，其中該端粒酶抑制劑係伊美司他。
14. 如實施例 13 之方法，其中該伊美司他係伊美司他鈉。
15. 如實施例 13 之方法，其中該端粒酶抑制劑係伊美司他並且以 1、2、3、4、5、6、7、8、或多於 8 個劑量週期投予，每個週期包含：
 - (a) 每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他；
 - (b) 每週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他維持四週；
 - (c) 每三週一次靜脈內投予約 2.5-10 mg/kg 的伊美司他；或
 - (d) 每四週一次靜脈內投予約 0.5-9.4 mg/kg 的伊美司他。
16. 如實施例 15 之方法，其中每個劑量週期包含每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他。

17. 如實施例 16 之方法，其中每個劑量週期包含每四週一次靜脈內投予約 7.5 mg/kg 的伊美司他。
18. 如實施例 1 之方法，其中該 MDS 係復發性或難治性 MDS 且其中該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體。
19. 如實施例 18 之方法，其中該個體係輸血依賴型的。
20. 如實施例 18 之方法，其中該個體係非 del5q 人類患者。
21. 如實施例 1 至 20 中任一者之方法，其中該個體係未接受過選自去甲基化劑(HMA)及來那度胺的藥劑治療。
22. 一種使用於治療個體中之骨髓增生不良症候群的端粒酶抑制劑 (MDS)，該個體係未接受過選自去甲基化劑(HMA)、來那度胺、及其組合的藥劑治療。
23. 如實施例 22 所使用之端粒酶抑制劑，其中該 MDS 係復發性或難治性 MDS。
24. 如實施例 22 或 23 所使用之端粒酶抑制劑，其中該 MDS 對紅血球生成刺激劑(ESA)具有 MDS 復發性/難治性。
25. 如實施例 22 至 24 中任一者所使用之端粒酶抑制劑，其中該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體。
26. 如實施例 22 至 25 中任一者所使用之端粒酶抑制劑，其中該個體係輸血依賴型的。
27. 如實施例 26 所使用之端粒酶抑制劑，其中該輸血依賴型個體在投予該端粒酶抑制劑之前的 8 週期間具有約 4 個單位或更多的輸血需求。
28. 如實施例 22 至 27 中任一者所使用之端粒酶抑制劑，其中該個體係非 del5q 人類患者。
29. 如實施例 22 所使用之端粒酶抑制劑，其中該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體且係非 del5q 的。
30. 如實施例 22 至 28 中任一者所使用之端粒酶抑制劑，其中個體係未接受過來那度胺的治療。
31. 如實施例 22 至 29、或 30 中任一者所使用之端粒酶抑制劑，其中該 HMA 係選自地西他濱及阿紮胞苷。

32. 如實施例 31 所使用之端粒酶抑制劑，其中個體係未接受過地西他濱的治療。
33. 如實施例 31 所使用之端粒酶抑制劑，其中個體係未接受過阿紫胞苷的治療。
34. 如實施例 22 至 33 中任一者所使用之端粒酶抑制劑，其中該端粒酶抑制劑係伊美司他。
35. 如實施例 34 所使用之端粒酶抑制劑，其中該伊美司他係伊美司他鈉(metelstat sodium)。
36. 如實施例 22 至 35 中任一者所使用之端粒酶抑制劑，其中該 MDS 係復發性或難治性 MDS 且其中該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體。
37. 如實施例 36 所使用之端粒酶抑制劑，其中該個體係輸血依賴型的。
38. 如實施例 36 所使用之端粒酶抑制劑，其中該個體係非 del5q 人類患者。
39. 如實施例 22 至 36 中任一者所使用之端粒酶抑制劑，其中該端粒酶抑制劑係伊美司他，其中該使用包含以 1、2、3、4、5、6、7、8、或多於 8 個劑量週期投予，每個週期包含：
 - (a) 每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他；
 - (b) 每週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他維持四週；
 - (c) 每三週一次靜脈內投予約 2.5-10 mg/kg 的伊美司他；或
 - (d) 每四週一次靜脈內投予約 0.5-9.4 mg/kg 的伊美司他。
40. 如實施例 39 所使用之端粒酶抑制劑，其中每個劑量週期包含每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他。
41. 如實施例 40 所使用之端粒酶抑制劑，其中每個劑量週期包含每四週一次靜脈內投予約 7.5 mg/kg 的伊美司他。
42. 如實施例 22 至 41 中任一者所使用之端粒酶抑制劑，其中該個體係未接受過選自去甲基化劑(HMA)及來那度胺的藥劑治療。

43. 一種用於治療個體中之骨髓增生不良症候群的端粒酶抑制劑之用途，該個體係未接受過選自去甲基化劑(HMA)、來那度胺、及其組合的藥劑治療。
44. 如實施例 43 之用途，其中該 MDS 係復發性或難治性 MDS。
45. 如實施例 43 或 44 之用途，其中該 MDS 對紅血球生成刺激劑(ESA)具有 MDS 復發/難治性。
46. 如實施例 43 至 45 中任一者之用途，其中該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體。
47. 如實施例 43 至 46 中任一者之用途，其中該個體係輸血依賴型的。
48. 如實施例 47 之用途，其中該輸血依賴型個體在投予該端粒酶抑制劑之前的 8 週期間具有約 4 個單位或更多的輸血需求。
49. 如實施例 43 至 48 中任一者之用途，其中該個體係非 del5q 人類患者。
50. 如實施例 43 之用途，其中該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體且係非 del5q 的。
51. 如實施例 43 至 49 中任一者之用途，其中個體係未接受過來那度胺的治療。
52. 如實施例 43 至 50、或 51 中任一者之用途，其中該 HMA 係選自地西他濱及阿紮胞苷。
53. 如實施例 52 之用途，其中該個體係未接受過地西他濱的治療。
54. 如實施例 52 之用途，其中該個體係未接受過阿紮胞苷的治療。
55. 如實施例 43 至 54 中任一者之用途，其中該端粒酶抑制劑係伊美司他。
56. 如實施例 55 之用途，其中該伊美司他係伊美司他鈉。
57. 如實施例 43 至 56 中任一者之用途，其中該 MDS 係復發性或難治性 MDS 且其中該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體。
58. 如實施例 57 之用途，其中該個體係輸血依賴型的。
59. 如實施例 57 之用途，其中該個體係非 del5q 人類患者。

60. 如實施例 43 至 59 中任一者之用途，其中該端粒酶抑制劑係伊美司他，其中該使用包含以 1、2、3、4、5、6、7、8、或多於 8 個劑量週期投予，每個週期包含：
 - (a) 每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他；
 - (b) 每週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他維持四週；
 - (c) 每三週一次靜脈內投予約 2.5-10 mg/kg 的伊美司他；或
 - (d) 每四週一次靜脈內投予約 0.5-9.4 mg/kg 的伊美司他。
61. 如實施例 60 之用途，其中每個劑量週期包含每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他。
62. 如實施例 61 之用途，其中每個劑量週期包含每四週一次靜脈內投予約 7.5 mg/kg 的伊美司他。
63. 如實施例 43 至 62 中任一者之用途，其中該個體係未接受過選自去甲基化劑(HMA)及來那度胺的藥劑治療。
64. 一種治療骨髓增生不良症候群(MDS)之方法，其包含向有治療需要的個體投予有效量的端粒酶抑制劑，其中該個體係非 del5q 人類患者。
65. 如實施例 64 之方法，其中該 MDS 係復發性或難治性 MDS。
66. 如實施例 64 或實施例 65 之方法，其中該 MDS 對紅血球生成刺激劑(ESA)具有 MDS 復發性/難治性。
67. 如實施例 64 至 66 中任一者之方法，其中該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體。
68. 如實施例 64 至 67 中任一者之方法，其中該個體係輸血依賴型的。
69. 如實施例 68 之方法，其中該輸血依賴型個體在投予該端粒酶抑制劑之前的 8 週期間具有約 4 個單位或更多的輸血需求。
70. 如實施例 64 至 69 中任一者之方法，其中該端粒酶抑制劑係伊美司他。
71. 如實施例 70 之方法，其中該伊美司他係伊美司他鈉。

72. 如實施例 70 之方法，其中該端粒酶抑制劑係伊美司他並且以 1、2、3、4、5、6、7、8、或多於 8 個劑量週期投予，每個週期包含：
 - (a) 每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他；
 - (b) 每週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他維持四週；
 - (c) 每三週一次靜脈內投予約 2.5-10 mg/kg 的伊美司他；或
 - (d) 每四週一次靜脈內投予約 0.5-9.4 mg/kg 的伊美司他。
73. 如實施例 72 之方法，其中每個劑量週期包含每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他。
74. 如實施例 73 之方法，其中每個劑量週期包含每四週一次靜脈內投予約 7.5 mg/kg 的伊美司他。
75. 如實施例 64 之方法，其中該 MDS 係復發性或難治性 MDS 且其中該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體。
76. 如實施例 75 之方法，其中該個體係輸血依賴型的。
77. 一種用於治療個體中之骨髓增生不良症候群(MDS)的端粒酶抑制劑，該個體係非 del5q 人類患者。
78. 如實施例 77 所使用之端粒酶抑制劑，其中該 MDS 係復發性或難治性 MDS。
79. 如實施例 77 或 78 所使用之端粒酶抑制劑，其中該 MDS 對紅血球生成刺激劑(ESA)具有 MDS 復發性/難治性。
80. 如實施例 77 至 79 中任一者所使用之端粒酶抑制劑，其中該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體。
81. 如實施例 77 至 80 中任一者所使用之端粒酶抑制劑，其中該個體係輸血依賴型的。
82. 如實施例 81 所使用之端粒酶抑制劑，其中該輸血依賴型個體在投予該端粒酶抑制劑之前的 8 週期間具有約 4 個單位或更多的輸血需求。
83. 如實施例 77 至 82 中任一者所使用之端粒酶抑制劑，其中該端粒酶抑制劑係伊美司他。

84. 如實施例 83 所使用之端粒酶抑制，其中該伊美司他係伊美司他鈉(metelstat sodium)。
85. 如實施例 77 至 84 中任一者所使用之端粒酶抑制劑，其中該 MDS 係復發性或難治性 MDS 且其中該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體。
86. 如實施例 85 所使用之端粒酶抑制，其中該個體係輸血依賴型的。
87. 如實施例 77 至 86 中任一者所使用之端粒酶抑制劑，其中該端粒酶抑制劑係伊美司他，其中該使用包含以 1、2、3、4、5、6、7、8、或多於 8 個劑量週期投予，每個週期包含：
 - (a) 每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他；
 - (b) 每週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他維持四週；
 - (c) 每三週一次靜脈內投予約 2.5-10 mg/kg 的伊美司他；或
 - (d) 每四週一次靜脈內投予約 0.5-9.4 mg/kg 的伊美司他。
88. 如實施例 87 所使用之端粒酶抑制劑，其中每個劑量週期包含每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他。
89. 如實施例 88 所使用之端粒酶抑制劑，其中每個劑量週期包含每四週一次靜脈內投予約 7.5 mg/kg 的伊美司他。
90. 一種用於治療個體中之骨髓增生不良症候群的端粒酶抑制劑之用途，該個體係非 del5q 人類患者。
91. 如實施例 90 之用途，其中該 MDS 係復發性或難治性 MDS。
92. 如實施例 90 或 91 之用途，其中該 MDS 對紅血球生成刺激劑 (ESA)具有 MDS 復發性/難治性。
93. 如實施例 90 至 92 中任一者之用途，其中該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體。
94. 如實施例 90 至 93 中任一者之用途，其中該個體係輸血依賴型。
95. 如實施例 94 之用途，其中該輸血依賴型個體在投予該端粒酶抑制劑之前的 8 週期間具有約 4 個單位或更多的輸血需求。
96. 如實施例 90 至 95 中任一者之用途，其中該端粒酶抑制劑係伊美司他。

97. 如實施例 96 之用途，其中該伊美司他係伊美司他鈉。
98. 如實施例 90 至 97 中任一者之用途，其中該 MDS 係復發性或難治性 MDS 且其中該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體。
99. 如實施例 98 之用途，其中該個體係輸血依賴型的。
100. 如實施例 90 至 99 中任一者之用途，其中該端粒酶抑制劑係伊美司他，其中該用途包含以 1、2、3、4、5、6、7、8、或多於 8 個劑量週期投予，每個週期包含：
 - (a) 每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他；
 - (b) 每週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他維持四週；
 - (c) 每三週一次靜脈內投予約 2.5-10 mg/kg 的伊美司他；或
 - (d) 每四週一次靜脈內投予約 0.5-9.4 mg/kg 的伊美司他。
101. 如實施例 100 之用途，其中每個劑量週期包含每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他。
102. 如實施例 101 之用途，其中每個劑量週期包含每四週一次靜脈內投予約 7.5 mg/kg 的伊美司他。

【符號說明】

無

【序列表】

【0117】 本申請案含有序列表，其已經以 ASCII 格式藉由電子方式建檔且其全文以引用方式併入本文中。該 ASCII 副本（建立於 2018 年 6 月 19 日）命名為 JBI5134WOPCT_SL.txt 且大小為 574 位元組。

序列表

<110> 美商健生生物科技公司(JANSSEN BIOTECH, INC.)

<120> 治療骨髓增生不良症候群之方法

<130> JBI5134WOPCT

<140>

<141>

<150> 62/685,542

<151> 2018-06-15

<150> 62/595,329

<151> 2017-12-06

<150> 62/538,315

<151> 2017-07-28

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 13

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成寡核苷酸

<400> 1

tagggtaga caa

13

申請專利範圍

1. 一種端粒酶抑制劑用於製備治療有治療需要的個體中骨髓增生不良症候群(MDS)的藥物之用途，其中該端粒酶抑制劑係伊美司他，其中該個體係非 del5q 人類患者，其中該個體係未接受過選自去甲基化劑(hypomethylating, HMA)、來那度胺(lenalidomide)、及其組合的藥劑治療，且其中該 MDS 對紅血球生成刺激劑(ESA)具有 MDS 復發性或難治性。
2. 如請求項 1 所述之用途，其中該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體。
3. 如請求項 1 所述之用途，其中該個體係輸血依賴型的。
4. 如請求項 3 所述之用途，其中該輸血依賴型個體在投予該端粒酶抑制劑之前的 8 週期間具有約 4 個單位或更多的輸血需求。
5. 如請求項 1 所述之用途，其中該個體係未接受過來那度胺治療。
6. 如請求項 1 所述之用途，其中該個體係未接受過 HMA 治療。
7. 如請求項 1 所述之用途，其中該個體係未接受過來那度胺及 HMA 治療。
8. 如請求項 6 所述之用途，其中該 HMA 係地西他濱。
9. 如請求項 6 所述之用途，其中該 HMA 係阿紮胞苷。
10. 如請求項 1 所述之用途，其中該伊美司他係伊美司他鈉。
11. 如請求項 1 所述之用途，其中該個體係輸血依賴型的，且其中該個體分類為低或中度-1 IPSS 風險 MDS 之個體。
12. 如請求項 1 所述之用途，其中該端粒酶抑制劑係以 1、2、3、4、5、6、7、8、或多於 8 個劑量週期投予，每個週期包含：
 - (a) 每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他；
 - (b) 每週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他維持四週；
 - (c) 每三週一次靜脈內投予約 2.5-10 mg/kg 的伊美司他；或
 - (d) 每四週一次靜脈內投予約 0.5-9.4 mg/kg 的伊美司他。
13. 如請求項 12 所述之用途，其中每個劑量週期包含每四週一次靜脈內投予約 7-10 mg/kg 的伊美司他。

14. 如請求項 10 所述之用途，其中該端粒酶抑制劑係以 1、2、3、4、5、6、7、8、或多於 8 個劑量週期投予，且其中每個劑量週期包含每四週一次靜脈內投予約 7.5 mg/kg 的伊美司他鈉。
15. 如請求項 10 所述之用途，其中該端粒酶抑制劑係以 1、2、3、4、5、6、7、8、或多於 8 個劑量週期投予，且其中每個劑量週期包含每四週一次靜脈內投予約 4.5 mg/kg 至約 11.7 mg/kg 的伊美司他鈉。

圖式

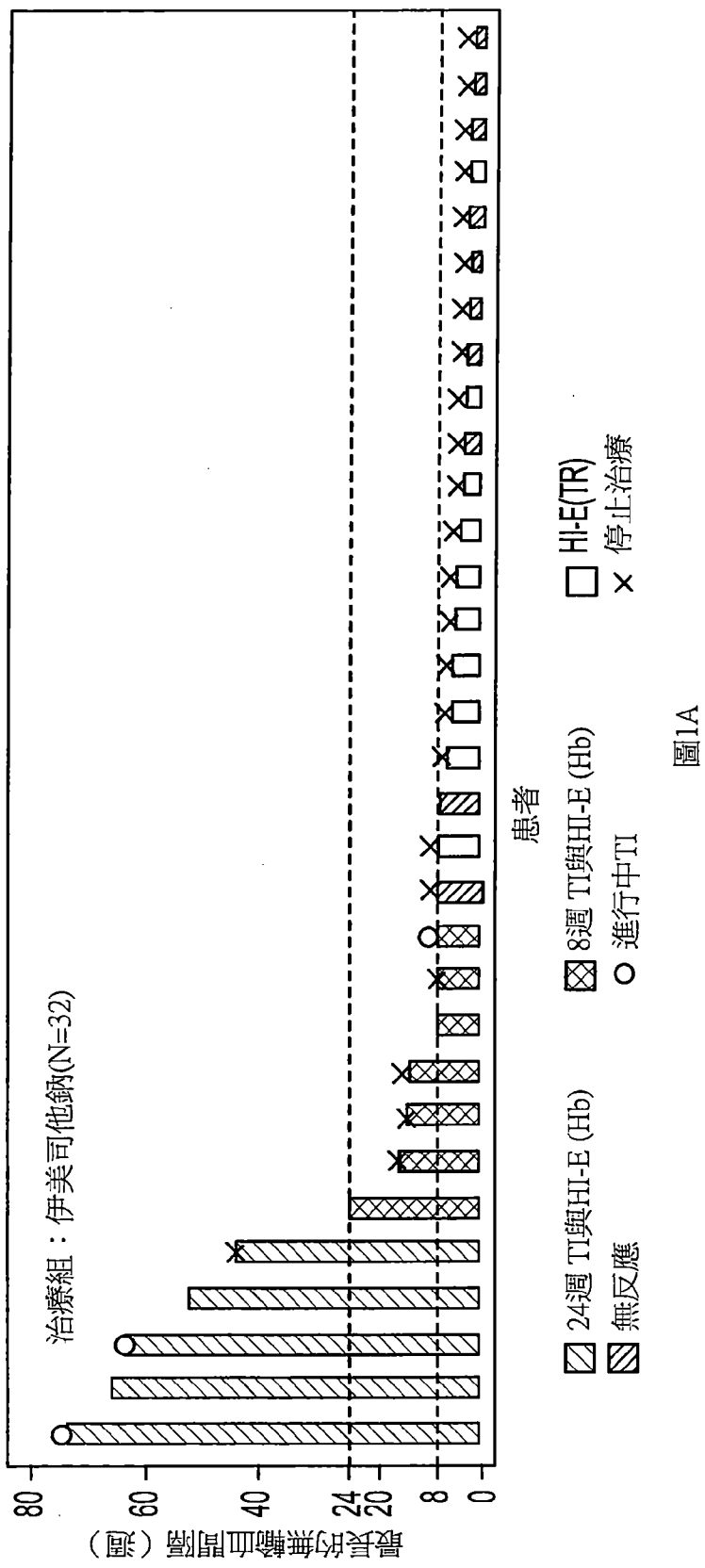
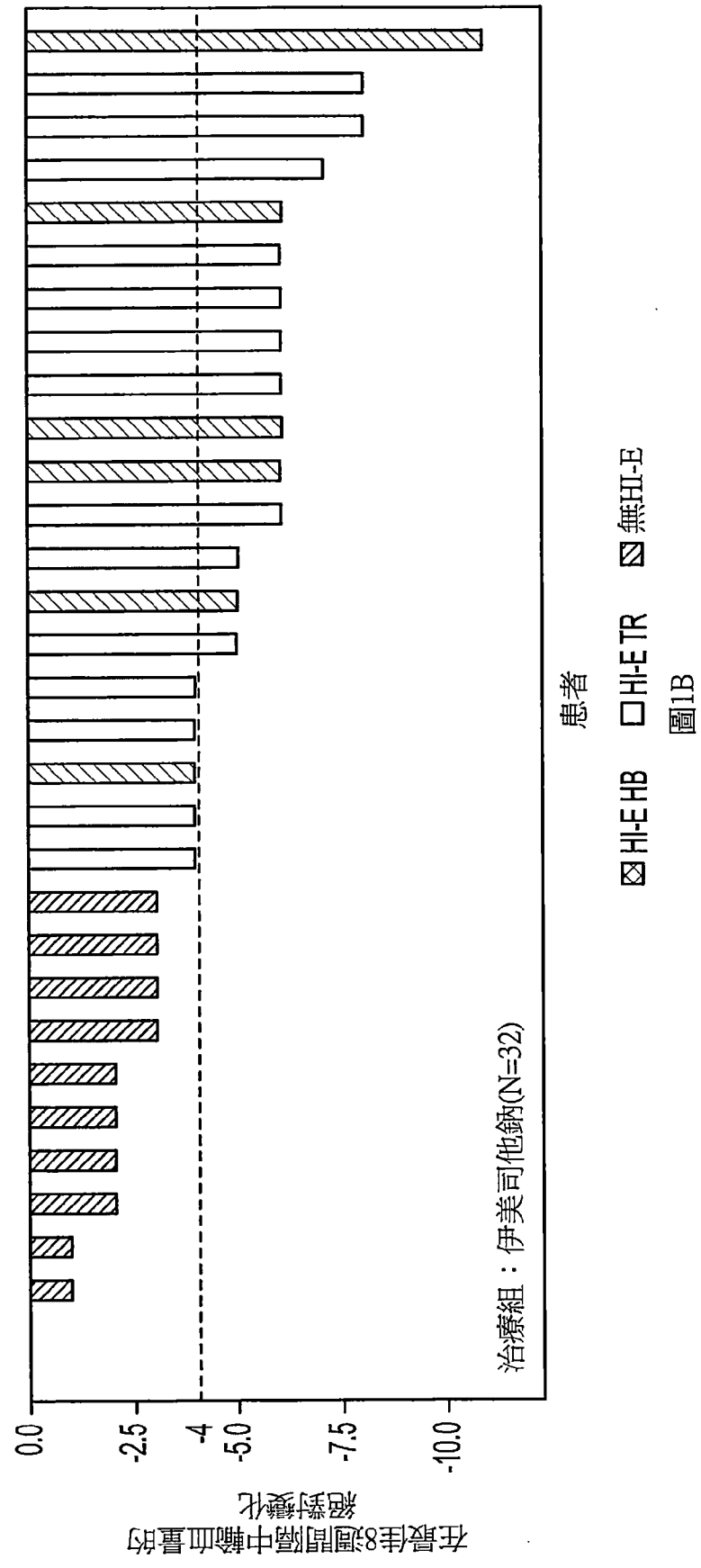


圖1A



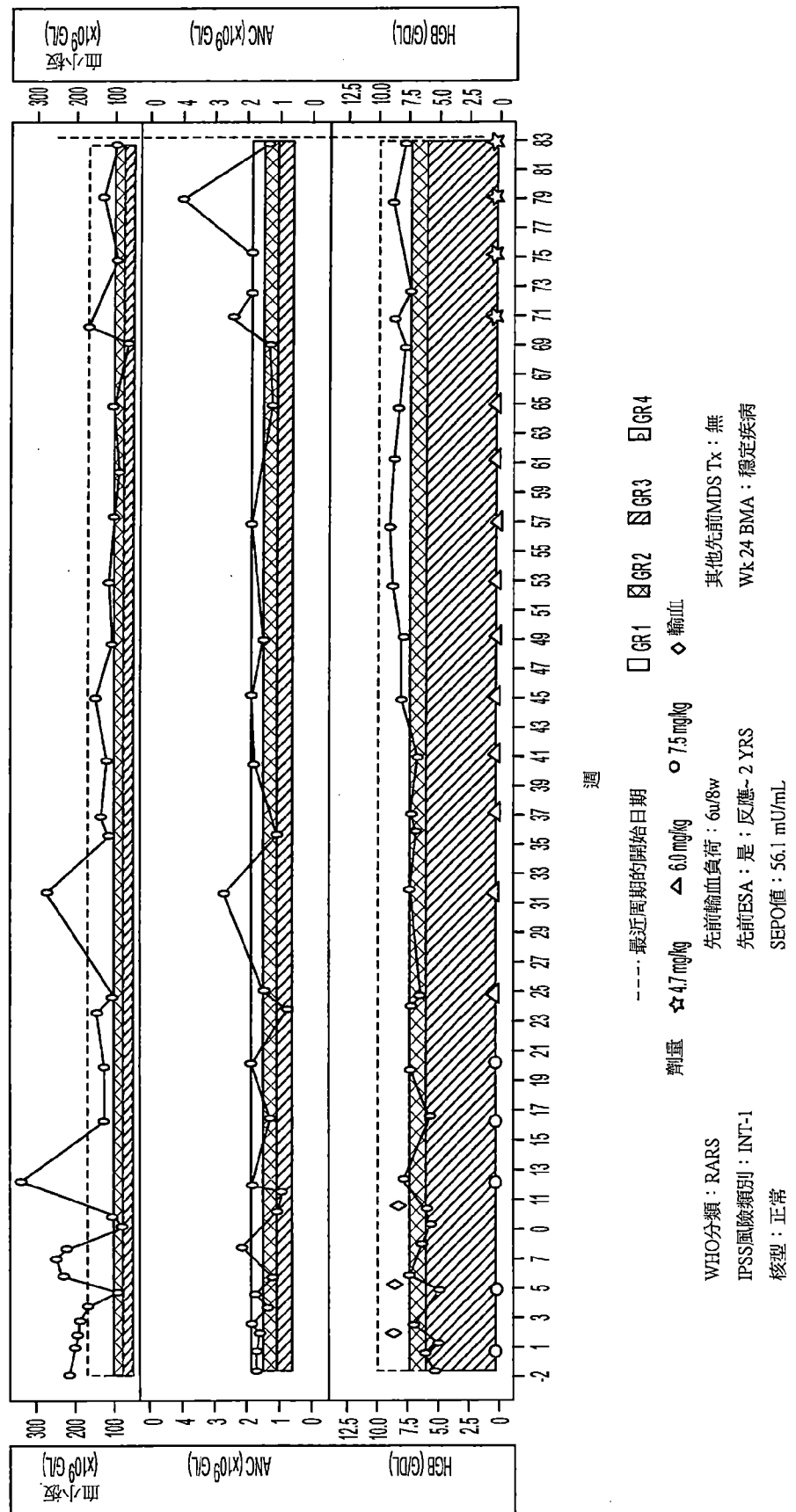
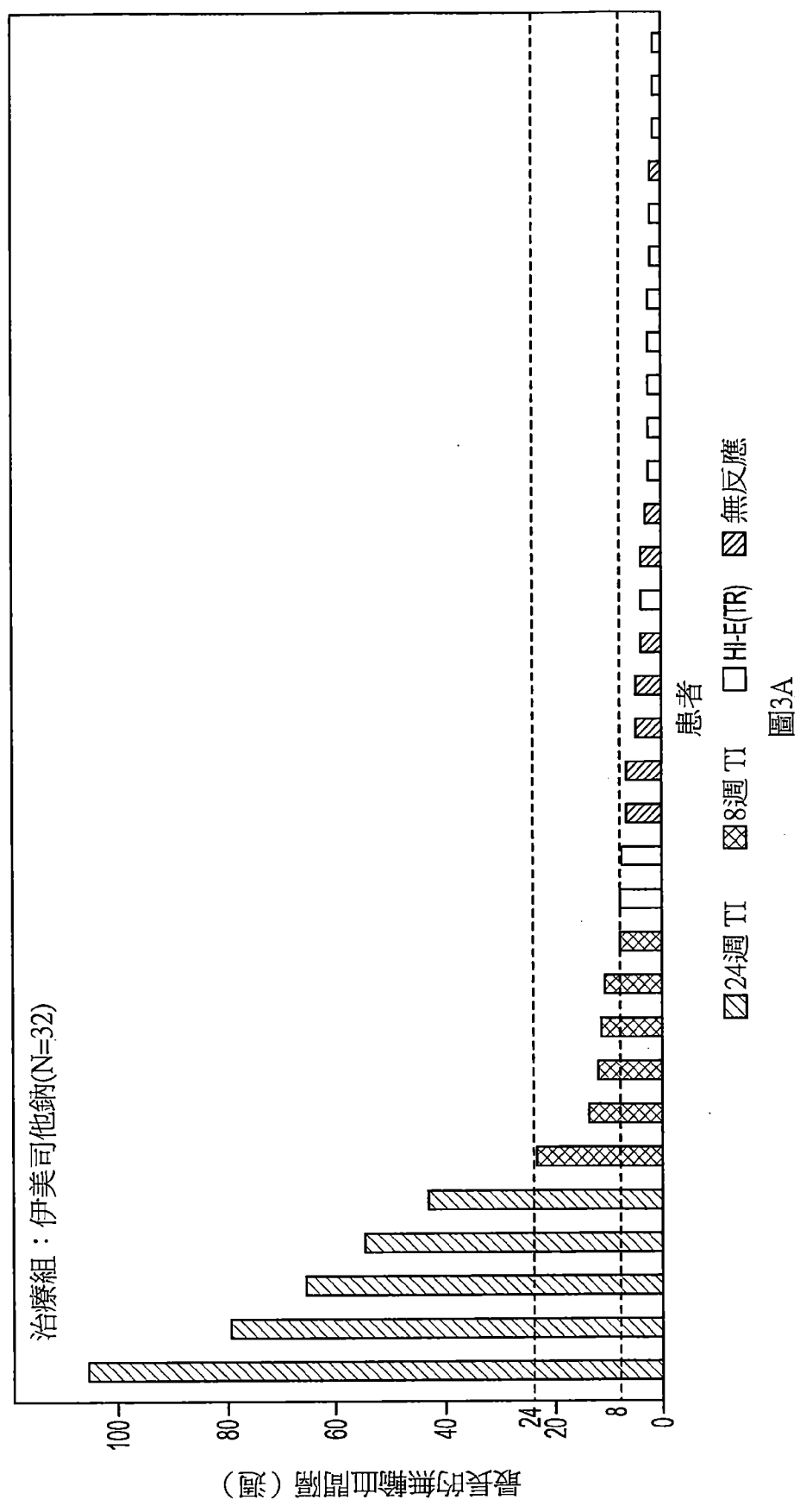


圖2





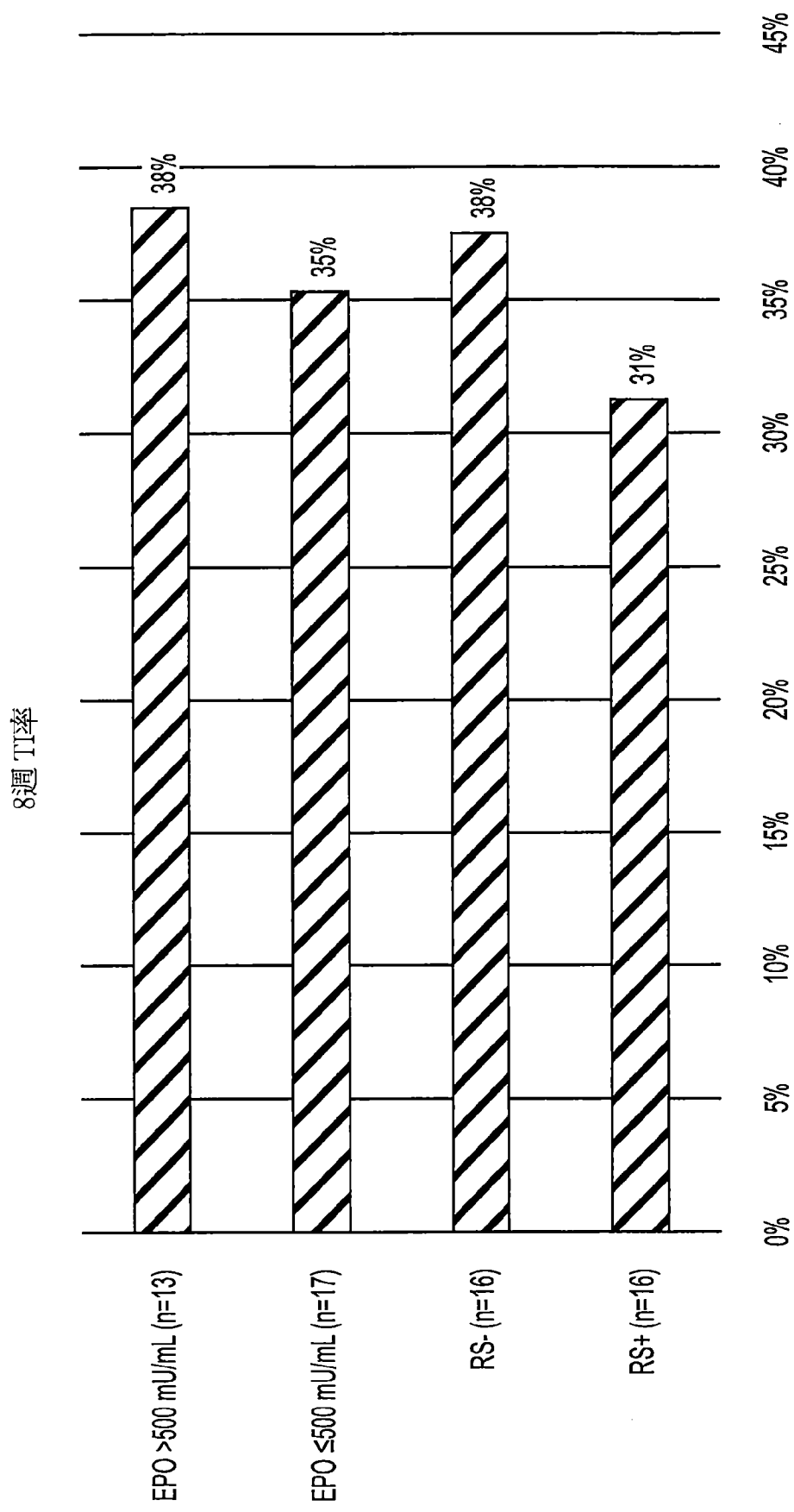
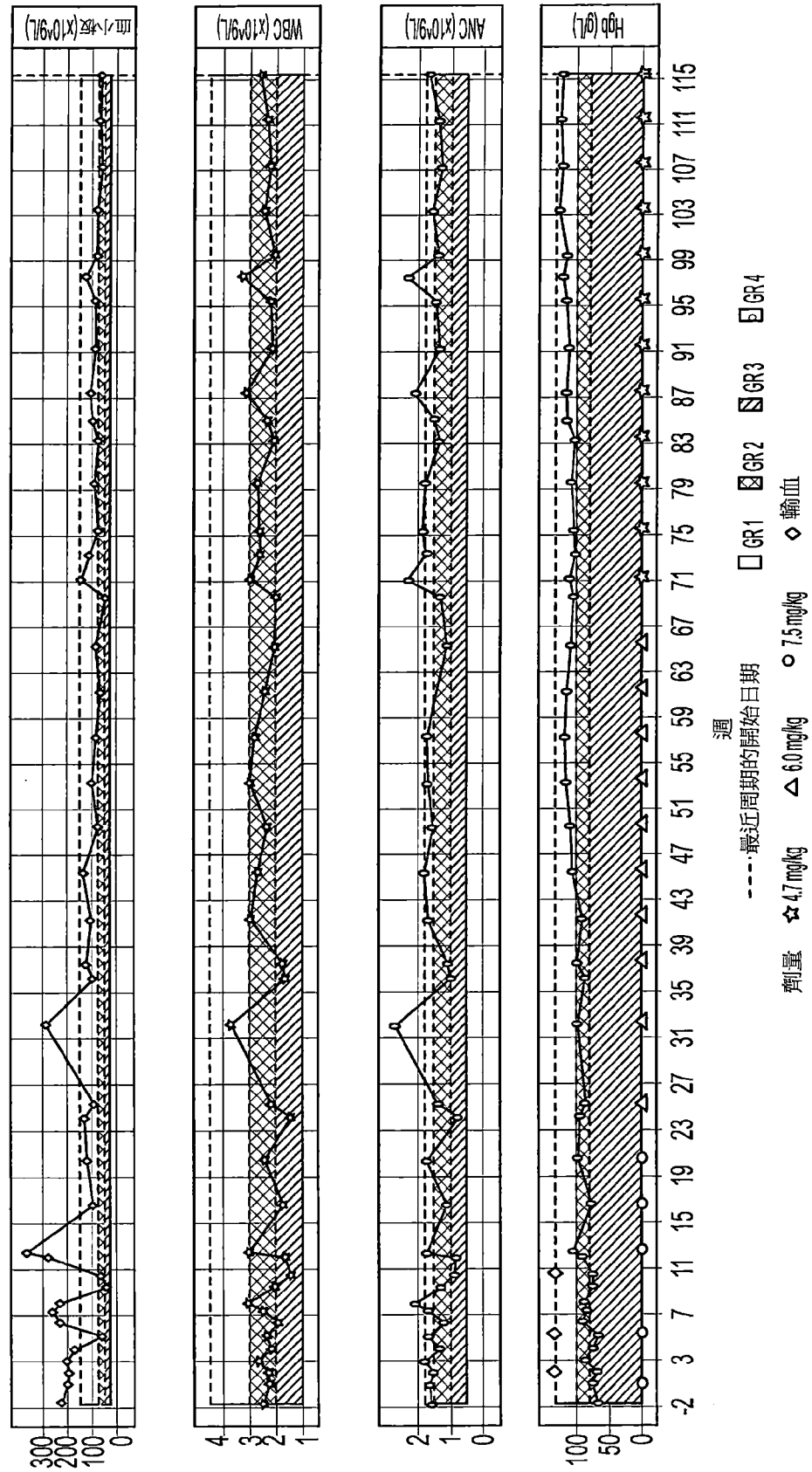


圖4



WHO分類: RARS	先前輸血負荷: 6w/8w	其他先前MDS Tx: 無
IPSS風險類別: INT-1	先前ESA: 是; 反應~2 YRS	Wk 24 BMA: 穩定疾病
核型: 正常	SEPO值: 56.1 mU/mL	Wk 96 BMA: 完全反應

圖5

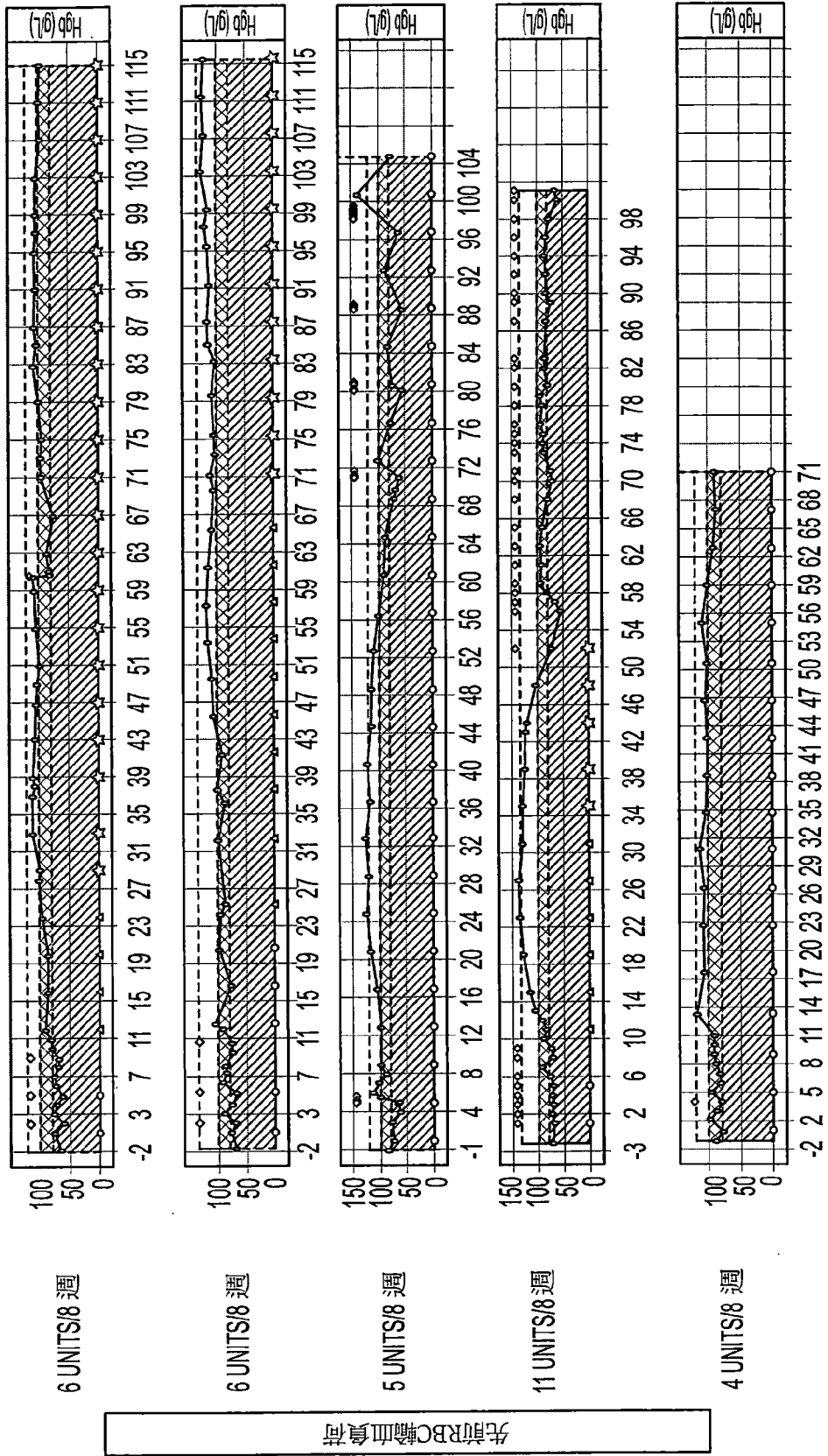


圖6