



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122867** (13) **C2**

(51) МПК (2021.01)

A61K 38/21 (2006.01)

A61K 47/60 (2017.01)

A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2017 05540**

(22) Дата подання
заявки: **06.11.2015**

(24) Дата, з якої є
чинними права
інтелектуальної
власності: **14.01.2021**

(31) Номер
попередньої
заявки
відповідно до
Паризької
конвенції: **14192114.8**

(32) Дата подання
попередньої
заявки
відповідно до
Паризької
конвенції: **06.11.2014**

(33) Код держави-
учасниці
Паризької
конвенції, до
якої подано
попередню
заявку: **EP**

(41) Публікація
відомостей про
заявку: **10.10.2017, Бюл.№
19**

(46) Публікація
відомостей про
державну
реєстрацію: **13.01.2021, Бюл.№
2**

(86) Номер та дата
подання
міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **PCT/US2015/059410,
06.11.2015**

(72) Винахідник(и):

**Лінь Ко-Чун (US),
Кладе Крістоф (AT),
Загрійчук Олег (AT)**

(73) Володілець (володільці):

ФАРМАЕСЕНТІЯ КОРПОРЕЙШН,

13F, No. 3 Park (YuanQu) Street, Nangang District, Taipei City
11503, Taiwan (TW)

(74) Представник:

Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:

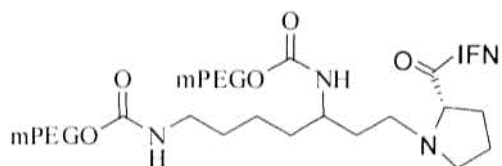
Anonymous, "Study Drugs - Proud-PV Phase III Study",
(20140603), URL:
<http://web.archive.org/web/20140603131156/http://www.proud-pv.com/study-drugs.html>, (20150415), XP055183229
Quintás-Cardama A et al: Pegylated interferon alfa-2a yields
high rates of hematologic and molecular response in patients
with advanced essential thrombocythemia and polycythemia
vera / J Clin Oncol. // 2009 Nov 10; 27(32): pp. 5418-5424

UA 122867 C2

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ПЕГІЛЬОВАНОГО ІНТЕРФЕРОНУ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу лікування мієлопроліферативного захворювання у суб'єкта, який включає введення, потребуючого цього, суб'єкту від 50 до 540 мкг дози пегільованого інтерферону типу I один раз в 3-4 тижні протягом періоду лікування, який триває доти, поки суб'єкт проявляє, щонайменше 60 % зниження алельного навантаження JAK2V617F, де пегільований інтерферон типу I є кон'югатом формули:



в якому mPEG має молекулярну масу, рівну 20 кДа, і IFN є інтерфероном- α 2b.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Пегільований інтерферон типу I для застосування при лікуванні інфекційного захворювання, раку або мієлопроліферативного захворювання у суб'єкта, який потребує цього, при лікуванні суб'єкту вводять пегільований інтерферон типу I в дозі від 50 до 540 мкг з регулярним інтервалом протягом періоду лікування, інтервалом, рівним від 3 до 8 тижнів.

Попередній рівень техніки

Інтерферони (IFN) являють собою білки, синтезовані і вивільнювані клітинами-господарями у відповідь на присутність таких патогенів, як віруси, бактерії, паразити або пухлинні клітини. У типовому сценарії інфіковані вірусом клітини будуть вивільняти інтерферони, спричиняючи посилення антивірусного захисту сусідніми клітинами.

IFN належать до великого класу глікопротеїнів, відомих як цитокіни. Інтерферони були так названі за їх здатність "втручатися" у вірусну реплікацію, захищаючи клітини від вірусної інфекції. Понад двадцять різних генів і білків IFN були ідентифіковані у тварин, включаючи людей. Як правило, їх поділяють на три класи: IFN типу I, IFN типу II і IFN типу III. IFN всіх трьох класів важливі для боротьби з вірусними інфекціями і для регуляції імунної системи.

Були розроблені рекомбінантні IFN, і вони є комерційно доступними.

Завдяки їх різноманітній біологічній активності, було запропоновано використовувати IFN для лікування ряду станів, як-то інфекційні захворювання і рак. Однак застосування IFN в цілому було обмежено рядом недоліків, включаючи імуногенність, яка могла призводити до утворення нейтралізуючих антитіл, втрати клінічної відповіді і до короткого періоду напіврозпаду, а це означає, що для підтримки терапевтично ефективних концентрацій білка було необхідне часте приймання доз.

Ці проблеми були частково вирішені шляхом кон'югації IFN з полімерами, як-то поліетиленгліколь. Декілька різних типів IFN в даний час затверджені для застосування на людях, включаючи пегільований інтерферон-альфа-2b ("Pegintron") і пегільований інтерферон-альфа-2a ("Pegasys"). Ці пегільовані лікарські засоби вводять один раз на тиждень, а не два чи три рази на тиждень, як це було необхідно для звичайного інтерферону-альфа. При застосуванні разом з протівірусним лікарським засобом рибавірином пегільований інтерферон ефективний при лікуванні гепатиту C.

Однак, незважаючи на те, що кон'югати інтерферон-полімер клінічно корисні, вони також мають ряд несприятливих побічних ефектів, як-то грипоподібні симптоми, підвищення температури тіла, погане самопочуття, втома, головний біль, біль у м'язах, судоми, запаморочення, витончення волосся і депресія. Також в місці ін'єкції часто спостерігають почервоніння, біль і ущільнення.

Коли потрібне тривале лікування, побічні ефекти є особливо важливими чинниками. Зниження частоти введення і загальної сумарної введеної кількості може зменшити побічні ефекти і підвищити переносимість. Однак попередні подібні спроби не показали будь-якої задовільною терапевтичної ефективності.

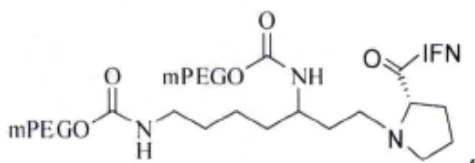
Суть винаходу

В одному з аспектів, описаному в цьому документі, забезпечено спосіб лікування інфекційного захворювання, раку або мієлопроліферативного захворювання у суб'єкта, спосіб, що включає введення потребуючому в цьому суб'єкті від 50 до 540 мкг дози пегільованого інтерферону типу I з регулярним інтервалом, рівним від 2-х до 4-х тижнів, протягом періоду лікування (тобто 3, 4, 5, 6, 7 або 8 тижнів).

В одному з втілень, мієлопроліферативні захворювання це мієлофіброз, істинна поліцитемія або ідіопатична тромбоцитемія.

В одному з аспектів, охоплених в цьому документі, забезпечений спосіб лікування мієлопроліферативного захворювання у суб'єкта, цей спосіб включає: введення суб'єкту, який потребує цього від 50 до 540 мкг дози пегільованого інтерферону типу I на першому регулярному інтервалі протягом першого періоду лікування, перший інтервал тривалістю від 1 до 4 тижнів, і введення суб'єкту від 50 до 540 мкг дози пегільованого інтерферону типу I на другому регулярному інтервалі протягом другого періоду лікування, другий інтервал тривалістю від 3 до 8 тижнів.

В одному з втілень, пегільовані інтерферон типу I являє собою структуру



в якій mPEG має молекулярну масу, рівну 20 кДа, і IFN це інтерферон-α2b.

Загальна кількість пегільованого інтерферону типу I, який вводиться суб'єкту на певний період протягом другого періоду лікування була нижча, ніж загальна кількість, яка вводиться за певний період протягом першого періоду лікування.

У втіленні, перший період лікування триває доти, поки суб'єкт проявляє (i) нормалізацію, щонайменше, одного гематологічного параметра і/або (ii), щонайменше, 50 % -ве зниження алельного навантаження JAK2V617F.

В одному з конкретних втілень, перший інтервал становить від 1 до 2 тижнів, і другий інтервал становить 4 тижні.

Також в цьому документі описаний пегільований інтерферон типу I для застосування в лікуванні інфекційного захворювання, раку або мієлопроліферативного захворювання у суб'єкта, який потребує цього, в якому від 50 до 540 мкг дози пегільованого інтерферону типу I вводять суб'єкту з регулярним інтервалом протягом періоду лікування, інтервал, становить від 3 до 8 тижнів.

Докладні описи одного або декількох втілень наведені на доданих кресленнях і в наведеному нижче описі. Інші ознаки, завдання та переваги втілень будуть очевидні з опису і креслень і з формули винаходу.

Короткий опис креслень

Фіг. 1 являє собою гістограму, яка показує підтримування будь-якої гематологічної відповіді до і після переведення на 4-тижневу схему приймання лікарського засобу.

Фіг. 2 являє собою гістограму, яка показує підтримку будь-якої молекулярної відповіді до і після переведення на 4-тижневу схему приймання лікарського засобу.

Здійснення винаходу

Дані, які описані нижче, показали, що введення пегільованого інтерферону типу I з великими інтервалами несподівано може забезпечити ефективні і навіть підвищені відповіді у суб'єктів у порівнянні з режимом введення один раз на тиждень або один раз на два тижні. Зниження частоти ін'єкцій також явно і значно покращує перенесення та знижує побічні ефекти. Крім того, результати показали, що безперервне введення низьких доз пегільованого інтерферону є важливою змінною для індукції молекулярних відповідей. Крім того, було показано, що ефекти довгострокового застосування пегільованого інтерферону типу I в низьких дозах є плейотропними, наприклад, викликають індукцію імунного нагляду.

Відповідно, в цьому документі описані способи, які включають введення пегільованого інтерферону типу I з регулярним інтервалом для лікування суб'єкта, який потребує цього (наприклад, суб'єкта з інфекційним захворюванням, раком чи мієлопроліферативним захворюванням).

Пегільований інтерферон типу I, який вводиться з регулярними інтервалами, вибирають з групи, яка складається з інтерферону- α , інтерферону- β , інтерферону- ω , інтерферону- λ і інтерферону-t. Більш конкретно, він являє собою інтерферон- α 2b або 2a.

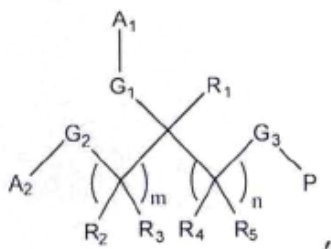
У переважному втіленні, пегільований інтерферон-a-2b вводять протягом періоду лікування.

Ліофілізовані композиції, які містять пег-інтерферон-a-2b, безводний двоосновний фосфат натрію, дигідрат одноосновного фосфату натрію, сахарозу і полісорбат 80, поставляються на ринок компанією Schering Corporation, Kenilworth, NJ у вигляді флаконів PEGIntron® і PEGIntron® Redipen (дивись, PEG-Intron® Product Information, Rev. 2/05). Redipen® це двокамерний скляний картридж, який містить ліофілізований PEGIntron в одній камері і стерильну воду для ін'єкцій в іншій камері. Виробник рекомендує зберігання при кімнатній температурі для флаконів PEG-Intron® (тобто 25 °C) і зберігання при зниженій температурі для картриджів PEG-Intron Redipen (тобто від 2° до 8 °C).

Пегільований інтерферон-a-2b, виготовлений з білків людини доступний, наприклад, під торговою назвою Pegasys®.

В одному з втілень, моно-пегільований, пролін-заміщений інтерферон-a-2b вводять через регулярні проміжки часу.

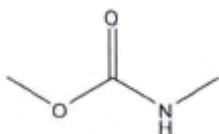
Пегільований інтерферон Типу I може являти собою кон'югат формули I:



формула I

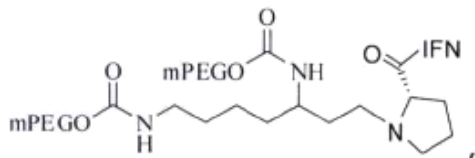
В якій кожен з R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , незалежно, являє собою H C_{1-5} -алкіл, C_{2-5} -алкеніл, C_{2-5} -алкініл, арил, гетероарил, C_{3-8} -циклоалкіл або C_{3-8} -гетероциклоалкіл; кожен з A_1 і A_2 , незалежно, являє собою фрагмент полімеру; кожен з G_1 , G_2 , і G_3 , незалежно, являє собою зв'язок або зв'язує функціональну групу; P являє собою фрагмент інтерферону- α ; m дорівнює 0 або цілому числу з 1-10; і n є цілим числом з 1-10.

Посилаючись на наведену вище формулу, кон'югат може мати одну або декілька з наведених нижче ознак: G_3 являє собою зв'язок, і P являє собою фрагмент інтерферону- α , в якому аміногрупа на N-кінці приєднана до G_3 ; A_1 і A_2 є угруповання поліалкілен оксиду, з молекулярною масою, що становить 2-100 кДа (переважно 10-30 кДа), кожен з G_1 і G_2 являє собою



(В якій O приєднаний до A_1 або A_2 , і NH приєднаний до атому вуглецю, як показано у формулі I) або кожен з G_1 і G_2 являє собою сечовину, сульфонамід або амід, (в якій N приєднаний до атому вуглецю, як показано у формулі I); m дорівнює 4, n дорівнює 2, і кожен з R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 являє собою H ; і угруповання інтерферону- α являє собою модифіковане угруповання інтерферону- α , яке містить 1-4 додаткових амінокислотних залишки.

В одному з втілень, кон'югатом є AOP2014/P1101, який має формулу:



в якій $mPEG$ має молекулярну масу, рівну 20 кДа, і IFN є інтерферон- $\alpha 2b$ (наприклад, людський інтерферон- $\alpha 2b$).

Кон'югат формули I докладно описаний в WO2009/023826A1. Зокрема, WO2009/023826A1 розкриває спосіб виготовлення AOP2014/P1101.

У будь-якому із способів і застосувань, описаних в цьому документі, пегільований інтерферон типу I може бути введений будь-якими способами, відомими в даній галузі техніки, наприклад, шляхом підшкірного або внутрішньовенного введення. Пегільований інтерферон типу I може перебувати у складі композиції для ін'єкції.

В одному з аспектів, пегільований інтерферон типу I вводять суб'єкту, який потребує цього протягом деякого періоду часу (тобто періоду лікування) в дозі, рівній від 50 до 540 мкг протягом періоду лікування, який становить, щонайменше, 3 тижні, наприклад, щонайменше, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або більше тижнів. Наприклад, доза може бути введена кожні 3, 4, 5, 6, 7 або 8 тижнів. Також розглядається інтервал, який визначається в днях або місяцях. Регулярний інтервал, рівний від 21 до 56 днів (наприклад, 21, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 35, 42, 49 і 56 днів), один місяць або два місяці може бути застосований в способі.

Термін "доза" відноситься до кількості речовини, яка вводиться суб'єкту одночасно.

Термін "інтервал" відноситься до проміжку часу між введенням двох послідовних доз.

Період лікування може дорівнювати, щонайменше, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 або більше місяців. В одному з переважних втілень період лікування становить 2, 3 і більше років.

Доза, яка вводиться під час періоду лікування, варіюється від 50 до 540 мкг. Доза може становити 50 мкг, аж до 55 мкг, конкретно, аж до 60 мкг, конкретно, аж до 65 мкг, конкретно, аж до 75 мкг, конкретно, аж до 80 мкг, конкретно, аж до 85 мкг, конкретно, аж до 90 мкг, конкретно, аж до 95 мкг, конкретно, аж до 100 мкг, конкретно, аж до 105 мкг, конкретно, аж до 110 мкг, конкретно, аж до 115 мкг, конкретно, аж до 120 мкг, конкретно, аж до 125 мкг, конкретно, аж до

130 мкг, конкретно, аж до 135 мкг, конкретно, аж до 140 мкг, конкретно, аж до 145 мкг, конкретно, аж до 150 мкг, конкретно, аж до 155 мкг, конкретно, аж до 160 мкг, конкретно, аж до 165 мкг, конкретно, аж до 170 мкг, конкретно, аж до 175 мкг, конкретно, аж до 180 мкг, конкретно, аж до 185 мкг, конкретно, аж до 190 мкг, конкретно, аж до 195 мкг, конкретно, аж до 200 мкг, конкретно, аж до 205 мкг, конкретно, аж до 210 мкг, конкретно, аж до 215 мкг, конкретно, аж до 225 мкг, конкретно, аж до 230 мкг, конкретно, аж до 235 мкг, конкретно, аж до 240 мкг, конкретно, аж до 245 мкг, конкретно, аж до 250 мкг, конкретно, аж до 255 мкг, конкретно, аж до 260 мкг, конкретно, аж до 265 мкг, конкретно, аж до 270 мкг, конкретно, аж до 275 мкг, конкретно, аж до 280 мкг, конкретно, аж до 285 мкг, конкретно, аж до 290 мкг, конкретно, аж до 295 мкг, конкретно, аж до 300 мкг, конкретно, аж до 305 мкг, конкретно, аж до 310 мкг, конкретно, аж до 315 мкг, конкретно, аж до 320 мкг, конкретно, аж до 325 мкг, конкретно, аж до 330 мкг, конкретно, аж до 335 мкг, конкретно, аж до 340 мкг, конкретно, аж до 345 мкг, конкретно, аж до 350 мкг, конкретно, аж до 400 мкг, конкретно, аж до 450 мкг, конкретно, аж до 500 мкг або аж до 540 мкг.

В альтернативному втіленні, доза, яка вводиться під час періоду лікування становить від 50 до 500 мкг, конкретно, від 50 до 100 мкг, альтернативно, від 100 до 150 мкг, альтернативно, від 150 до 200 мкг, альтернативно, від 200 до 250 мкг, альтернативно, від 250 до 300 мкг, альтернативно, від 300 до 350 мкг, альтернативно, від 350 до 400 мкг, альтернативно, від 400 до 450 мкг, альтернативно, від 450 до 500 мкг або від 500 до 540 мкг.

Протягом будь-якого періоду лікування, пегільований інтерферон типу I можуть вводити в постійній дозі, що означає, що дозу вводять кожного разу або вводять дози, які лише мінімально відрізняються (наприклад, зміна дози або відхилення від дози було менш ніж 10 %, конкретно, менш ніж 5 %, конкретно, менш ніж 1 %). Альтернативно, різні дози можуть бути введені через регулярні проміжки часу під час періоду лікування. Наприклад, інтерферон може бути введений в конкретній дозі з регулярним інтервалом протягом певного часу, і потім його можуть вводити в іншій дозі (вище або нижче, ніж перша доза) в ті ж регулярні проміжки часу.

Суб'єкт може бути суб'єктом, який раніше не отримував лікування інтерфероном, або суб'єктом, якому попередньо вводили дозу (наприклад, 12,5, 15, 18,75 або 25 мкг) інтерферону типу I один раз на тиждень або кожні два тижні.

Введення пегільованого інтерферону типу I з регулярним інтервалом може бути застосоване для лікування мієлопроліферативного захворювання (MPD), яке обирається з мієлопроліферативних новоутворень (MPN), конкретно, з хронічної мієлоїдної лейкемії, BCR-ABL1-позитивної, хронічної нейтрофільної лейкемії, істинної поліцитемії, первинного мієлофіброза, ідіопатичної тромбоцитемії, хронічної еозинофільної лейкемії, без додаткових уточнень, мастоцитозу, мієлопроліферативних новоутворень, які піддаються класифікації; мієлоїдних і лімфоїдних новоутворень, пов'язаних з еозинофілією і порушеннями в PDGFRA, PDGFRB або FGFR1, конкретно, мієлоїдних і лімфоїдних новоутворень, пов'язаних з перебудовою PDGFRA, мієлоїдних і лімфоїдних новоутворень, пов'язаних з порушеннями в PDGFRB, мієлоїдних і лімфоїдних новоутворень, пов'язаних з порушеннями в FGFR1; мієлодиспластичних/мієлопроліферативних новоутворень (MDS/MPN), конкретно, хронічної мієломоноцитарної лейкемії, атипової хронічної мієлоїдної лейкемії, BCR-ABL1-негативної, ювенільної мієломоноцитарної лейкемії, згодної форми: рефракторної анемії з кільцевими сидеробластами і тромбоцитозом; мієлодиспластичного синдрому (MDS), конкретно, рефракторної цитопенії з однолінійною дисплазією, рефрактерної анемії, рефрактерної нейтропенії, рефракторної тромбоцитопенії, рефракторної анемії з кільцевими сидеробластами, рефрактерної цитопенії з мультилінійною дисплазією, рефрактерної анемії з надлишком бластів, мієлодиспластичного синдрому з ізольованим del (5q), мієлодиспластичного синдрому, який не піддається класифікації, дитячого мієлодиспластичного синдрому; гострої мієлоїдної лейкемії і поріднених новоутворень, конкретно, гострої мієлоїдної лейкемії з повторюваними генетичними аномаліями, AML з t (8; 21) (q22; q22); RUNX1-RUNX1T1, AML c inv (16) (p 13, lq 22) або t (16; 16) (p 13, 1; q 22); CBFB-MYH11, APL c t (15; 17) (q 22; q 12); PML-RARA, AML c t (9; 11) (p 22; q 23); MLLT3-MLL, AML з t (6; 9) (p 23; q 34); DEKNUP214, AML c inv (3) (q 21 q 26,2) або t (3; 3) (q 21; q 26,2); RPN1-EV11, AML (мегакаріобластний) з t (1; 22) (p 13; q 13); RBM15-MKLI, гострої мієлоїдної лейкемії зі змінами, пов'язаними з мієлодисплазією, пов'язаними з терапією мієлоїдних новоутворень, гострої мієлоїдної лейкемії, без додаткових уточнень, AML з мінімальною диференціацією, AML без дозрівання, AML з дозріванням, гострої мієломоноцитарної лейкемії, гострої монобластної/моноцитарної лейкемії, гострої еритроїдної лейкемії, істинної еритроїдної лейкемії, еритролейкемію, еритроїдної/мієлоїдній, гострої мегакаріобластний лейкемії, гострої базофільної лейкемії, гострого панмієлоза з мієлофіброзом, мієлоїдної саркоми, мієлоїдних проліферацій, які відносяться до синдрому Дауна,

транзитного аномального мієлопоезу, мієлоїдної лейкемії, пов'язаної з синдромом Дауна, бластних новоутворень плазмочитов дендритних клітин; гострих лейкемій неоднозначного походження, конкретно, гострих недиференційованих лейкемій, гострої лейкемії змішаного фенотипу з t (9; 22) (q 34; qll.2); BCR-ABLI, гострої лейкемії змішаного фенотипу з t (v; 11q23);
 5 перебудованої MLL, гострої лейкемії змішаного фенотипу, В-мієлоїдній, NOS, гострої лейкемії змішаного фенотипу, Т-мієлоїдній, NOS, В-лімфобластній лейкемії/лімфоми, конкретно, В-лімфобластній лейкемії/лімфоми, NOS, В-лімфобластній лейкемії/лімфоми з повторюваними генетичними аномаліями, В-лімфобластній лейкемії/лімфоми з t (9; 22) (q34; qll.2); BCR-ABL 1, В-лімфобластній лейкемії/лімфоми з t (v; 11q23); перебудованої MLL, В-лімфобластній лейкемії/лімфоми з t (12; 21) (p13; q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1), В-лімфобластній лейкемії/лімфоми з гіпердіплоїдією, В-лімфобластній лейкемії/лімфоми з гіподіплоїдією. В-лімфобластній лейкемії/лімфоми з t (5; 14) (q31; q32) IL3-IGH, В-лімфобластній лейкемії/лімфоми з t (1;19)(q23; p13.3); TCF3-PBX1.

В одному з втілень, суб'єкт має такі мієлпроліферативні захворювання, як мієлофіброз,
 15 істинна поліцитемія або ідіопатична тромбоцитемія.

Суб'єкта, який потребує цього, можна лікувати пегільованим інтерфероном типу I, застосовуючи одну схему приймання протягом деякого періоду часу і потім переходячи на іншу схему приймання.

Більш конкретно, від 50 до 540 мкг дози пегільованого інтерферону типу I вводять суб'єкту,
 20 який потребує цього на першому регулярному інтервалі протягом першого періоду лікування, перший інтервал, становить від 1-ого до 4-х тижнів (наприклад, 1, 2, 3 або 4 тижні), і, згодом, від 50 до 540 мкг дози пегільованого інтерферону типу I вводять суб'єкту на другому регулярному інтервалі протягом другого періоду лікування, другий інтервал становить, щонайменше, 3 тижні (наприклад, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 тижнів).

Суб'єктів, які демонструють хорошу відповідь на схему приймання пегільованого
 25 інтерферону типу I, можна перевести на інший режим, в якому інтерферон вводять в меншій дозі або з великим інтервалом або і те, і інше.

В одному з втілень, загальна кількість пегільованого інтерферону типу I, який вводиться суб'єкту на певний період (наприклад, 1 тиждень, 2 тижні, 4 тижні, 1 місяць або 2 місяці)
 30 протягом другого періоду лікування, була нижча (наприклад, нижче на 20 %, 30 %, 40 %, 45 %, 50 % або більше), ніж загальна кількість, яка вводиться за той же певний період протягом першого періоду лікування. Наприклад, щомісячна загальна кількість інтерферону, введеного протягом другого періоду лікування, може бути нижча (наприклад, на 20 %, 30 %, 40 %, 45 %, 50 % нижче або ще нижче), ніж щомісячна загальна кількість, яка вводиться протягом першого
 35 періоду лікування.

Доза, яка вводиться протягом першого періоду лікування, і доза, яка вводиться протягом другого періоду лікування, можуть бути однаковими, але її вводять з різними інтервалами. Альтернативно, доза, яка вводиться протягом другого періоду лікування, може бути нижче, ніж
 40 доза, яка вводиться протягом першого періоду лікування.

Перший період лікування і другий період лікування можуть бути окремо рівними, щонайменше, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 або більше місяців (наприклад, 2, 3 або більше років).

Перший період лікування може тривати доти, поки суб'єкт демонструє хорошу відповідь на лікування. Чи добре відповідає суб'єкт на лікування, може бути визначено фахівцем, що
 45 практикує в даній області техніки на підставі прийнятих в даній області техніки критеріїв.

В одному з втілень, суб'єкта переводять на другий режим лікування, якщо він або вона демонструють (i) нормалізацію, щонайменше, одного гематологічного параметра і/або (ii), щонайменше, 50 %-ве зниження алельного навантаження JAK2V617F.

Конкретно, подальше зниження алельного навантаження JAK2V617F може бути досягнуто завдяки переводженню на другий режим лікування, в якому інтервал лікування становить від 3 до 8 тижнів. Більш конкретно, вказане зниження алельного навантаження JAK2V617F може дорівнювати 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або аж до 99 %, конкретно, в
 50 рамках періоду лікування, рівного 1, 2 або більше років.

Гематологічний параметр являє собою "нормалізований" параметр, коли його значення вважається достатнім для полегшення пов'язаного з хворобою несприятливої події (наприклад, тромбозу або анемії) або для зниження його ризику у суб'єкта. Гематокрит, кількість лейкоцитів і
 55 тромбоцитів є типовими гематологічними параметрами. Гематокрит, менший ніж 45 % (без флеботомії в двох попередніх місяцях), кількість тромбоцитів, менша ніж $400 \times 10^9/\text{л}$, і кількість лейкоцитів, менший ніж $10 \times 10^9/\text{л}$, кожний може розглядатися як нормалізований гематологічний
 60 параметр.

Інші ознаки хорошої відповіді можуть включати нормальний розмір селезінки (виміряний за допомогою ультразвуку), відсутність будь-яких тромбоемболічних ускладнень, і зниження вимоги до флеботомії, щонайменше, на 50 %.

5 Якщо суб'єкт продовжує демонструвати хорошу відповідь при другому режимі лікування, суб'єкта можна перевести на ще один режим, який додатково зменшує частоту введення або дозу (або обидва) пегільованого інтерферону типу I.

10 Наведений нижче конкретний приклад має розглядатися просто як ілюстративний, а не обмежувальний ні яким чином решту частини розкриття. Без подальших уточнень, вважається, що фахівець в даній області техніки може, на основі наведеного в цьому документі опису, застосувати дане розкриття в його повному обсязі. Всі публікації, процитовані в даному документі, цим включені як відсилання в усій своїй повноті.

Приклад 1

15 AOP2014/P1101 являє собою довготривалий пегільований IFN-a-2b нового покоління, який складається переважно з однієї ізоформи, на відміну від інших комерційно доступних пегільованих інтерферонів.

План дослідження

20 Неконтрольоване дослідження зі збільшенням дози фази I/II з розширенням когорти, яка включала 51 пацієнта з PV, які або могли не піддаватися циторедуктивній терапії, або отримували попереднє лікування. AOP2014/P1101 вводили підшкірно в діапазоні доз 50-540 мкг кожні два тижні. Головними цілями було визначення максимальної переносимої дози, а також спостереження за довгостроковою безпекою та ефективністю в термінах нормалізації показників крові і молекулярних порушень.

25 Варіант переведення на графік "один раз кожні чотири тижні" був здійснений в зміненому протоколі для пацієнтів, які добре реагували на лікування і брали участь в дослідженні протягом більше одного року. Доза лікарського засобу дослідження повинна залишатися незмінною після переведення, що призведе до зменшення (приблизно наполовину) загального впливу лікарського засобу. Результати цього переведення представлені тут.

Результати

30 Пацієнти отримували дозу кожні два тижні на підставі правил приймання препарату фази II (період A - середня тривалість впливу становить 34 тижні, і середня щомісячна доза становить 484 мкг) до опції переведення. 33 пацієнта отримували дозу кожні два тижні протягом першого року (період B - середня тривалість впливу становить 12 тижнів, і середня щомісячна доза становить 413 мкг), і продемонструвавши користь від лікування, були оцінені як такі, що мають підстави для переведення. Потім 28 пацієнтів переводили на графік один раз кожні чотири тижні 35 (період C - середня тривалість впливу становить 42 тижні, і середня щомісячна доза становить 221 мкг). Після переведення дев'ять пацієнтів отримували дозу, рівну 100 мкг або менше, кожен. Початкові характеристики включених пацієнтів показані в таблиці 1.

Таблиця 1. Початкова інформація

Параметр	Значення
Вибірка для оцінювання безпеки пацієнтів (всіх лікували)	51
Вік на момент початку дослідження, роки, середній (мін-макс)	56 (35-82)
Чоловіки n (%)	31 (61%)
Спленомегалія (довжина > 2см за сонографією), пацієнти (%)	31 (61%)
Довжина селезінки за сонографією, середньому в см (мін-макс)	13,1 (8,0-22,0)
Пацієнти з флеботомією за 3 місяці перед скринінгом, n (%)	31 (61%)
Кількість флеботомій за 3 місяці перед скринінгом, n (%)	2 (1-8)
Історія PV до вступу в дослідження, місяців, середня (Q1-Q3)	17,0 (3,6-68,8)
Основні серцево-судинні події в медичній історії, пацієнти (%)	11 (22%)
Попередня обробка HU, пацієнти (%)	17 (33%)
Hct, %, середня (мін-макс)	44,8 (36,9-53,8)
Тромбоцити, г/л, середня (мін-макс)	429 (148-1016)
WBC, г/л, середня (мін-макс)	11,1 (4,7-30,9)
JAK2V617F-позитивні	100%
% алельного навантаження V617F, середній (мін-макс)	41% (2%-100%)
Вибірка для оцінки безпеки, пацієнти	51
Включені в фазу I	25
Включені в фазу II	26
Тривалість спостереження, тижнів, середня (мін-макс)	80 (4-170)
Оцінювані пацієнти з тривалістю лікування > 1 року	30
Групи пацієнтів, проаналізовані для поточного порівняння	
Період А, 2-тижнева схема приймання: всі пацієнти за винятком тих, які вибули до тижня 18 (V5)	45
Період В, 2-тижнева схема приймання - ПІДТРИМУЄТЬСЯ з метою: завершили один рік лікування і отримали підстави на переведення, але не були переведені протягом певного терміну.	33
Період С, 4-тижнева схема приймання: всі пацієнти, які були переведені на 4-е тижневий графік.	28

Коментар: один і той же самий пацієнт міг бути порахований двічі в рамках сприятливих періодів, якщо не був одразу переведений, але залишався на 2-тижневій схемі приймання на першому році і був переведений на 4-тижневу схему приймання пізніше.

Після переведення, показники крові нормалізувалися і залишалися стабільними після одного року лікування і могли бути підтримані (гематокрит, середній, % - період А: 43, період В: 43, період С: 42; WBC, середнє, г/л - період А: 6,1, період В: 5,9, період С: 5,7; тромбоцити, середнє, г/л період А: 246, період В: 211, період С: 204), довжина селезінки залишалася стабільною в межах нормального діапазону після переведення у більшості пацієнтів (середнє, в см період А: 11,4, період В: 8,3, період С: 10,3).

Повна відповідь, як найкращу індивідуальну відповідь, можна підтримувати у 42 % пацієнтів періоду А, 55 % періоду В і 67 % періоду С, в той час як для пацієнтів, які дали часткову гематологічну відповідь на лікування, результати були рівні 60 %, 71 % і 67 %, відповідно. Молекулярна відповідь безперервно поліпшується з часом, при підтримці на кращому індивідуальному рівні у 31 % пацієнтів періоду А, у порівнянні з 42 % у пацієнтів періоду В і 75 % у пацієнтів періоду С. Зниження частоти застосування і загальної дози впливу призводило до зменшення числа випадків несприятливих подій, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу від 0,17/0,09 (період А) і 0,3/0,09 (період В) до 0,08/0,03 (період С) (виміряних як середня кількість несприятливих подій [AE] на пацієнта при дії протягом тижня).

Підтримка будь-якої гематологічної відповіді до і після переведення на 4-тижневу схему приймання лікарського засобу показана на Фіг. 1 і в таблиці 2.

Таблиця 2. Підтримка будь-якої гематологічної відповіді між трьома групами порівняння

4 тижні проти 2 тижнів p (Мак-Немар) = 0,782		2 тижні		
		Не підтримується	Підтримується	Сума
4 тижні	Не підтримується	3	6	9
		10,7%	21,4%	32,1%
	Підтримується	7	12	19
		25,0%	42,9%	67,9%
	Сума	10	18	23
		35,7%	64,3%	100,0%
4 тижні проти 2 тижнів - ПІДТРИМУЄТЬСЯ p (Мак-Немар) = 0,564		2 тижні - ПІДТРИМУЄТЬСЯ		
		Не підтримується	Підтримується	Сума
4 тижні	Не підтримується	3	5	8
		11,5%	19,2%	30,8%
	Підтримується	7	11	18
		26,9%	42,3%	69,2%
	Сума	10	16	26
		38,5%	61,5%	100,0%

5

Підтримка будь-якого гематологічної відповіді до і після переведення на 4-тижневу схему приймання лікарського засобу показана на Фіг. 2 і в таблиці 3.

Таблиця 3. Підтримка будь-якої молекулярної відповіді між трьома групами порівняння

4 тижні проти 2 тижнів p (Мак-Немар) = 0,020		2 тижні		
		Не підтримується	Підтримується	Сума
4 тижні	Не підтримується	4	3	7
		14,3%	10,7%	25,0%
	Підтримується	12	9	21
		42,9%	32,1%	75,0%
	Сума	16	12	28
		57,1%	42,9%	100,0%
4 тижні проти 2 тижнів - ПІДТРИМУЄТЬСЯ p (Мак-Немар) = 0,052		2 тижні - ПІДТРИМУЄТЬСЯ		
		Не підтримується	Підтримується	Сума
4 тижні	Не підтримується	4	3	7
		15,4%	11,5%	26,9%
	Підтримується	10	9	19
		38,5%	34,0%	73,1%
	Сума	14	12	26
		53,8%	46,2%	100,0%

10

Дані від кінцевих точок, попередньо визначених у проспективному дослідженні, продемонстрували доцільність подальшого зниження частоти введення AOP2014/P1101 до одного разу на тиждень кожні чотири тижні у відповідальних пацієнтів, які попередньо отримували лікування кожні два тижні. Зниження частоти ін'єкцій не пов'язано з відсутністю відповіді, але явно покращує переносимість. Нарешті, безперервне зниження алейного навантаження JAK2 у суб'єктів показало, що важлива скоріше тривалість дії інтерферону, а не доза, для індукції молекулярних відповідей. Описані вище отримані результати дозволяють припустити, що ефекти, пов'язані з інтерфероном-α в PV, являють собою плейотропні ефекти

15

(наприклад, індукують імунний нагляд), які можуть безперервно підтримуватися на низьких рівнях AOP2014/P1101.

Приклад 2

5 Неконтрольоване дослідження зі збільшенням дози фази I/II з розширенням когорти включає, щонайменше, 30 пацієнтів з ідіопатичною тромбоцитемією, які або могли не піддаватися циторедуктивній терапії, або отримували попереднє лікування. AOP2014/P1101 вводили підшкірно в діапазоні доз 50-540 мкг кожні два тижні. Спостерігали за максимальної стерпною дозою, а також за довгостроковою безпекою та ефективністю в термінах нормалізації показників крові і молекулярних порушень.

10 Варіант переведення на графік "один раз кожні чотири тижні" був здійснений для пацієнтів, які добре реагували на лікування і брали участь в дослідженні протягом більше одного року. Пацієнтів, які отримували дозу кожні два тижні протягом першого року і демонстрували користь від лікування, оцінювали як таких, що мають підстави на переведення. Далі пацієнтів переводили на графік один раз кожні чотири тижні. Доза лікарського засобу дослідження повинна залишатися незмінною після переведення, що призведе до зниження (приблизно наполовину) загального впливу лікарського засобу.

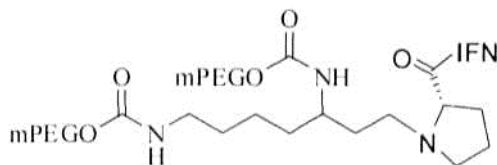
Інші втілення

Всі ознаки, розкриті в даному описі можуть бути з'єднані у будь-якому поєднанні. Кожна ознака, розкрита в даному описі, фахівцем може бути замінена альтернативною ознакою з тією ж, еквівалентною або аналогічною метою. Таким чином, якщо прямо не зазначено інше, кожна розкрита ознака є лише приклад із загального ряду еквівалентних або подібних ознак.

З наведеного вище опису, фахівець в даній галузі техніки може легко визначити основні характеристики описаних втілень, і без відступу від його сутності і об'єму, може вносити у втілення різні зміни і модифікації, щоб адаптувати його до різних застосувань і умов. Таким чином, інші втілення також знаходяться в межах формули винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

30 1. Спосіб лікування мієлопроліферативного захворювання у суб'єкта, який включає введення, потребуючого цього, суб'єкту від 50 до 540 мкг дози пегільованого інтерферону типу I один раз в 3-4 тижні протягом періоду лікування, який триває доти, поки суб'єкт проявляє, щонайменше 60 % зниження алельного навантаження JAK2V617F, де пегільований інтерферон типу I є кон'югатом формули:



35 в якому mPEG має молекулярну масу, рівну 20 кДа, і IFN є інтерфероном- $\alpha 2b$.

2. Спосіб за п. 1, в якому мієлопроліферативне захворювання являє собою мієлопроліферативні новоутворення (MPN), мієлоїдні або лімфоїдні новоутворення, пов'язані з еозинофілією і порушеннями в PDGFRA, PDGFRB або FGFR1, мієлодиспластичні або мієлопроліферативні новоутворення (MDS/MPN), мієлодиспластичний синдром (MDS), гостру мієлоїдну лейкемію і споріднені новоутворення, гострі лейкемії неоднозначного походження або В-лімфобластну лейкемію/лімфому, мієлофіброз, справжню поліцитемію або ідіопатичну тромбоцитемію.

3. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 2, в якому пегільований інтерферон типу I вводять один раз на 4 тижні.

45 4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, в якому період лікування становить щонайменше від 2 до 12 місяців.

5. Спосіб за п. 4, в якому період лікування становить щонайменше 12 місяців.

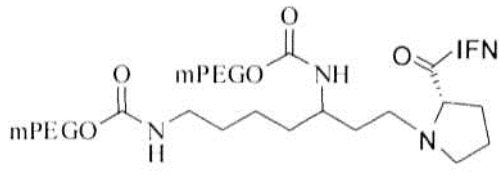
6. Спосіб за пп. 1-5, в якому вводять постійну дозу пегільованого інтерферону типу I.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, в якому суб'єкту попередньо вводять інтерферон типу І один раз на тиждень протягом щонайменше від 2 до 12 місяців.

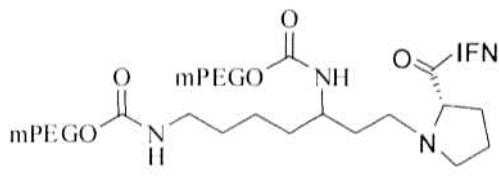
8. Спосіб за п. 7, в якому суб'єкту попередньо вводять від 12,5 до 25 мкг дози інтерферону типу I один раз на тиждень протягом щонайменше від 2 до 12 місяців.

9. Розпізнавання мієлопроліферативних захворювань, які являють собою первинний мієлофіброз, справжню поліцитемію або ідіопатичну тромбоцитемію, у суб'єкта, що включає:

- введення суб'єкту, який потребує цього, від 50 до 540 мкг дози пегільованого інтерферону типу I один раз в 1-4 тижні протягом першого періоду лікування, і введення суб'єкту від 50 до 540 мкг дози пегільованого інтерферону типу I один раз в 3-4 тижні протягом другого періоду лікування, де цей період лікування триває доти, поки суб'єкт проявляє щонайменше 60 % зниження алельного навантаження JAK2V617F, і в якому пегільований інтерферон типу I є кон'югатом за формулою I:

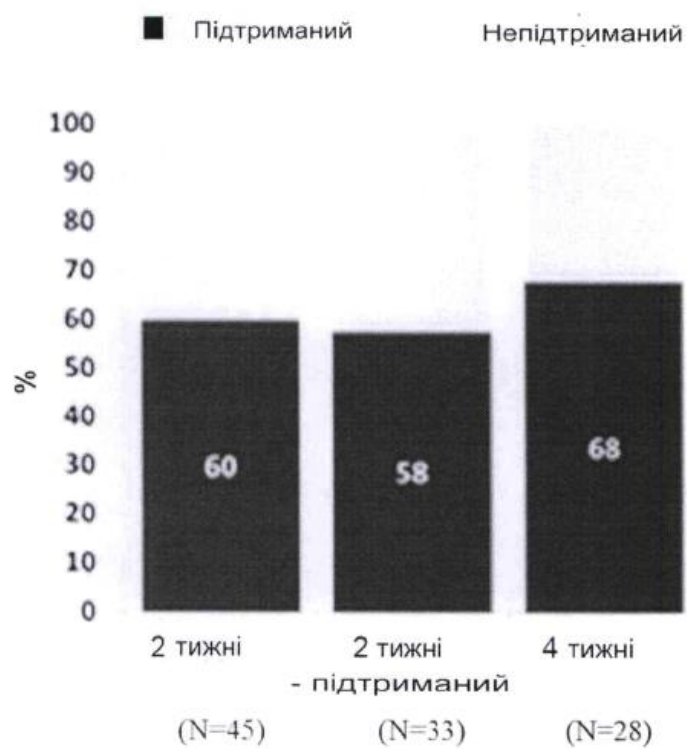


- де mPEG має молекулярну масу, рівну 20 кДа, і IFN є інтерфероном-α2b.
10. Спосіб за п. 9, в якому загальна кількість пегільованого інтерферону типу I, яка вводиться суб'єкту на певний період протягом другого періоду лікування, нижча загальної кількості, яка вводиться на певний період протягом першого періоду лікування.
11. Спосіб за п. 9, в якому пегільований інтерферон типу I вводять один раз в 1-2 тижні впродовж першого періоду лікування.
12. Спосіб за п. 11, в якому пегільований інтерферон типу I вводять один раз на 4 тижні впродовж другого періоду лікування.
13. Спосіб за будь-яким з пп. 9-12, в якому другий період лікування становить щонайменше від 2 до 12 місяців.
14. Спосіб за будь-яким з пп. 9-13, в якому перший період лікування становить щонайменше від 2 до 12 місяців.
15. Спосіб за будь-яким з пп. 9-14, в якому постійну дозу пегільованого інтерферону типу I вводять протягом першого періоду лікування.
16. Спосіб за будь-яким з пп. 9-15, в якому постійну дозу пегільованого інтерферону типу I вводять під час другого періоду лікування.
17. Спосіб за п. 15 або 16, в якому постійна доза, яка вводиться протягом другого періоду лікування, нижче постійної дози, яка вводиться під час першого періоду лікування.
18. Спосіб за п. 15 або 16, в якому одну і ту ж постійну дозу вводять протягом першого періоду лікування і другого періоду лікування.
19. Застосування пегільованого інтерферону типу I для лікування мієлопроліферативних захворювань у суб'єкта, при якому від 50 до 540 мкг дози пегільованого інтерферону типу I вводять суб'єкту один раз в 1-4 тижні, який потребує цього, протягом першого періоду лікування, і згодом, від 50 до 540 мкг дози пегільованого інтерферону типу I вводять суб'єкту один раз в 3-4 тижні протягом другого періоду лікування, де цей період лікування триває доти, поки суб'єкт проявляє, щонайменше 60 % зниження алельного навантаження JAK2V617F, де пегільований інтерферон типу I є кон'югатом формули:

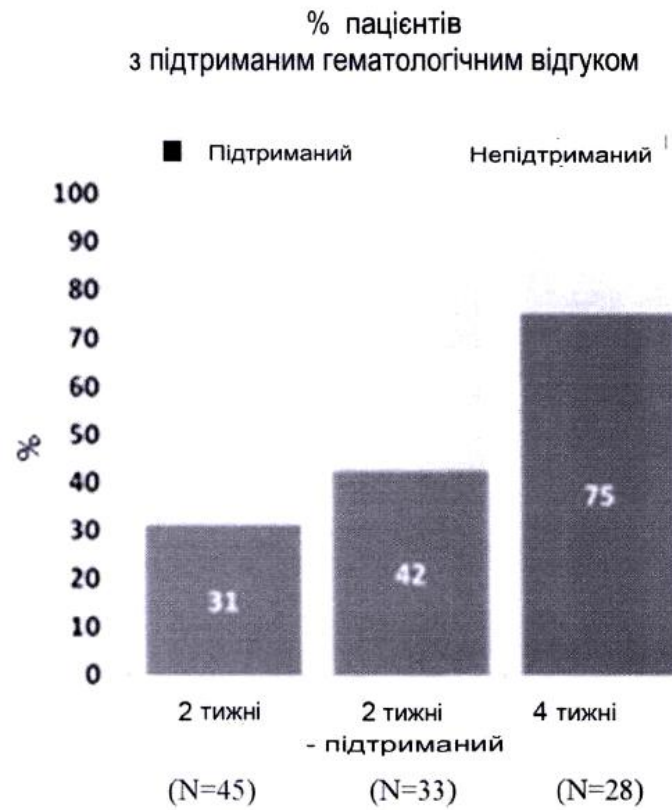


де mPEG має молекулярну масу, рівну 20 кДа, і IFN є інтерфероном-α2b.

% пацієнтів
з підтриманим гематологічним відгуком



Фіг. 1



Фіг. 2