

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 777**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7125 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

C12Q 1/68 (2008.01)

A61K 47/54 (2007.01)

C12Q 1/6883 (2008.01)

C12Q 1/6886 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2014 PCT/US2014/064112**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15069758**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2014 E 14860231 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 3065828**

54 Título: **Métodos y materiales para tratar neoplasias hematológicas**

30 Prioridad:

06.11.2013 US 201361900854 P

14.11.2013 US 201361904195 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.06.2019

73 Titular/es:

**MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION
AND RESEARCH (100.0%)
200 First Street S.W.
Rochester, MN 55905, US**

72 Inventor/es:

TEFFERI, AYALEW

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 717 777 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos y materiales para tratar neoplasias hematológicas

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional U.S. Serie nº 61/900.854, presentada el 6 de noviembre de 2013, y de la Solicitud Provisional U.S. Serie nº 61/904.195, presentada el 14 de noviembre de 2013.

Antecedentes

1. Campo técnico

10 Este documento se refiere a métodos y materiales implicados en el tratamiento de neoplasias hematológicas. Por ejemplo, este documento proporciona métodos y materiales para usar inhibidores de telomerasa para tratar neoplasias hematológicas, tales como neoplasias hematológicas con un genotipo de mutación de complejo del proceso de corte y empalme, o que se presentan con sideroblastos en anillo en la médula ósea.

2. Información antecedente

15 Las neoplasias hematológicas son cánceres que afectan a la sangre, médula ósea, y/o ganglios linfáticos. La mielofibrosis es un tipo de neoplasia hematológica (por ejemplo, una leucemia crónica o trastorno de la médula ósea) que interrumpe la producción normal de glóbulos rojos. El resultado puede ser la cicatrización de la médula ósea, conduciendo a anemia grave, debilidad, fatiga, y un bazo e hígado agrandados. La anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS) es otro tipo de neoplasia hematológica. La RARS tiene típicamente 5 por ciento o menos de mieloblastos en médula ósea. La RARS se puede distinguir de la anemia refractaria en base a que tiene
20 células eritroides con sideroblastos en anillo anormales (por ejemplo, alrededor de 15 por ciento de células eritroides con sideroblastos en anillo anormales).

Sumario

25 Este documento proporciona métodos y materiales para tratar neoplasias hematológicas. Por ejemplo, este documento proporciona métodos y materiales para usar un inhibidor de telomerasa (por ejemplo, Imetelstat (GRN163) o Imetelstat sódico (GRN163L)) para tratar una neoplasia hematológica. En algunos casos, un inhibidor de telomerasa, tal como Imetelstat o Imetelstat sódico, se puede usar neoplasias hematológicas con un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme o que se presentan con sideroblastos en anillo en la médula ósea. Por ejemplo, un inhibidor de telomerasa, tal como Imetelstat o Imetelstat sódico, se puede usar para tratar
30 mielofibrosis (por ejemplo, mielofibrosis primaria o mielofibrosis secundaria), mielofibrosis con un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme, mielofibrosis que se presenta con sideroblastos en anillo en la médula ósea, o RARS.

35 Como se describe aquí, los seres humanos con una neoplasia hematológica se pueden evaluar para determinar la presencia de un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme, sideroblastos en anillo en la médula ósea, o ambos. Si está presente cualquiera de ellos o ambos, entonces ese ser humano se puede tratar con un inhibidor de telomerasa, tal como Imetelstat o Imetelstat sódico. En tales casos, la dosis de Imetelstat o Imetelstat sódico puede ser menor que 9,4 mg/kg/mes (por ejemplo, la dosis puede estar entre 8,0 mg/kg/mes y 6,0 mg/kg/mes). También, en tales casos, incluso si la dosis es 9,4 mg/kg/mes o mayor, se le puede pedir al ser humano que experimente (o se someta a) una mayor monitorización para determinar la toxicidad del fármaco. Por ejemplo, un ser humano que presenta una neoplasia hematológica que tiene la presencia de un genotipo de mutación del
40 complejo del proceso de corte y empalme, sideroblastos en anillo en la médula ósea, o ambos, que se trata con un inhibidor de telomerasa tal como Imetelstat o Imetelstat sódico, se puede monitorizar para determinar la mielosupresión (por ejemplo, menores recuentos o recuentos peligrosamente bajos de plaquetas y/o glóbulos blancos).

45 En general, un aspecto de este documento incluye un método para tratar una neoplasia hematológica. El método comprende, o consiste esencialmente en, administrar Imetelstat o Imetelstat sódico a un mamífero identificado por tener una neoplasia hematológica con la presencia de un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme, sideroblastos en anillo en la médula ósea, o ambos, en condiciones en las que se trata la neoplasia hematológica. El mamífero puede ser un ser humano. El método puede comprender administrar imetelstat sódico al mamífero. La neoplasia hematológica puede ser mielofibrosis. La neoplasia hematológica puede ser anemia refractaria con sideroblastos en anillo.

50 En otro aspecto, este documento incluye un método para invertir la fibrosis de médula ósea en un mamífero con mielofibrosis. El método comprende, o consiste esencialmente en, administrar imetelstat o imetelstat sódico al mamífero en condiciones en las que se reduce la presencia de la fibrosis de médula ósea en el mamífero. El mamífero puede ser un ser humano. El método puede comprender administrar imetelstat sódico al mamífero.

En otro aspecto, este documento incluye un método para tratar una neoplasia hematológica. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) identificar un mamífero que tiene una neoplasia hematológica con la presencia de un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme, sideroblastos en anillo en la médula ósea, o ambos, y (b) administrar imetelstat o imetelstat sódico al mamífero en condiciones en las que se trata la neoplasia hematológica. El mamífero puede ser un ser humano. El método puede comprender administrar imetelstat sódico al mamífero. La neoplasia hematológica puede ser mielofibrosis. La neoplasia hematológica puede ser anemia refractaria con sideroblastos en anillo.

En otro aspecto, este documento incluye un método para tratar una neoplasia hematológica. El método comprende, o consiste esencialmente en, administrar imetelstat o imetelstat sódico a un mamífero identificado por tener una neoplasia hematológica con un genotipo de ASXL1 de tipo salvaje o de línea germinal en condiciones en las que se trata la neoplasia hematológica. El mamífero puede ser un ser humano. El método puede comprender administrar imetelstat sódico al mamífero. La neoplasia hematológica puede ser mielofibrosis. La neoplasia hematológica puede ser anemia refractaria con sideroblastos en anillo.

En otro aspecto, este documento incluye un método para tratar una neoplasia hematológica. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) identificar un mamífero por tener una neoplasia hematológica con un genotipo de ASXL1 de tipo salvaje o de línea germinal, y (b) administrar imetelstat o imetelstat sódico al mamífero en condiciones en las que se trata la neoplasia hematológica. El mamífero puede ser un ser humano. El método puede comprender administrar imetelstat sódico al mamífero. La neoplasia hematológica puede ser mielofibrosis. La neoplasia hematológica puede ser anemia refractaria con sideroblastos en anillo.

Excepto que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que el entendido normalmente por alguien de pericia normal en la técnica a la que pertenece esta invención. En el caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones. Además, los materiales, métodos, y ejemplos son solamente ilustrativos, y no están destinados a ser limitantes.

Otras características y ventajas de la invención serán manifiestas a partir de la siguiente descripción detallada, y a partir de las reivindicaciones.

Descripción detallada

Este documento proporciona métodos y materiales para tratar neoplasias hematológicas. Por ejemplo, este documento proporciona métodos y materiales para usar un inhibidor de telomerasa (por ejemplo, imetelstat o imetelstat sódico) para tratar una neoplasia hematológica. Como se describe aquí, los seres humanos que tienen una neoplasia hematológica con un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme, o que se presentan con sideroblastos en anillo en la médula ósea, pueden tener una mayor probabilidad de responder al tratamiento con un inhibidor de telomerasa, tal como imetelstat o imetelstat sódico, en comparación con seres humanos que tienen una neoplasia hematológica que carece de un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme y que carece de sideroblastos en anillo en la médula ósea. En algunos casos, tales seres humanos pueden tener una mayor probabilidad de experimentar toxicidad del fármaco (por ejemplo, mielosupresión) en mayor grado que aquellos seres humanos con una neoplasia hematológica que carece de un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme y que carece de sideroblastos en anillo en la médula ósea. En tales casos, esos seres humanos se pueden beneficiar del tratamiento con una dosis reducida, del tratamiento con una mayor monitorización para determinar la toxicidad (por ejemplo, mayor monitorización para determinar la mielosupresión), o ambos.

En algunos casos, los seres humanos que tienen una neoplasia hematológica que carece de una mutación de ASXL1 (por ejemplo, que tiene un genotipo de ASXL1 de tipo salvaje o un genotipo de ASXL1 de línea germinal) pueden tener una mayor probabilidad de responder al tratamiento con un inhibidor de telomerasa, tal como imetelstat o imetelstat sódico, en comparación con seres humanos que tienen una neoplasia hematológica con una o más mutaciones de ASXL1 (por ejemplo, una mutación de ASXL1 en el exón 12, tal como una mutación de 1934_insG, una mutación de 1782C>A, o una mutación de 1961-1989_del). En algunos casos, los seres humanos que tienen una neoplasia hematológica con una o más mutaciones de ASXL1 (por ejemplo, una mutación de ASXL1 en el exón 12, tal como una mutación de 1934_insG, una mutación de 1782C>A, o una mutación de 1961-1989_del) pueden tener una menor probabilidad de responder al tratamiento con un inhibidor de telomerasa, tal como imetelstat o imetelstat sódico, en comparación con seres humanos que tienen una neoplasia hematológica que carece de una mutación de ASXL1 (por ejemplo, que tiene un genotipo de ASXL1 de tipo salvaje o un genotipo de ASXL1 de línea germinal).

Cualquier tipo apropiado de mamífero que tenga una neoplasia hematológica descrita aquí se puede tratar como se describe aquí. Por ejemplo, seres humanos, monos, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, ovejas, ratones, y ratas, que tienen una neoplasia hematológica con un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme, que se presenta con sideroblastos en anillo en la médula ósea, o ambos, se pueden tratar con uno o más inhibidores de telomerasa.

Ejemplos de neoplasia hematológica que se puede tratar como se describe aquí. Por ejemplo, mielofibrosis (por ejemplo, mielofibrosis primaria o mielofibrosis secundaria), mielofibrosis con un genotipo de mutación del complejo de corte y empalme, mielofibrosis que se presenta con sideroblastos en anillo en la médula ósea, o RARS, se puede tratar usando uno o más inhibidores de telomerasa (por ejemplo, Imetelstat o Imetelstat sódico).

- 5 Los ejemplos de inhibidores de telomerasa incluyen, sin limitación, Imetelstat e Imetelstat sódico. En algunos casos, uno o más de un inhibidor de telomerasa (por ejemplo, dos o tres inhibidores de telomerasa) se pueden administrar a un mamífero para tratar una neoplasia hematológica con un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme, que se presenta con sideroblastos en anillo en la médula ósea, o ambos.

10 Imetelstat sódico es la sal sódica de imetelstat, que es un N3' P5'-tio-fosforamidato oligonucleotídico de 13-mer, sintético, conjugado con lípido. El nombre químico para imetelstat sódico es sal sódica de 5'-[O-[2-hidroxi-3-[(1-oxohexadecil)amino]propil]fosforotioato]-d(3'-amino-3'-desoxi-P-tio)(T-A-G-G-G-T-T-A-G-A-C-A-A) (SEQ ID NO:1) (13). Imetelstat e Imetelstat sódico se pueden producir, formular, u obtener, como se describe en cualquier otra parte (Asai et al., *Cancer Res.*, 63(14):3931-3939 (2003), Herbert et al., *Oncogene*, 24:5262-5268 (2005), y Gryaznov, *Chem. Biodivers.*, 7:477-493 (2010)). En algunos casos, Imetelstat e Imetelstat sódico se pueden obtener de Geron Corporation (Menlo Park, CA).

20 Como se describe aquí, un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tiene una neoplasia hematológica se puede evaluar para determinar si ese mamífero tiene una neoplasia hematológica con la presencia de un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme, sideroblastos en anillo con médula ósea, o ambos. Las neoplasias hematológicas que contienen mutaciones somáticas en el ácido nucleico SF3B1, U2AF1, o SRSF2, que dan como resultado una actividad reducida o alterada del complejo del proceso de corte y empalme, se pueden clasificar como una neoplasia hematológica con la presencia de un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme. Los ejemplos de mutaciones somáticas de SF3B1 que pueden conferir un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme incluyen, sin limitación, aquellas mutaciones de ácidos nucleicos que dan como resultado una sustitución de aminoácidos K666E. Las mutaciones de SF3B1 adicionales que pueden conferir un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme incluyen, sin limitación, aquellas mutaciones de SF3B1 descritas en cualquier otra parte (Papaemmanuil et al., *N. Engl. J. Med.* 365:1384-1395 (2011) y Furney et al., *Cancer Discov.*, 3(10):1122-1129 (2013)). Los ejemplos de mutaciones de U2AF1 somáticas que pueden conferir un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme incluyen, sin limitación, aquellas mutaciones de ácidos nucleicos que dan como resultado una sustitución de aminoácidos Q157P, y una mutación de 469_insAGTATG. Las mutaciones de U2AF1 adicionales que pueden conferir un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme incluyen, sin limitación, aquellas mutaciones de U2AF1 descritas en cualquier otra parte (Gaubert et al., *Nat. Genet.*, 44(1):53-57 (2011) y Przychodzen et al., *Blood*, 122(6):999-1006 (2013)). Los ejemplos de mutaciones de SRSF2 somáticas que pueden conferir un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme incluyen, sin limitación, aquellas mutaciones de SRSF2 descritas en cualquier otra parte (Meggendorfer et al., *Blood*, 120(15):3080-3088 (2012) y Terra et al., *Blood*, 120:4168-4171 (2012)).

35 Los ejemplos de mutaciones de ASXL1 que se pueden usar como se describe aquí incluyen, sin limitación, mutaciones de ASXL1 presentes en el exón 12, tal como una mutación de 1934_insG, una mutación de 1782C>A, o una mutación de 1961-1989_del. Las mutaciones de ASXL1 adicionales que se pueden usar como se describe aquí incluyen, sin limitación, aquellas mutaciones de ASXL1 descritas en cualquier otra parte (Thol et al., *J. Clin. Oncol.*, 29(18):2499-506 (2011)).

45 Se puede llevar a cabo cualquier método apropiado para detectar la presencia o ausencia de un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme. Por ejemplo, las mutaciones somáticas en células con neoplasia hematológica se pueden detectar usando técnicas de detección de mutaciones de ácidos nucleicos tales como PCR y secuenciación de ácidos nucleicos. En algunos casos, se pueden usar técnicas de secuencias de siguiente generación para detectar la presencia de un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme.

50 Se puede llevar a cabo cualquier método apropiado para detectar la presencia o ausencia de sideroblastos en anillo en la médula ósea. Por ejemplo, se pueden usar técnicas de tinción celular y de microscopía para detectar la presencia o ausencia de sideroblastos en anillo en células obtenidas a partir de biopsias de médula ósea. En algunos casos, se pueden usar las técnicas descritas en cualquier otra parte, para detectar la presencia o ausencia de sideroblastos en anillo en la médula ósea (Cazzola e Invernizzi, *Haematologica*, 96(6):789-92 (2011)).

55 En algunos casos, un mamífero (por ejemplo, un ser humano) identificado por tener una neoplasia hematológica con la presencia de un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme, sideroblastos en anillo en la médula ósea, o ambos, como se describe aquí, se puede tratar con uno o más inhibidores de telomerasa (por ejemplo, Imetelstat o Imetelstat sódico). En tales casos, cuando se trata con Imetelstat o Imetelstat sódico, la dosis de Imetelstat o Imetelstat sódico puede ser menor que 9,4 mg/kg/mes. Por ejemplo, un ser humano identificado por tener una neoplasia hematológica con la presencia de un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme, sideroblastos en anillo en la médula ósea, o ambos, se puede tratar con Imetelstat o Imetelstat sódico a una dosis que está entre 0,5 mg/kg/mes y 9,3 mg/kg/mes (por ejemplo, entre 1,0 mg/kg/mes y 9,3 mg/kg/mes, entre

2,5 mg/kg/mes y 9,3 mg/kg/mes, entre 5,0 mg/kg/mes y 9,3 mg/kg/mes, entre 6,0 mg/kg/mes y 9,3 mg/kg/mes, entre 0,5 mg/kg/mes y 9,0 mg/kg/mes, entre 0,5 mg/kg/mes y 8,0 mg/kg/mes, entre 6,0 mg/kg/mes y 8,0 mg/kg/mes, entre 6,5 mg/kg/mes y 8,0 mg/kg/mes, entre 7,0 mg/kg/mes y 8,0 mg/kg/mes, o entre 7,2 mg/kg/mes y 7,8 mg/kg/mes). Los inhibidores de telomerasa, tales como Imetelstat o Imetelstat sódico, se pueden administrar usando cualquier método apropiado. Por ejemplo, los inhibidores de telomerasa, tales como Imetelstat o Imetelstat sódico, se pueden administrar mediante infusión una vez al mes a lo largo de un período de tiempo (por ejemplo, una, dos, tres, cuatro, o cinco horas).

En algunos casos, un mamífero (por ejemplo, un ser humano) identificado por tener una neoplasia hematológica con la presencia de un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme, sideroblastos en anillo en la médula ósea, o ambos, y tratado con uno o más inhibidores de telomerasa (por ejemplo, Imetelstat o Imetelstat sódico) a cualquier dosis (por ejemplo, 7,5 mg/kg/mes o 9,4 mg/kg/mes), se puede someter a una mayor monitorización para determinar la toxicidad del fármaco. Por ejemplo, un ser humano que presenta una neoplasia hematológica que tiene la presencia de un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme, sideroblastos en anillo en la médula ósea, o ambos, que se trata con un inhibidor de telomerasa tal como Imetelstat o Imetelstat sódico, se puede monitorizar semanalmente, o cada dos semanas, en busca de mielosupresión (por ejemplo, menores recuentos o recuentos peligrosamente bajos de plaquetas y/o de glóbulos blancos). Si se detecta mielosupresión significativa, entonces se puede detener la administración del inhibidor de telomerasa, o se puede reducir la dosis del inhibidor de telomerasa administrada (por ejemplo, se puede reducir en 10, 25, 50, o 75 por ciento).

Una composición que contiene uno o más inhibidores de telomerasa (por ejemplo, Imetelstat o Imetelstat sódico) se puede administrar a un mamífero en cualquier cantidad, a cualquier frecuencia, y durante un tiempo eficaz para lograr un resultado deseado (por ejemplo, para reducir un síntoma de una neoplasia hematológica, para incrementar el tiempo de supervivencia, para reducir la mielofibrosis, y/o para reducir la proliferación de células cancerosas. En algunos casos, una composición que contiene uno o más inhibidores de telomerasa (por ejemplo, Imetelstat o Imetelstat sódico) se puede administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tiene mielofibrosis, para invertir la fibrosis de médula ósea.

Las dosis eficaces pueden variar dependiendo de la gravedad de la neoplasia hematológica, de la vía de administración, del sexo, edad y estado de salud general del sujeto, del uso de excipientes, de la posibilidad del uso con otros tratamientos terapéuticos, tales como el uso de otros agentes, y del criterio del médico.

Una cantidad eficaz de una composición que contiene uno o más inhibidores de telomerasa (por ejemplo, Imetelstat o Imetelstat sódico) puede ser cualquier cantidad que reduzca la gravedad de un síntoma de una neoplasia hematológica (por ejemplo, reduce o invierte la fibrosis de médula ósea) sin producir toxicidad significativa al mamífero. Por ejemplo, una cantidad eficaz de un inhibidor de telomerasa, tal como Imetelstat sódico, puede ser de alrededor de 0,5 mg/kg a alrededor de 15 mg/kg (por ejemplo, entre 1,0 mg/kg y 15 mg/kg, entre 5,0 mg/kg y 15 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 10 mg/kg, entre 5,0 mg/kg y 10 mg/kg, o entre 6,0 mg/kg y 8,5 mg/kg). Si un mamífero particular fracasa a la hora de responder a una cantidad particular, entonces la cantidad se puede incrementar en, por ejemplo, dos veces. Tras recibir esta cantidad mayor, el mamífero se puede monitorizar para determinar tanto la sensibilidad al tratamiento como los síntomas de toxicidad, y se pueden hacer ajustes en consecuencia. La cantidad eficaz puede permanecer constante, o se puede ajustar como una dosis de escala deslizante o dosis variable, dependiendo de la respuesta del mamífero al tratamiento. Diversos factores pueden influir en la cantidad eficaz real usada para una aplicación particular. Por ejemplo, la frecuencia de administración, la duración del tratamiento, el uso de múltiples agentes de tratamiento, la vía de administración, y la gravedad de la neoplasia hematológica, pueden requerir un incremento o disminución en la cantidad eficaz real administrada.

La frecuencia de administración puede ser cualquier frecuencia que reduzca la gravedad de un síntoma de una neoplasia hematológica (por ejemplo, reduce o invierte la fibrosis de médula ósea) sin producir toxicidad significativa al mamífero. Por ejemplo, la frecuencia de administración puede ser de alrededor de una vez cada dos meses a alrededor de una vez a la semana, o de alrededor de una vez al mes a alrededor de dos veces al mes, o de alrededor de una vez cada seis meses a alrededor de dos veces al mes. La frecuencia de administración puede permanecer constante, o puede ser variable durante todo el tratamiento. Un curso de tratamiento con una composición que contiene uno o más inhibidores de telomerasa puede incluir períodos de descanso. Por ejemplo, una composición que contiene uno o más inhibidores de telomerasa se puede administrar semanalmente a lo largo de un período de tres semanas, seguido de un período de descanso de dos semanas, y tal régimen se puede repetir múltiples veces. Al igual que con la cantidad eficaz, diversos factores pueden influir en la frecuencia real de administración usada para una aplicación particular. Por ejemplo, la cantidad eficaz, la duración del tratamiento, el uso de múltiples agentes de tratamiento, la vía de administración, y la gravedad de la neoplasia hematológica, pueden requerir un incremento o disminución en la frecuencia de administración.

Una duración eficaz para administrar una composición que contiene uno o más inhibidores de telomerasa (por ejemplo, Imetelstat o Imetelstat sódico) puede ser cualquier duración que reduzca la gravedad de un síntoma de una neoplasia hematológica (por ejemplo, reduce o invierte la fibrosis de médula ósea) sin producir toxicidad significativa al mamífero. De este modo, la duración eficaz puede variar de un mes a varios meses o años (por ejemplo, un mes a dos años, un mes a un año, tres meses a dos años, tres meses a diez meses, o tres meses a dieciocho meses).

En general, la duración eficaz para el tratamiento de una neoplasia hematológica puede oscilar en tiempo desde dos meses a veinte meses. En algunos casos, una duración eficaz puede ser durante tanto como viva un mamífero individual. Múltiples factores pueden influir en la duración eficaz real usada para un tratamiento particular. Por ejemplo, una duración eficaz puede variar con la frecuencia de administración, la cantidad eficaz, el uso de múltiples agentes de tratamiento, la vía de administración, y la gravedad de una neoplasia hematológica.

En ciertos casos, se puede monitorizar un curso de tratamiento y la gravedad de uno o más síntomas relacionados con una neoplasia hematológica. Para determinar si se reduce o no la gravedad de un síntoma de una neoplasia hematológica, se puede usar cualquier método. Por ejemplo, la gravedad de un síntoma de una neoplasia hematológica (por ejemplo, fibrosis de médula ósea) se puede evaluar usando técnicas de biopsia.

La invención se describirá adicionalmente en los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1 – Inducción de remisiones morfológicas y moleculares en mielofibrosis, e inversión de fibrosis de médula ósea

En un estudio de un solo centro, patrocinado por los investigadores (ClinicalTrials.gov, Identificador: NCT01731951), se administró imetelstat sódico a pacientes con mielofibrosis de riesgo elevado o intermedio-2. Los sucesos adversos se monitorizaron mediante Criterios Comunes de Terminología (Versión 4.03), y las respuestas fueron monitorizadas por los criterios del International Working Group. Los criterios de idoneidad incluyeron plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$.

Imetelstat sódico se administró mediante infusión intravenosa durante 2 horas (9,4 mg/kg) cada tres semanas (cohorte A), o semanalmente x 3 seguido de una vez cada tres semanas (cohorte B). Además, las muestras de los pacientes se cribaron en busca de mutaciones en *ASXL1*, *SRSF2*, *SF3B1*, y *U2AF1* mediante secuenciación de ADN. Para medir la carga de JAK2V617F, se usó PCR cuantitativa (sensibilidad del ensayo, 0,01%). Los estudios correlativos de laboratorio incluyeron los análisis de la longitud de los telómeros en granulocitos, la actividad de telomerasa de células mononucleares, y la presencia de isoformas de transcriptasa inversa de telomerasa humana (hTERT).

Se reunieron treinta y tres pacientes. Los primeros 18 pacientes que se enrolaron y se siguieron durante un mínimo de tres meses, o discontinuaron, se evaluaron aquí: once para la cohorte A, y siete para la cohorte B; 44% de mielofibrosis primaria, 33% de mielofibrosis post-PV, y 22% de mielofibrosis post-ET. La mediana de la edad fue 68 años, y el riesgo de línea base era elevado en 56% de los pacientes, e intermedio-2 en 44% de los pacientes. Siete pacientes dependían de transfusión. La mediana del tamaño del bazo fue 13 cm, y once pacientes tuvieron síntomas constitucionales. El cariotipo fue anormal en siete pacientes, y 89% estaban mutados para *JAK2*. Quince pacientes (83%) se trataron previamente, incluyendo siete con un inhibidor de JAK, y tres con pomalidomida.

Toxicidad

A una mediana del seguimiento de 3,2 meses, dieciséis pacientes (89%) permaneció sin tratamiento. Dos pacientes discontinuaron el tratamiento debido a muerte no relacionada y progresión de la enfermedad. En la cohorte A, no hubo sucesos adversos de grado 4 relacionados con el tratamiento. Los sucesos de grado 3 se limitaron a trombocitopenia en 27% de los pacientes, y anemia en 9% de los pacientes. En la cohorte B, dos pacientes (29%) experimentaron trombocitopenia de grado 4. Los sucesos de grado 3 se limitaron a trombocitopenia, neutropenia, y anemia en un paciente cada uno. La reducción de la dosis fue necesaria en solamente dos pacientes (11%) debido a mielosupresión de grado 3 o 4.

Eficacia

La tasa de respuesta global fue 44%. Esto incluyó cinco pacientes (28%) que satisficieron los criterios morfológicos de médula ósea y sangre periférica para la respuesta completa (CR) ($n = 4$) o respuesta parcial (PRINCIPAL) ($n = 1$), y tres pacientes con mejora clínica, pendiente de validación de la duración de la respuesta y resolución de trombocitopenia de grado 1 inducida por el fármaco. Los cuatro pacientes de CR (22%) experimentaron reversión de fibrosis de médula ósea y recuperación de la morfología normal de megacariocitos. Dos pacientes de CR dependían de transfusión en el momento inicial, y se hicieron independientes de la transfusión. Se documentaron respuestas moleculares completas en dos pacientes de CR. Uno tuvo *U2AF1*Q157P y 10% de *JAK2*V617F, y el otro tuvo *SF3B1*K666E y 50% de *JAK2*V617F. Un tercer paciente de CR tuvo una reducción de $>50\%$ en la mutación de *U2AF1* 469_insAGTATG. Entre los trece pacientes con leucocitosis, diez pacientes (77%) normalizaron su recuento, o tuvieron una reducción de $>50\%$. Once pacientes (61%) tuvieron una resolución total o parcial de leucoeritroblastosis.

Mutaciones

5 Tres pacientes (50%) de seis pacientes con un genotipo mutado del complejo del proceso de corte y empalme, frente a un paciente (8%) de los doce pacientes con un genotipo del complejo del proceso de corte y empalme no mutado, lograron CR ($p = 0,045$). También, los pacientes con el complejo del proceso de corte y empalme mutado tuvieron más propensión a experimentar mielosupresión de grado $\frac{3}{4}$ (67% frente a 25%; $p = 0,09$). El tratamiento estaba asociado con supresión de la actividad de telomerasa, acortamiento de la longitud de los telómeros, y alteración del patrón de la isoforma de hTERT.

La probabilidad de obtener una remisión total o parcial a partir de imetelstat entre los 33 pacientes del estudio fue 0% entre los casos con mutación de ASXL1, frente a 36% entre los casos no mutados de ASXL1.

10 Estos resultados demuestran que las estrategias de tratamiento a base de telomerasa, tales como las que implican el uso de imetelstat sódico, se pueden usar con éxito para tratar mielofibrosis. Las remisiones morfológicas y moleculares observadas confirmaron actividad anticlonal selectiva, que evitaron otros fármacos en mielofibrosis. Estos resultados también demuestran la mayor probabilidad de tratar con éxito aquellos pacientes con neoplasia mielóide que tienen mutaciones del complejo del proceso de corte y empalme.

Otras realizaciones

15 Se ha de entender que mientras que la invención se ha descrito conjuntamente con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define mediante el alcance de las reivindicaciones anejas. Otros aspectos, ventajas, y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

Listado de secuencias

20 <110> Mayo Foundation for Medical Education and Research
 <120> MÉTODOS Y MATERIALES PARA TRATAR NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS
 <130> 07039-1301WO1
 <150> US 61/904,195
 < 151> 2013-11-14

25 <150> US 61/900,854
 < 151> 2013-11-06
 <160> 1
 <170> FastSEQ for Windows Version 4.0
 <210> 1

30 < 211> 13
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 223> 13-mero

35 <400> 1
 tagggtaga caa 13

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende imetelstat o imetelstat sódico para uso en el tratamiento de una neoplasia hematológica en un mamífero identificado por tener una neoplasia hematológica con la presencia de un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme, sideroblastos en anillo en la médula ósea, o ambos, en condiciones en las que se trata dicha neoplasia hematológica.
2. Una composición que comprende imetelstat o imetelstat sódico para uso en el tratamiento de una neoplasia hematológica en un mamífero identificado por tener una neoplasia hematológica con un genotipo de ASXL1 de tipo salvaje o de tipo germinal, en condiciones en las que se trata dicha neoplasia hematológica.
- 10 3. La composición para el uso según la reivindicación 2, en el que dicho mamífero es un mamífero identificado por tener una neoplasia hematológica con la presencia de un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme, sideroblastos en anillo en la médula ósea, o ambos.
4. La composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho mamífero es un ser humano.
- 15 5. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicha composición comprende imetelstat sódico.
6. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que dicha neoplasia hematológica es mielofibrosis.
7. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que dicha neoplasia hematológica es anemia refractaria con sideroblastos en anillo.
- 20 8. Un método in vitro para identificar un mamífero que tiene una neoplasia hematológica con una mayor probabilidad de responder al tratamiento con un inhibidor de telomerasa, en el que dicho método comprende detectar la presencia de un genotipo de mutación del complejo del proceso de corte y empalme, sideroblastos en anillo en la médula ósea, o ambos, en el que dicha presencia indica que dicho mamífero tiene dicha neoplasia hematológica con una mayor probabilidad de responder al tratamiento con un inhibidor de telomerasa.
- 25 9. El método de la reivindicación 8, en el que dicho mamífero es un ser humano.
10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8-9, en el que dicho método comprende administrar imetelstat sódico a dicho mamífero.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en el que dicho inhibidor de telomerasa es imetelstat o imetelstat sódico.
- 30 12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en el que dicha neoplasia hematológica es mielofibrosis.
13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8-12, en el que dicha neoplasia hematológica es anemia refractaria con sideroblastos en anillo.
- 35 14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8-13, en el que dicho método comprende detectar que dicha neoplasia hematológica comprende un genotipo de ASXL1 de tipo salvaje o de línea germinal.
15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8-14, en el que dicho método comprende detectar sideroblastos en anillo en la médula ósea.