

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 008 560**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/21 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2017 E 21164362 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2024 EP 3957319**

(54) Título: **Tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis delta con interferón lambda**

(30) Prioridad:

19.02.2016 US 201662297759 P

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

24.03.2025

(73) Titular/es:

**EIT PHARMA, INC. (100.00%)
11620 Wilshire Boulevard Suite 350
Los Angeles, CA 90025, US**

(72) Inventor/es:

MARTINS, EDUARDO BRUNO

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 3 008 560 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

Tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis delta con interferón lambda

Las referencias a métodos de tratamiento por terapia en el campo de la sección de invención de esta memoria descriptiva, en el breve resumen de la sección de invención de esta memoria descriptiva y en la descripción 5 detallada de esta memoria descriptiva deben interpretarse como referencias a los compuestos/medicamentos descritos en ella para su uso en esos métodos.

Campo de invención

La presente invención se refiere al tratamiento de la hepatitis viral resultante de la infección por el virus de la hepatitis delta (HDV) y, por tanto, se refiere a los campos de la química, la química médica, la medicina, la 10 biología molecular y la farmacología.

Antecedentes de la invención

El virus de la hepatitis delta (HDV) causa la forma más grave de hepatitis viral crónica y no existe una terapia médica eficaz. El HDV siempre se presenta como una coinfección con el virus de la hepatitis B (HBV). La coinfección crónica por HDV y HBV empeora el daño hepático preexistente relacionado con HBV y conduce a cirrosis hepática, descompensación hepática y carcinoma hepatocelular. Véase, Negro, Cold Spring Harb Perspect Med, 2014, 4:a021550; Höner zu Siederdissen, Visc Med, 2016, 32:86-94; Lau, Hepatology, 1999, 30:546-549. Los pacientes que están coinfecados tanto por el HDV como por el HBV tienen más probabilidades de morir por complicaciones de una enfermedad hepática en comparación con los pacientes infectados por el HBV solo. Véase, Alavian et al., J Res Med Sci, 2012, 17:967-974.

20 Se ha descrito la terapia con interferón alfa para el tratamiento de HDV. Sin embargo, solo se logra una respuesta virológica sostenida con la terapia con interferón alfa en aproximadamente el 30 % de los pacientes, y solo una minoría de los pacientes elimina la infección por HDV. Giersch and Dandri, Journal of Clinical and Translational Hepatology, 2015, 3:220-229; Bahcecioglu et al., Hepat Mon., 2015, 15(e):e24366. El interferón alfa media sus efectos mediante la señalización a través de receptores de interferón alfa que son ampliamente expresados por muchos tipos de células diferentes. En contraste con el interferón alfa, el interferón lambda

25 envía señales a través de una clase diferente de receptores, los receptores de interferón lambda, que tienen un patrón de expresión celular restringido. El interferón lambda también muestra distintas actividades antivirales del interferón alfa, debido en parte a las diferencias en la expresión de los receptores de interferón. En un estudio comparativo de interferón alfa pegilado y un interferón lambda pegilado para el tratamiento del HBV

30 (Chan et al., J. Hepatology, 2016, 64:1011-1019), se encontró que aunque el interferón lambda pegilado producía disminuciones más pronunciadas en viremia en comparación con interferón alfa pegilado en el punto medio del tratamiento (24 semanas), al final del período de tratamiento no hubo diferencia entre el tratamiento con interferón alfa pegilado y el interferón lambda pegilado, y después del tratamiento hubo un mayor rebote virológico en el grupo de tratamiento con interferón lambda pegilado. Los ratones coinfecados con HBV/HDV

35 que recibieron interferón alfa pegilado durante cuatro semanas mostraron una reducción de 2.2 logaritmos en los niveles de HDV-ARN, mientras que los ratones que recibieron interferón lambda pegilado durante cuatro semanas mostraron una reducción de 1.5 logaritmos en los niveles de HDV-ARN (Giersch et al., 2013). Hasta la fecha, no se ha descrito la eficacia de la terapia con interferón lambda pegilado a largo plazo para el tratamiento del HDV. El documento WO2017079009A1 (publicado el 11 de mayo de 2017, cuya materia está

40 comprendida en el estado de la técnica en virtud del artículo 54 (3) EPC solo en determinadas circunstancias) describe, entre otras, terapias de combinación para tratar la infección por HDV en las que un interferón alfa o interferón lambda se usan en combinación con Ionafarnib. Wedemeyer et al., N Engl J Med. 2011 Jan 27;364(4):322-31, describe un ensayo que investiga la seguridad y eficacia del tratamiento con peginterferón alfa-2a más adefovir dipivoxil, frente a cualquiera de los fármacos solos, para el HDV. Muir et al., Hepatology

45 2010 Sep;52(3):822-32, describe un estudio de fase 1b de interferón lambda 1 pegilado en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1. El documento WO2015168648A1 describe, entre otras, terapias de combinación para tratar la infección por HDV en las que se usa un interferón-alfa o un interferón-lambda en combinación con Ionafarnib.. Sigue existiendo una necesidad constante de agentes para tratar la infección por HDV.

Breve sumario de la invención

La invención proporciona, como se especifica en las reivindicaciones, interferón lambda para su uso en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis delta (HDV) en un paciente humano. En un aspecto, se describen métodos para tratar una infección por el virus de la hepatitis delta (HDV) en un paciente humano. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de interferón lambda durante al menos cuatro semanas. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de interferón lambda-1a durante al menos cuatro semanas. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al paciente una cantidad

terapéuticamente eficaz de interferón lambda pegilado (por ejemplo, interferón lambda-1a pegilado) durante al menos cuatro semanas.

5 microgramos por semana durante al menos 24 semanas a un paciente con infección crónica por HDV. En algunas realizaciones, el interferón lambda pegilado (por ejemplo, interferón lambda-1a pegilado) se administra como una inyección subcutánea a una dosis de 180 microgramos por semana durante 48 semanas a un paciente con infección crónica por HDV. En algunas realizaciones, el interferón lambda pegilado (por ejemplo, interferón lambda-1a pegilado) se administra como una inyección subcutánea a una dosis de 180 microgramos por semana durante 96 semanas a un paciente con infección crónica por HDV. En algunas realizaciones, el paciente con infección crónica por HDV tiene enfermedad hepática compensada.

10 En algunas realizaciones, el curso del tratamiento da como resultado una carga viral de HDV que está por debajo de 100 copias/mL de suero o por debajo de 100 UI/mL de suero. En algunas realizaciones, la carga viral de HDV permanece por debajo de 100 copias/mL de suero o por debajo de 100 UI/mL de suero durante al menos 12 semanas después de finalizar el tratamiento. En algunas realizaciones, la carga viral de HDV permanece por debajo de 100 copias/mL de suero o por debajo de 100 UI/mL de suero durante al menos 24 semanas después de finalizar el tratamiento.

15 En algunas realizaciones, el curso del tratamiento da como resultado una carga viral de HDV que está por debajo del nivel de detección. En algunas realizaciones, la carga viral de HDV permanece por debajo del nivel de detección durante al menos 12 semanas después de finalizar el tratamiento. En algunas realizaciones, la carga viral de HDV permanece por debajo del nivel de detección durante al menos 24 semanas después de finalizar el tratamiento.

20 En algunas realizaciones, el curso del tratamiento da como resultado una función hepática mejorada en el paciente. En algunas realizaciones, la función hepática mejorada es una mejora en uno o más marcadores séricos seleccionados del grupo que consiste en albúmina sérica, bilirrubina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), protrombina, alfa-2-macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). En algunas realizaciones, la función hepática mejorada es una mejora en la fibrosis hepática.

25 En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al paciente un agente o agentes terapéuticos antivíricos adicionales como coterapia. En algunas realizaciones, la terapia con interferón lambda es la única o principal terapia antiviral administrada al paciente. En algunas realizaciones, la terapia con interferón lambda (por ejemplo, interferón lambda pegilado, por ejemplo, interferón lambda-1a pegilado) es la terapia anti-HDV única o primaria administrada al paciente. En algunas realizaciones, la terapia con interferón lambda (por ejemplo, interferón lambda pegilado, por ejemplo, interferón lambda-1a pegilado) es la terapia antiviral única o primaria administrada al paciente. En algunas realizaciones, el paciente recibe uno o más agentes terapéuticos antivirales o anti-HDV además del interferón lambda (por ejemplo, interferón lambda pegilado, por ejemplo, interferón lambda-1a pegilado).

Estos y otros aspectos y realizaciones de la invención se describen con más detalle a continuación.

35 Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

La terminología usada en este documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares únicamente, y no pretende ser limitante. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que se definirán para que tengan los siguientes significados, a menos que sea evidente una intención contraria. En algunos casos, los términos con significados comúnmente entendidos se definen en este documento para mayor claridad y/o para una fácil referencia, y la inclusión de tales definiciones en este documento no se debe interpretar como una diferencia sustancial con respecto a la definición del término como se entiende generalmente en la técnica.

45 Se describen ahora métodos, dispositivos y materiales preferidos.

Todas las designaciones numéricas, por ejemplo, pH, temperatura, tiempo, concentración y peso molecular, incluidos los intervalos, son aproximaciones que se varían (+) o (-) en incrementos de 0.1 o 1.0, según sea apropiado. Debe entenderse, aunque no siempre se declara explícitamente, que todas las designaciones numéricas están precedidas por el término "aproximadamente".

50 Las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye una pluralidad de compuestos.

El término "administración" se refiere a la introducción de un compuesto, una composición o un agente de la presente divulgación en un huésped, tal como un ser humano. En el contexto de la presente invención, una vía de administración preferida de los agentes es la administración subcutánea. Otras vías son la administración intravenosa y la administración oral.

El término "valor inicial", a menos que se especifique lo contrario o sea evidente por el contexto, se refiere a una medición (de, por ejemplo, carga viral, estado del paciente, nivel de ALT) realizada antes de un curso de terapia.

5 El término "que comprende" pretende significar que los compuestos, composiciones y métodos incluyen los elementos enumerados, pero no excluye otros. "Que consiste esencialmente en" cuando se usa para definir compuestos, composiciones y métodos, significará excluir otros elementos que afectarían materialmente las características básicas y novedosas de la invención reivindicada. Las realizaciones definidas por cada uno de estos términos de transición están dentro del alcance de esta invención.

10 Los términos "curso de tratamiento" y "curso de terapia" se usan indistintamente en este documento y se refieren a las intervenciones médicas realizadas después de que se diagnostica a un paciente, por ejemplo, que está infectado con HDV y necesita una intervención médica. Las intervenciones médicas incluyen, sin limitación, la administración de fármacos durante un período de tiempo, por lo general, para pacientes infectados con HDV, al menos uno y por lo general varios o muchos meses o incluso años.

15 15 El término "carga viral de ARN del HDV" o "carga viral" de una muestra de suero o plasma humano se refiere a la cantidad de ARN del HDV en una cantidad dada de una muestra de suero o plasma humano. El ARN del HDV generalmente se detecta mediante ensayos cuantitativos en tiempo real de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (qRT-PCR). En tales ensayos, la cantidad de señal generada durante el ensayo es proporcional a la cantidad de ARN del HDV en la muestra. La señal de la muestra de prueba se compara con la de una serie de diluciones de un estándar de ARN de la hepatitis Delta cuantificado y se calcula 20 un número de copias del genoma. Véase, por ejemplo, Kodani et al., 2013, J. Virol. Methods, 193(2), 531; Karatayli et al., 2014, J. Clin. Virol, 60(1), 11. La carga viral de ARN del HDV se puede informar como copias de ARN por mL de suero (o plasma) o usando unidades internacionales (UI) por mL de suero (o plasma). Chudy et al., 2013, Collaborative Study to establish a World Health Organization International standard for hepatitis D virus ARN for nucleic acid amplification technique (NAT)-based assays." OMS Expert Committee on Biological Standardization OMS/BS/2013.2227. ARUP Laboratories (Salt Lake City, UT) proporciona un ensayo 25 comercialmente disponible. Se ha informado que el límite de detección para el ensayo de ARN del HDV ARUP es de 31 UI/mL. Analytik Jena AG (Alemania) ofrece el kit de cuantificación de ARN del HDV RoboGene® 2.0, que cuenta con la certificación CE-IVD con referencias estándar de la OMS para evaluar la respuesta al tratamiento antiviral. Se informa que el límite de detección para el ensayo RoboGene® es de 6 UI/mL. 30 Referencia a una "carga viral" sin unidades especificadas (por ejemplo, "una carga viral de menos de 100") se refiere a copias de ARN del HDV por mL de suero, a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto. A menos que se especifique lo contrario, la referencia a "por debajo del nivel de detección" significa por debajo de 15 UI/mL.

35 Los niveles de HDV se presentan generalmente usando unidades \log_{10} , siguiendo las convenciones normales de virología. Los niveles de ARN del HDV se pueden presentar en unidades de "copias de ARN por mL" o como "Unidades internacionales (UI) por mL". Véase, Chudy et al., 2013, Collaborative Study to establish a World Health Organization International standard for hepatitis D virus RNA for nucleic acid amplification technique (NAT)-based assays." OMS Expert Committee on Biological Standardization OMS/BS/2013.2227. Ambas unidades se usan en esta memoria descriptiva. Como se usa en este documento, la recitación de "copias de 40 ARN del HDV por mL (cuando no se especifique lo contrario y sin incluir discusiones relacionadas con los resultados de ensayos clínicos, por ejemplo, como se presenta en los ejemplos) debe leerse, para propósitos de la descripción escrita o base, como referencia a "copias de ARN del HDV/mL o [alternativamente] HDV UI/mL". Cuando se indica una cantidad específica de copias de ARN del HDV por mL, se puede aplicar un multiplicador de 1.2, para propósitos de la descripción escrita y el respaldo, para convertir la cantidad de copias 45 de ARN del HDV/mL a la cantidad de UI/mL. Por ejemplo, "120 copias de ARN del HDV por mL" debe leerse como "120 copias/mL o 100 UI/mL".

50 Los cambios en los niveles de ARN del HDV se pueden representar como una "reducción logarítmica" siguiendo las convenciones normales de virología. Por ejemplo, una reducción de 1 log (es decir, -1 log) en la carga viral (por ejemplo, desde 7 log a 6 log) es una reducción de 10 veces y una reducción de 2 log (es decir, -2 log) en la carga viral (por ejemplo, desde 7 log a 5 log) es una reducción de 100 veces. Una reducción desde 4 log de copias de ARN/mL a 3 log de copias de ARN/mL es equivalente a una reducción de 4 log UI/mL a 3 log UI/mL.

55 El término "infección por HDV" con respecto a un ser humano (huésped) se refiere al hecho de que el huésped está sufriendo una infección por HDV. Por lo general, un huésped humano infectado con HDV tendrá una carga viral de ARN del HDV de al menos aproximadamente 2 log de copias de ARN del HDV/mL de suero o plasma del huésped o 10^2 copias de HDV-ARN/mL de suero o plasma del huésped, a menudo al menos aproximadamente 3 log de copias de ARN del HDV/mL de suero o plasma del huésped o 10^3 copias de HDV-ARN/mL de suero o plasma del huésped y, a menudo, especialmente para pacientes que no reciben ninguna terapia, al menos aproximadamente 4 log de copias de ARN del HDV/mL de suero o plasma del huésped o 10^4 copias de HDV-ARN/mL de suero o plasma del huésped, tal como aproximadamente 4 log de copias de ARN del HDV/mL de suero o plasma del huésped o $10^4\text{-}10^8$ copias de HDV-ARN/mL de suero o plasma del huésped. Como se usa en este documento,

el término "infección crónica por HDV" con respecto a un huésped humano se refiere a una infección por HDV que ha persistido en el huésped humano durante al menos 6 meses, según lo documentado por una prueba de anticuerpos (Ab) de HDV positiva y/o ARN del HDV detectable por qRT-PCR. El diagnóstico y la patogenia del HDV se describen, por ejemplo, en Wedemeyer et al., Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol, 2010, 7:31-40.

- 5 El término "límite inferior de cuantificación" se refiere a la concentración más baja de una sustancia de analito (por ejemplo, un título viral) que se puede cuantificar de forma fiable mediante un ensayo particular dentro de un límite de confianza establecido.

Los términos "paciente", "huésped" o "sujeto" se usan indistintamente y se refieren a un ser humano infectado con HDV, incluidos pacientes previamente infectados con HDV en los que el virus ha desaparecido.

- 10 El término "composición farmacéutica" pretende abarcar una composición apropiada para la administración a un sujeto. En general, una "composición farmacéutica" es estéril y preferiblemente libre de contaminantes que sean capaces de provocar una respuesta indeseable en el sujeto (por ejemplo, el (los) compuesto(s) en la composición farmacéutica es de calidad farmacéutica). Las composiciones farmacéuticas se pueden diseñar para su administración a sujetos o pacientes que lo necesiten a través de un número de vías de administración 15 diferentes que incluyen oral, intravenosa, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, intratraqueal, intramuscular, subcutánea, inhalatoria y similares.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en este documento, se refiere a la cantidad de una realización del agente (por ejemplo, un compuesto, agente inhibidor o fármaco) que se administra y que tratará hasta cierto punto una enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, aliviar uno o más de los síntomas de la enfermedad, es decir, infección, ser tratado y/o esa cantidad que evitará, hasta cierto punto, uno o más de los síntomas de la enfermedad, es decir, infección, que el sujeto que está siendo tratado tiene o está en riesgo de desarrollar.

- 20 Los términos "tratamiento", "que trata" y "tratar" se definen como actuar sobre una enfermedad, trastorno o afección con un agente para reducir o mejorar los efectos farmacológicos y/o fisiológicos de la enfermedad, trastorno o afección y/o sus síntomas. "Tratamiento", como se usa en este documento, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un sujeto humano e incluye: (a) reducir el riesgo de aparición de la enfermedad en un sujeto que se determina que está predisposto a la enfermedad pero que aún no se ha diagnosticado como infectado con la enfermedad, (b) impedir el desarrollo de la enfermedad y/o (c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad. 25 "Tratamiento" también pretende abarcar la administración de un agente inhibidor para proporcionar un efecto farmacológico, incluso en ausencia de una enfermedad o afección. Por ejemplo, "tratamiento" abarca la administración de un agente que proporciona efectos potenciados o deseables en el sujeto (por ejemplo, reducción de la carga viral, reducción de los síntomas de la enfermedad, etc.).

- 30 Los términos "indetectable" o "por debajo del nivel de detección", como se usan con referencia a los niveles de ARN del HDV, significan que no se pueden detectar copias de ARN del HDV mediante la metodología de ensayo empleada. En algunas realizaciones, el ensayo es RT-PCR cuantitativa.

II. Métodos de tratamiento

- 35 La invención proporciona, como se especifica en las reivindicaciones, interferón lambda para su uso en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis delta (HDV) en un paciente humano. En un aspecto, se proporcionan métodos para el tratamiento de la infección por HDV, en los que el paciente infectado por HDV se trata mediante la administración de interferón lambda. En algunas realizaciones, se administra una forma pegilada de interferón lambda. En algunas realizaciones, los pacientes que reciben terapia con interferón lambda (por ejemplo, terapia con interferón lambda pegilado) también se tratan con el nucleótido antivírico o análogo de nucleósido (por ejemplo, un nucleótido o análogo de nucleósido anti-HBV).

- 40 En algunas realizaciones, un paciente infectado por el HBV es tratado mediante la administración de interferón lambda. En algunas realizaciones, se administra una forma pegilada de interferón lambda. En algunas realizaciones, el paciente infectado con HBV que recibe terapia con interferón lambda (por ejemplo, terapia con interferón lambda pegilado) también se trata con el nucleótido antivírico o análogo de nucleósido (por ejemplo, un nucleótido o análogo de nucleósido anti-HBV).

45 50 Terapia de interferón lambda

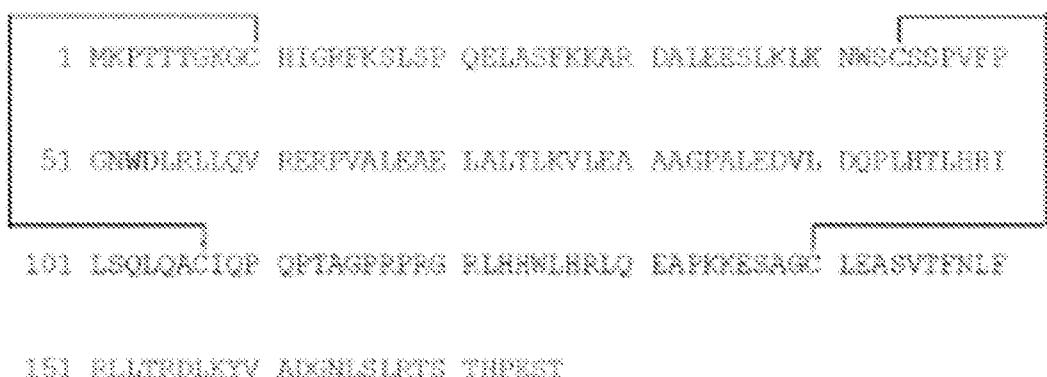
55 Los interferones son polipéptidos que inhiben la replicación viral y la proliferación celular y modulan la respuesta inmune. En base al tipo de receptor a través del cual emiten señales, los interferones humanos se han clasificado en tres tipos principales (tipos I, II y III). Todos los IFN de tipo I se unen a un complejo receptor de superficie celular específico conocido como el receptor de IFN-alfa (IFNAR) que consta de cadenas de IFNAR1 e IFNAR2. Los interferones de tipo I presentes en los seres humanos son IFN-alfa, IFN-beta, IFN-épsilon e IFN-omega. Los IFN de tipo II se unen al receptor de IFN-gamma (IFNGR) que consta de cadenas de IFNGR1 e IFNGR2. El interferón de tipo II en humanos es IFN-gamma. El grupo del interferón de tipo III consta de tres

moléculas de IFN lambda llamadas IFN-lambda1, IFN-lambda2 e IFN-lambda3 (también llamadas IL29, IL28A e IL28B, respectivamente). Estos IFN emiten señales a través de un complejo receptor que consta de IL10R2 (también llamado CRF2-4) e IFNLR1 (también llamado CRF2-12).

El término "interferón-lambda" o "IFN-λ" como se usa en este documento incluye IFN-λ de origen natural; IFN-λ sintético; IFN-λ derivado (por ejemplo, IFN-λ PEGilado, IFN-λ glicosilado y similares); y análogos de IFN-λ de origen natural o sintético. En algunas realizaciones, un IFN-λ es un derivado de IFN-λ que se deriva (por ejemplo, modificado químicamente con respecto al péptido natural) para alterar ciertas propiedades tales como la vida media en suero. Como tal, el término "IFN-λ" incluye IFN-λ derivado con polietilenglicol ("IFN-λ PEGilado") y similares. El IFN-λ PEGilado (por ejemplo, IFN-λ-1a PEGilado), y los métodos para prepararlo se describen en, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Nos 6,927,040, 7,038,032, 7,135,170, 7,157,559, y 8,980,245; y publicaciones PCT Nos WO 2005/097165, WO 2007/012033, WO 2007/013944 y WO 2007/041713. En algunas realizaciones, el IFN-λ-1a pegilado tiene la estructura descrita en el documento U.S. 7,157,559.

En algunas realizaciones, un interferón para su uso en un método terapéutico como se describe en este documento es un IFN-λ1 pegilado (por ejemplo, IFN-λ-1a pegilado), IFN-λ-2 pegilado, o IFN-λ-3 pegilado.

En algunas realizaciones, el IFN-λ1 pegilado tiene la secuencia de aminoácidos mostrada a continuación (las líneas muestran enlaces disulfuro intracadena):



151 BLUTRDOLYYV AIXNLSLJTS TNPEST

Población de pacientes

En algunas realizaciones, un paciente que va a ser tratado con terapia con interferón lambda como se describe en este documento es un paciente que tiene una infección crónica por HDV. En algunas realizaciones, el paciente que se va a tratar tiene una infección crónica por HDV de al menos 6 meses de duración documentada por una prueba de anticuerpo (Ab) de HDV positiva y/o ARN del HDV detectable por qRT-PCR. En algunas realizaciones, un paciente que va a ser tratado con un método terapéutico descrito en este documento es un paciente que tiene una infección aguda por HDV, una que se ha diagnosticado recientemente o que se cree que no ha existido en el paciente durante más de seis meses. El diagnóstico y la patogénesis del HDV se describen, por ejemplo, en Wedemeyer et al., Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2010, 7:31-40. Se sabe que el HDV existe en una variedad de subtipos; los métodos descritos en este documento son apropiados para tratar a todos los pacientes con HDV, independientemente del subtipo de HDV. En algunas realizaciones, el paciente es un adulto (18 años o más).

En algunas realizaciones, un paciente que se va a tratar tiene una carga viral valor inicial de al menos 10^2 copias de ARN del HDV por mL de suero o plasma o al menos 10^2 UI/mL de suero o plasma, por ejemplo, en al menos 10^3 copias de ARN del HDV por mL o al menos 10^3 UI/mL de suero o plasma, al menos 10^4 copias de ARN del HDV por mL o al menos 10^4 UI/mL de suero o plasma, al menos 10^5 copias de ARN del HDV por mL o al menos 10^5 UI/mL de suero o plasma, al menos 10^6 copias de ARN del HDV por mL o al menos 10^6 UI/mL de suero o plasma, al menos 10^7 copias de ARN del HDV por mL o al menos 10^7 UI/mL de suero o plasma, o al menos 10^8 copias de ARN del HDV por mL o al menos 10^8 UI/mL de suero o plasma. En algunas realizaciones, la carga viral de HDV se mide usando muestras de suero del paciente. En algunas realizaciones, la carga viral de HDV se mide usando muestras de plasma del paciente. En algunas realizaciones, la carga viral se mide mediante RT-PCR cuantitativa. Los ensayos de qRT-PCR para la cuantificación de ARN del HDV en suero o plasma son conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describió anteriormente.

En algunas realizaciones, un paciente a tratar muestra uno o más síntomas de disfunción hepática. En algunas realizaciones, el paciente muestra uno o más parámetros de función hepática que están fuera de los parámetros normales para un control saludable (por ejemplo, un sujeto que no está infectado con HDV o HBV). En algunas realizaciones, el parámetro de función hepática se selecciona del grupo que consiste en albúmina sérica,

bilirrubina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y actividad de protrombina. En algunas realizaciones, el paciente tiene un nivel de ALT en suero que es al menos dos veces más alto que el límite superior de normalidad (ULN) (por ejemplo, al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 6 veces, al menos 7 veces, al menos 8 veces, al menos 10 veces o más alto que el ULN). Los parámetros de la función hepática se describen en la técnica. Véase, por ejemplo, Limdi et al., Postgrad Med J, 2003, 79:307-312. Los métodos de medición de estos parámetros de la función hepática son conocidos en la técnica y también están disponibles comercialmente.

En algunas realizaciones, el paciente tiene enfermedad hepática compensada (por ejemplo, según la clasificación según el Sistema de Clasificación Child-Turcotte-Pugh) con o sin cirrosis hepática. Un experto en la materia reconocerá que el sistema de clasificación Child-Turcotte-Pugh se usa para clasificar la gravedad de la enfermedad hepática y se determina evaluando los niveles de albúmina sérica, los niveles de bilirrubina, la razón internacional normalizada de los niveles de tiempo de protrombina, formación de ascitis y encefalopatía. En algunas realizaciones, el paciente tiene una puntuación de Child-Turcotte-Pugh de 5-6 (clase A). En algunas realizaciones, el paciente tiene una enfermedad hepática compensada con cirrosis hepática. En algunas realizaciones, el paciente tiene una enfermedad hepática compensada sin cirrosis hepática.

En algunas realizaciones, al paciente se le diagnostica hepatitis crónica según se determina mediante biopsia hepática dentro de los 6 meses antes del tratamiento. En algunas realizaciones, el paciente tiene evidencia de hepatitis crónica en base a una biopsia de hígado dentro de los 6 meses previos al cribado. En algunas realizaciones, el paciente tiene un nivel en suero de alanina aminotransferasa (ALT) que está por encima del límite superior de normalidad (ULN) dentro de las 24 semanas previas al tratamiento y/o al inicio del tratamiento. En diversas realizaciones, el paciente cumple uno o más criterios de elegibilidad seleccionados independientemente en el ejemplo 1.

Duración del tratamiento y criterios de valoración del tratamiento

25 Los pacientes pueden recibir terapia con interferón lambda durante un tiempo predeterminado, un tiempo indefinido o hasta que se alcance un punto final. El tratamiento se puede continuar diariamente durante al menos dos o tres meses. En algunas realizaciones, la terapia es durante al menos 30 días, al menos 60 días, al menos 90 días, al menos 120 días, al menos 150 días o al menos 180 días. En algunas realizaciones, el tratamiento se continúa durante al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses, al menos un año, al menos 15 meses, al menos 18 meses o al menos 2 años. En algunas realizaciones, la terapia es durante al menos 6 semanas, 12 semanas, 18 semanas, 24 semanas, 30 semanas, 36 semanas, 42 semanas, 48 semanas, 60 semanas, 72 semanas, 84 semanas o 96 semanas. En otras realizaciones, el tratamiento continúa durante el resto de la vida del paciente o hasta que la administración ya no sea eficaz para mantener el virus a un nivel suficientemente bajo para proporcionar un beneficio terapéutico significativo.

35 De acuerdo con los métodos de la invención, algunos pacientes con HDV responderán a la terapia como se describe en este documento eliminando el virus a niveles indetectables, después de lo cual se puede suspender el tratamiento a menos que y hasta que los niveles de HDV vuelvan a niveles detectables. Otros pacientes experimentarán una reducción de la carga viral y una mejoría de los síntomas, pero no eliminarán el virus a niveles indetectables, pero permanecerán en "terapia a largo plazo" durante un período de tiempo definido (por ejemplo, durante aproximadamente 1 año o durante aproximadamente 2 años). o siempre que proporcione un beneficio terapéutico.

40

En algunas realizaciones, el tratamiento con terapia con interferón lambda da como resultado una reducción de la carga viral de HDV en el paciente de al menos 1.5 log de copias de ARN del HDV/mL de suero cuando se mide después de 8 semanas de tratamiento. En algunas realizaciones, el tratamiento con terapia con interferón lambda da como resultado una reducción de la carga viral de HDV en el paciente de al menos 2.0 log de copias de ARN del HDV/mL de suero cuando se mide después de 8 semanas de tratamiento. En algunas realizaciones, el tratamiento con terapia con interferón lambda da como resultado una reducción de la carga viral de HDV en el paciente de al menos 2.5 log de copias de ARN del HDV/mL de suero cuando se mide después de 8 semanas de tratamiento.

50 En algunas realizaciones, el tratamiento con terapia con interferón lambda da como resultado una reducción sostenida de la carga viral de HDV (por ejemplo, una disminución de al menos 1.5 log de copias de ARN del HDV/mL de suero, al menos de 2.0 log de copias de ARN del HDV/mL de suero o al menos 2.5 log de copias de ARN del HDV/mL de suero, o una disminución en el ARN del HDV a niveles indetectables) que se mantiene durante un período de tiempo (por ejemplo, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año o más) mientras el curso del tratamiento aún está en curso. En algunas realizaciones, el tratamiento con terapia con interferón lambda da como resultado una reducción sostenida de la carga viral del HDV que se mantiene durante un período de tiempo (por ejemplo, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año o más), una vez finalizado el curso del tratamiento. En algunas realizaciones, el curso del tratamiento da como resultado niveles de ARN del HDV (por ejemplo, niveles de ARN del HDV en suero o niveles de ARN del HDV en plasma) por debajo de 1,000 copias/mL. En algunas realizaciones, los niveles de ARN del HDV permanecen por debajo de 1,000 copias/mL durante al menos un

mes, al menos tres meses, al menos un año o más. En algunas realizaciones, el curso del tratamiento da como resultado niveles de ARN del HDV (por ejemplo, niveles de ARN del HDV en suero o niveles de ARN del HDV en plasma) por debajo de 100 copias/mL. En algunas realizaciones, los niveles de ARN del HDV permanecen por debajo de 100 copias/mL durante al menos un mes, al menos tres meses, al menos un año o más. La frase "permanece por debajo de" un valor medido inicial (por ejemplo, 100 copias/mL o 100 UI/mL) durante 1 mes (u otro tiempo especificado) significa que una medición de la carga viral tomada al menos 1 mes (o en el otro momento especificado) después de la determinación del valor medido inicial no es mayor que el valor inicial. En algunas realizaciones, el paciente no recibe terapia con interferón lambda durante el tiempo especificado. En algunas realizaciones, el paciente no recibe ningún tratamiento anti-HDV durante el tiempo especificado.

- 10 En algunas realizaciones, la terapia como se describe en este documento se continúa durante un período de tiempo hasta que los niveles de ARN del HDV estén por debajo de 3 log de copias de ARN del HDV/mL (por debajo de 1,000 copias/mL), o algunas veces hasta que los niveles de ARN del HDV estén por debajo de 2 log de copias de ARN del HDV/mL (por debajo de 100 copias/mL) o por debajo del nivel de detección. En algunos casos, la terapia se puede continuar durante un período de tiempo (tal como de 1 a 3 meses o más) después de que la carga viral haya caído a niveles aceptablemente bajos (por ejemplo, niveles indetectables). En algunas realizaciones, la terapia se continúa hasta que la carga viral de HDV se reduce a niveles indetectables.

15

En algunas realizaciones, un paciente tratado de acuerdo con métodos descritos en este documento presenta una reducción en la carga viral del HDV a niveles indetectables durante el curso del tratamiento, y el paciente mantiene la reducción en la carga viral del HDV a niveles indetectables durante al menos 12 semanas después de finalizar el tratamiento. En algunas realizaciones, un paciente tratado de acuerdo con métodos descritos en este documento presenta una reducción de la carga viral de HDV a niveles indetectables durante el curso del tratamiento, y el paciente mantiene la reducción de la carga viral de HDV a niveles indetectables durante al menos 24 semanas después de finalizar el tratamiento.

- En algunas realizaciones, el título de HDV del paciente aumenta desde el valor inicial antes de caer por debajo del valor inicial durante el curso del tratamiento. En algunas realizaciones, el nivel de HDV del paciente se eleva a más del 150 % del valor inicial, o más del 200 % del valor inicial. En algunas realizaciones, el aumento del título se produce dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de la terapia. En algunas realizaciones, el título de HDV elevado del paciente cae por debajo del nivel de referencia dentro de las 2 semanas, o dentro de las 3 semanas, desde el inicio de la terapia.

En algunas realizaciones, un paciente tratado de acuerdo con métodos descritos en este documento presenta una mejora en uno o más parámetros de la función hepática. En algunas realizaciones, la función hepática mejorada es una mejora en uno o más marcadores séricos (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más marcadores), tales como albúmina sérica, bilirrubina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), protrombina, alfa-2-macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). En algunas realizaciones, un paciente tratado de acuerdo con métodos descritos en este documento presenta una mejora en la fibrosis hepática (por ejemplo, según se evalúa mediante biopsia con análisis histológico, elastografía por ultrasonidos transitorios (por ejemplo, FibroScan) o elastografía por resonancia magnética). En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una mejora de al menos el 10 %, al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 % o más en uno o más parámetros de la función hepática. (por ejemplo, una mejora en los marcadores séricos o una mejora en la fibrosis hepática) en el paciente en comparación con antes del inicio del tratamiento. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una mejora en uno o más parámetros de la función hepática (por ejemplo, una mejora en los marcadores séricos o una mejora en la fibrosis hepática) hasta el nivel de un sujeto de control sano que no está infectado con HDV o HBV. En algunas realizaciones, el paciente presenta una mejora en los niveles de ALT en suero a un nivel que está dentro del límite superior de lo normal.

En algunas realizaciones, un paciente tratado según los métodos descritos en este documento presenta una reducción en la carga viral del HBV en comparación con el nivel de valor inicial al inicio del tratamiento y/o en comparación con un paciente infectado de manera similar que no recibe un tratamiento eficaz para reducir la carga viral de HDV del paciente. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una reducción de al menos 1 log en la carga viral del HBV.

En algunas realizaciones, un paciente tratado de acuerdo con métodos descritos en este documento presenta una mejora en uno o más parámetros descritos en el ejemplo 1. En algunas realizaciones, los pacientes tratados de acuerdo con métodos de la invención presentan una reducción en la carga viral de HDV y/o HBV. Antes del tratamiento, se mide la carga viral de HDV y/o HBV del paciente para determinar la carga viral del valor inicial. Despues de un período de tratamiento (por ejemplo, despues de 12 semanas de tratamiento), la carga viral del paciente se reduce en comparación con el valor inicial. En algunas realizaciones, despues de un período de tratamiento (por ejemplo, despues de 12 semanas de tratamiento), la carga viral del paciente se reduce sustancialmente en comparación con el valor inicial, tal como a niveles muy bajos o a un nivel indetectable. En algunas realizaciones, el tratamiento da como resultado una reducción de al menos 2 log de la carga viral del HBV. En algunas realizaciones, los pacientes tratados de acuerdo con métodos descritos en este documento presentan una reducción en los niveles de HBsAg o una mejora en el aclaramiento del antígeno HBsAg. Antes

del tratamiento, se mide el nivel de HBsAg del paciente para determinar un valor inicial. Después de un período de tratamiento (por ejemplo, después de 12 semanas de tratamiento), el nivel de HBsAg del paciente se reduce en comparación con el valor inicial. En algunas realizaciones, los pacientes tratados de acuerdo con métodos descritos en este documento presentan la presencia de anticuerpo anti-HBs.

5 Escalada de dosis y reducción de dosis

En algunas realizaciones, un paciente que está siendo tratado por infección por HDV recibe un ajuste en el régimen de dosificación de la terapia con interferón lambda durante el curso del tratamiento. En algunas realizaciones, el paciente recibe un régimen de dosificación creciente de interferón lambda, en el que una o más dosis posteriores es una dosis más alta que una o más dosis anteriores. En algunas realizaciones, un régimen de dosificación creciente puede aumentar la tolerancia del paciente al fármaco y minimizar los efectos secundarios. En algunas realizaciones, la escalada de dosis comprende administrar interferón lambda a una dosis de 120 microgramos por semana durante un primer período de tratamiento seguido de la administración de interferón lambda a una dosis de 180 microgramos por semana durante un segundo período de tratamiento. En algunas realizaciones, el período de tiempo para el primer período de tratamiento es el mismo que el período de tiempo para el segundo período de tratamiento. En algunas realizaciones, el primer período de tratamiento y el segundo período de tratamiento son períodos de tiempo diferentes. En algunas realizaciones, la escalada de dosis comprende además administrar una o más dosis adicionales de interferón lambda durante uno o más períodos de tratamiento adicionales.

20 En algunas realizaciones, el paciente recibe una reducción de la dosis de interferón lambda, ya que una o más dosis posteriores es una dosis menor que una o más dosis anteriores. En algunas realizaciones, se prescribe una reducción de la dosis si el paciente presenta efectos secundarios inaceptables. En algunas realizaciones, la terapia con interferón lambda comprende la administración de interferón lambda a una dosis de 180 microgramos por semana durante un primer período de tratamiento seguido de la administración de interferón lambda a una dosis de 120 microgramos por semana durante un segundo período de tratamiento. En algunas realizaciones, la terapia con interferón lambda comprende la administración de interferón lambda a una dosis de 120 microgramos por semana durante un primer período de tratamiento seguido de la administración de interferón lambda a una dosis de 80 microgramos por semana durante un segundo período de tratamiento. En algunas realizaciones, el período de tiempo para el primer período de tratamiento es el mismo que el período de tiempo para el segundo período de tratamiento. En algunas realizaciones, el primer período de tratamiento y el segundo período de tratamiento son períodos de tiempo diferentes.

Formulación y administración

El interferón lambda se puede administrar a cualquier dosis terapéuticamente apropiada. En algunas realizaciones, el interferón lambda se administra a una dosis de 80 microgramos (μg) QW. En algunas realizaciones, el interferón lambda se administra a una dosis de 120 μg QW. En algunas realizaciones, el interferón lambda se administra a una dosis de 180 μg QW.

El interferón lambda se puede formular para su administración mediante cualquier vía terapéuticamente apropiada. En algunas realizaciones, el interferón lambda se formula para su administración por administración intravenosa o subcutánea. Se pueden usar otras vías apropiadas para la administración de fármacos, incluidas las vías de administración sistémicas y localizadas.

40 En determinadas realizaciones, el interferón lambda se administra mediante inyección subcutánea, que incluye, pero no se limita a, una inyección en el muslo o el abdomen. La memoria descriptiva describe formulaciones farmacéuticas en las que el interferón lambda se puede formular en preparaciones para inyección de acuerdo con la invención disolviéndolo, suspendiéndolo o emulsionándolo en un disolvente acuoso o no acuoso, tal como aceites vegetales u otros similares, glicéridos de ácido alifático sintético, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes. Las formas de dosificación unitaria para inyección o administración intravenosa pueden comprender en una composición como una solución en agua estéril, solución salina normal u otro portador farmacéuticamente aceptable. En este documento se proporcionan cantidades apropiadas del ingrediente farmacéutico activo para formas de dosis unitaria de interferón lambda.

55 En algunas realizaciones, el interferón lambda (por ejemplo, un interferón lambda 1 tal como el interferón lambda 1a) o un análogo del mismo se formula y/o administra y/o modifica como se describe en uno de los siguientes Publicaciones de Patentes: las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,927,040, 7,038,032, 7,135,170, 7,157,559, y 8,980,245, US 2009/0326204, US 2010/0222266, US 2011/0172170, o US 2012/0036590.

III. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar, pero no limitar, la invención reivindicada.

Ejemplo 1. Sinopsis del protocolo para el tratamiento de pacientes con HDV con interferón lambda pegilado

Este ejemplo describe un protocolo de estudio clínico de fase 2 para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacodinamia de la monoterapia con interferón lambda pegilado en pacientes con infección crónica por HDV.

Tabla 1

Patrocinador	Eiger BioPharmaceuticals, Inc. (Estados Unidos)
Producto	Interferón lambda-1a pegilado (PEG-IFN- λ)
Título	Un estudio de fase 2 para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacodinamia de la monoterapia con interferón lambda pegilado en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis D (LIMT)
Fase de estudio	Fase 2
Centro (s) de estudio	Aproximadamente 6 centros en los Estados Unidos, Nueva Zelanda, Pakistán e Israel
Indicación	Infección crónica por el virus de la hepatitis D
Objetivos principales	<ul style="list-style-type: none"> • Para evaluar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento con 2 niveles de dosis de Lambda durante un período de tratamiento de 48 semanas. • Para evaluar la proporción de pacientes con ARN del HDV indetectable 12 semanas después de finalizar el tratamiento.
Objetivos secundarios	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar el efecto del tratamiento con 2 niveles de dosis de Lambda en lo siguiente: • Niveles de HDV • Niveles de ALT • Niveles de antígeno de superficie de la hepatitis B (HbsAg)
Objetivo exploratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar los efectos del tratamiento con Lambda sobre los parámetros inmunológicos. • Parámetros de histología hepática
Duración del estudio	Aproximadamente 21 meses (3 meses para la inscripción, 12 meses de tratamiento del estudio, 6 meses de seguimiento)
Diseño del estudio	Estudio aleatorizado y de etiqueta abierta de la inyección subcutánea (SC) de 120 o 180 µg de Lambda semanalmente durante 48 semanas en pacientes con infección crónica por HDV. Los pacientes también tomarán un análogo de nucleos(t)idos anti-HBV (NUC) desde el inicio (día 1) hasta el final del estudio. Visitas al consultorio al inicio del estudio (día 1), semanas 1, 4 y cada 4 semanas hasta la semana 48. La PD/eficacia de Lambda se evaluará midiendo las cargas virales de HDV y HBV, y serologías virales. La seguridad y tolerabilidad de Lambda se evaluarán mediante el control de AE, pruebas de laboratorio clínico, exámenes físicos, signos vitales, peso corporal y medicamentos concomitantes. Todos los pacientes inscritos serán seguidos durante 24 semanas adicionales sin tratamiento. Todas las visitas de seguimiento mensuales incluirán evaluaciones de la carga viral (HDV y HBV), HbsAg cuantitativo (qHBsAg) y todas las medidas de seguridad enumeradas anteriormente.
Población de estudio y número de pacientes	Se inscribirán 20 pacientes, 10 en cada grupo de tratamiento (120 o 180 µg al día) con infección crónica por HDV con ARN del HDV detectable mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR). Los pacientes que interrumpan el estudio antes de la semana 12 por razones distintas a un evento adverso (AE) pueden ser reemplazados con la aprobación del patrocinador.
Criterios de elegibilidad	<p>Criterios de inclusión</p> <p>Los pacientes deben cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión antes de ingresar al estudio para ser elegibles para la inscripción en el estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dispuesto y capaz de cumplir con los procedimientos del estudio y proporcionar consentimiento informado por escrito 2. Hombre o mujer, de 18 a 65 años, inclusive

	<p>3. Infección crónica por HDV de al menos 6 meses de duración documentada por una prueba de anticuerpos (Ab) HDV positiva y ARN del HDV detectable por qPCR al ingresar al estudio</p> <p>4. Evidencia de hepatitis crónica por biopsia hepática dentro de los 6 meses previos al cribado. Si no se dispone de biopsia de hígado, el paciente debe estar dispuesto a dar su consentimiento y no tener contraindicaciones para la biopsia de hígado. Se realizará una biopsia de hígado durante el cribado.</p> <p>5. ALT sérica > límite superior de lo normal (ULN) y <10 X ULN dentro de las 24 semanas previas al cribado y en el cribado</p> <p>6. Electrocardiograma (ECG) que no demuestra isquemia aguda o anomalía clínicamente significativa y un intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca (QTcF) de > 450 ms (hombres) o > 450 ms (mujeres)</p> <p>7. Hormona estimulante de la tiroides (TSH) y/o T4 libre dentro de 0.8 a 1.2 veces el límite normal, o función tiroidea adecuadamente controlada según la evaluación del investigador</p> <p>8. Para pacientes con diabetes, hipertensión u otros factores de riesgo de enfermedad de la retina, examen de retina con dilatación ≤ 1 año antes del cribado por un especialista ocular autorizado; para todos los demás sujetos, examen de retina dilatado realizado ≤ 1 año de cribado que documente un examen ocular normal según la evaluación del investigador o de un especialista ocular autorizado</p> <p>9. Las pacientes mujeres en edad fértil y los pacientes masculinos con parejas en edad fértil deben aceptar usar métodos anticonceptivos adecuados durante el estudio y durante 1 mes después de finalizado el tratamiento del estudio. Los métodos anticonceptivos adecuados para pacientes o parejas incluyen los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Para las mujeres, dos de los siguientes métodos anticonceptivos, siendo al menos uno un método de barrera b) Anticonceptivos hormonales durante al menos 3 meses antes del inicio del cribado y durante al menos 90 días después de la última dosis del fármaco del estudio. c) Dispositivo intrauterino (DIU) colocado durante al menos 3 meses antes del inicio del cribado y hasta 90 días después de la última dosis del fármaco del estudio. d) Métodos de doble barrera (uso de condón [pareja masculina] con ya sea diafragma con espermicida o capuchón cervical con espermicida) desde el inicio del cribado hasta 90 días después de la última dosis del fármaco del estudio. e) Esterilización quirúrgica de la pareja (vasectomía durante 1 mes antes del inicio del cribado y mantenimiento hasta al menos 90 días después de la última dosis del fármaco del estudio). f) Para hombres g) Esterilización quirúrgica (vasectomía durante 1 mes antes del inicio del cribado y mantenimiento durante todo el proceso y durante al menos 90 días después de la última dosis del fármaco del estudio). h) Dos formas eficaces de control de la natalidad de las que se enumeran a continuación desde el inicio del cribado hasta 90 días después de su última dosis del fármaco del estudio, siendo al menos uno un método de barrera: i) Usar un condón de manera consistente y correcta y j) Su pareja debe estar de acuerdo en usar un anticonceptivo hormonal o un método de barrera no hormonal (DIU o diafragma con espermicida o capuchón cervical con espermicida) <p>10. Dispuesto y capaz de proporcionar un consentimiento informado por escrito.</p> <p>11. Dispuesto y capaz de cumplir con todos los procedimientos del estudio.</p> <p>Criterio de exclusión</p> <p>Los pacientes que cumplan con alguno de los siguientes criterios serán excluidos del estudio:</p> <p>Exclusiones generales</p>
--	--

	<p>12. Participación en un ensayo clínico o con uso de cualquier agente en investigación dentro de los 30 días previos al cribado, o tratamiento con interferones o inmunomoduladores dentro de los 12 meses anteriores al cribado.</p> <p>13. Uso anterior de Lambda. Se permiten pacientes que hayan participado previamente en un ensayo clínico de Lambda pero que se confirme que han recibido placebo u otros interferones que no sean Lambda.</p> <p>14. Historial o evidencia de intolerancia o hipersensibilidad a los interferones u otras sustancias contenidas en el medicamento del estudio.</p> <p>15. Las pacientes mujeres embarazadas o en período de lactancia. Los pacientes masculinos deben confirmar que sus parejas sexuales femeninas no están embarazadas. Las pacientes mujeres deben tener una prueba de embarazo en suero u orina negativa (sensibilidad mínima de 25 UI/L o unidades equivalentes de gonadotropina coriónica humana [hCG]) dentro de las 24 horas anteriores al inicio del producto en investigación.</p> <p>Exclusiones en base a la enfermedad</p> <p>16. Historia actual o previa de enfermedad hepática descompensada (Child-Pugh Clase B o C)</p> <p>17. Coinfectado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis C (HCV). Resultados positivos para VIH o HCV Ab en el cribado. Se permite a los pacientes con un HCV Ab positivo en el cribado si han completado un régimen antivírico curativo y se documenta que son negativos para el ARN del HCV (indetectable) al menos 3 meses antes del cribado y en el cribado.</p> <p>18. Historia pasada o evidencia actual de enfermedad hepática descompensada o cirrosis, definida como cualquiera de los siguientes en el cribado:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Nivel de bilirrubina ≥ 2.5 mg/dL a menos que se deba a la enfermedad de Gilbert b. Nivel de albúmina sérica < 3.5 g/dL c. Razón internacional normalizada (INR) ≥ 1.5 d. Alfa fetoproteína ≥ 100 ng/mL <p>19. Evidencia de hipertensión portal significativa, tal como gradiente de presión venosa hepática (HVPG) ≥ 10 mmHg; presencia actual o antecedentes de hemorragia por varices</p> <p>20. Evidencia actual o antecedentes de ascitis que requieran diuréticos o paracentesis, o encefalopatía hepática</p> <p>21. Cualquiera de los siguientes resultados anormales de las pruebas de laboratorio en el cribado:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Recuento de plaquetas $< 90,000$ células/pL b. Recuento de glóbulos blancos (WBC) $< 3,000$ células/pL c. Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $< 1,500$ células/pL d. Hemoglobina < 11 g/dL para mujeres y < 12 g/dL para hombres e. Concentración de creatinina sérica ≥ 1.5 X ULN f. Aclaramiento de creatinina confirmado (CrCl) < 50 mL/min por Cockroft-Gault <p>22. Evidencia de otra forma de hepatitis viral u otra forma de enfermedad hepática (por ejemplo, enfermedad hepática autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, enfermedad de Wilson, enfermedad hepática alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, hemocromatosis, deficiencia de alfa-1-anti-tripsina)</p> <p>23. Historia de carcinoma hepatocelular</p> <p>24. Pacientes con cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Trastorno alimentario actual o abuso de alcohol b. Ingesta excesiva de alcohol, definida de la siguiente manera: > 20 g/día para las mujeres (1.5 bebidas alcohólicas estándar) o > 30 g/día para los hombres (2.0 bebidas alcohólicas estándar). Una bebida estándar contiene 14 g de alcohol: 360 mL de cerveza, 150 mL de vino o 45 mL de licor c. En opinión del investigador, un patrón de consumo de alcohol que interferirá con la realización del estudio d. Abuso de drogas en los 6 meses anteriores al cribado, con
--	---

	<p>la excepción de cannabinoides y sus derivados</p> <p>25. Historia previa o evidencia actual de cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Enfermedad mediada inmunológicamente (por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis grave, lupus eritematoso sistémico) que requiere más que medicamentos antiinflamatorios no esteroides intermitentes para su manejo o que requiere el uso de corticosteroides sistémicos en los 6 meses antes del cribado (los medicamentos para el asma inhalados son permitido) b. Trastorno de la retina o trastorno oftálmico clínicamente relevante c. Cualquier malignidad dentro de los 5 años anteriores al cribado. Las excepciones son las neoplasias malignas dermatológicas superficiales (por ejemplo, cáncer de piel de células escamosas o de células basales tratado con intención curativa). d. Cardiomiopatía o enfermedad cardíaca o cerebrovascular isquémica significativa (incluidos antecedentes de angina, infarto de miocardio o procedimiento intervencionista para enfermedad de las arterias coronarias) e. Enfermedad pulmonar crónica (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) asociada con deterioro funcional f. Pancreatitis g. Trastorno psiquiátrico grave o no controlado, por ejemplo, depresión, condición maníaca, psicosis, disfunción cognitiva aguda y/o crónica, comportamiento suicida y recaída del abuso de sustancias. h. Trastorno convulsivo activo definido por ya sea un trastorno convulsivo no tratado o una actividad convulsiva continua durante el año anterior a pesar del tratamiento con medicamentos anticonvulsivos i. Trasplante de médula ósea o de órganos sólidos <p>26. Otra condición médica importante que pueda requerir intervención durante el estudio. Pacientes con alguna afección grave que, en opinión del investigador, impediría la evaluación de la respuesta o haría poco probable que se pudiera completar el curso de terapia y seguimiento contemplados. Pacientes para quienes la participación en el estudio aumentaría su riesgo.</p> <p>Exclusiones en base al uso simultáneo de medicamentos</p> <p>27. Terapia con un agente inmunomodulador; interferón alfa, ya sea interferón alfa-2a o interferón alfa-2b, o interferón alfa-2a o alfa-2b pegilado; agente citotóxico o corticosteroides sistémicos dentro de los 12 meses previos al cribado</p> <p>28. Uso de telbivudina (Tyzeka o Sebivo) en los 3 meses previos al cribado o durante el estudio.</p> <p>29. Uso actual de heparina o coumadin</p> <p>30. Recibió hemoderivados dentro de los 30 días anteriores a la aleatorización del estudio.</p> <p>31. Uso de factores de crecimiento hematológicos en los 30 días anteriores a la aleatorización del estudio</p> <p>32. Antibióticos, antifúngicos o antivirales sistémicos para el tratamiento de la infección activa dentro de los 14 días anteriores a la aleatorización del estudio</p> <p>33. Cualquier receta o producto a base de hierbas que esté tomando el paciente, a menos que sea aprobado por el investigador.</p> <p>34. Tratamiento a largo plazo (> 2 semanas) con agentes que tienen un alto riesgo de nefrotoxicidad o hepatotoxicidad, a menos que esté aprobado por el monitor médico.</p> <p>35. Medicamentos o alimentos que son inductores o inhibidores moderados o fuertes conocidos del citocromo P450 (CYP)3A4 o CYP2C19. Los inductores o inhibidores moderados de CYP2C19 se pueden usar con precaución si el investigador lo considera necesario.</p> <p>36. Fármacos que se sabe que prolongan el intervalo PR o QT</p>
	37. Recepción de terapia inmunosupresora sistémica dentro de los 3 meses previos al cribado
Producto de prueba, dosis y método de administración	Interferón lambda-1a pegilado (PEG-IFN-λ) (Lambda), 120 o 180 µg, administración subcutánea semanal
Duración del tratamiento	48 semanas

Criterios de evaluación	<p>Los criterios de valoración principales de DP/eficacia son los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporción de pacientes con ARN del HDV indetectable 12 semanas después de EOT (SVR-12) • Cambio con respecto al valor inicial en la carga viral de HDV en la semana 48 (EOT) <p>Los criterios de valoración adicionales de DP/eficacia incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporción de pacientes con ARN del HDV indetectable 12 semanas después de EOT (SVR-24) • Cambio con respecto al valor inicial en la carga viral de HDV • Cambio con respecto al valor inicial en la carga viral del HBV • Cambio con respecto al valor inicial en los niveles de HBsAg • Eliminación de HBsAg • Cambio con respecto al valor inicial en Fibroscan • Mejora de la biopsia hepática con respecto al valor inicial hasta la semana 72 (EOFU) <p>Los criterios de valoración de seguridad incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE y SAE emergentes del tratamiento • AE y SAE relacionados con el tratamiento, emergentes del tratamiento • AE que conducen a la interrupción temprana del tratamiento del estudio • AE que conducen a una reducción de la dosis • Cambios emergentes del tratamiento en los hallazgos de laboratorio clínico • Cambios emergentes del tratamiento en los signos vitales • Cambios emergentes del tratamiento en los hallazgos del ECG • Cambios emergentes del tratamiento en los resultados del examen físico • Uso de medicamentos concomitantes durante el estudio
Métodos de estadística	<p>El tamaño de muestra de 20 permitirá la evaluación de la seguridad, tolerabilidad y PD/eficacia de Lambda a 120 frente a 180 µg/semana. Los criterios de valoración primarios de PD/eficacia se evaluarán en la población por intención de tratar modificada (MITT), que consistirá en todos los pacientes que reciben al menos el 80 % de la dosis total del fármaco del estudio durante todo el período de tratamiento de 48 semanas y para quién están disponibles los datos de carga viral de HDV para las visitas del estudio del día 1 (valor inicial) y de final del tratamiento (semana 48).</p>

Al menos un paciente de la cohorte de pacientes que reciben al menos el 80 % de la dosis total del fármaco del estudio durante todo el período de tratamiento de 48 semanas y para quienes los datos de carga viral de HDV están disponibles para el día 1 (valor inicial) y el final de las visitas del estudio de tratamiento (Semana 48) muestran una mejora en uno o más criterios de valoración como se describe en el protocolo. En algunas realizaciones, un paciente presenta una reducción en la carga viral de HDV al final del tratamiento en comparación con el valor inicial. En algunas realizaciones, un paciente presenta una reducción en la carga viral del HBV al final del tratamiento en comparación con el valor inicial. En algunas realizaciones, la terapia con interferón lambda reduce sustancialmente el HDV viral, tal como a un nivel indetectable medido 12 semanas después de finalizar el tratamiento. En algunas realizaciones, un paciente presenta una reducción en el nivel de HBsAg al final del tratamiento en comparación con el valor inicial. En algunas realizaciones, un paciente muestra un aclaramiento mejorado del antígeno HBsAg.

Ejemplo 2. Tratamiento de HDV con monoterapia con interferón lambda pegilado

En este estudio, a los pacientes con infección crónica por HDV se les asigna aleatoriamente un tratamiento ya sea con 120 µg o 180 µg de interferón lambda 1-a pegilado como inyecciones subcutáneas semanales durante 48 semanas. Hasta la fecha, un paciente inscrito ha alcanzado las 8 semanas de tratamiento (paciente 1). El cambio en los niveles de ARN del HDV del paciente con respecto al valor inicial hasta las 8 semanas de tratamiento como resultado de la terapia con interferón lambda se resume en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Visita	ARN del HDV cuantitativo (PCR) (UI/mL)
Basal	426
Semana 1	893
Semana 2	25
Semana 4	19
Semana 8	<15

Como se muestra en la tabla 2, después de un aumento inicial en los niveles de ARN del HDV, la carga viral de HDV del paciente disminuyó a un nivel por debajo del límite inferior de cuantificación para el ensayo (<15 UI/mL).

- 5 La invención se ha descrito en este documento de forma amplia y genérica. Cada una de las especies más estrechas y agrupaciones subgenéricas que caen dentro de esa divulgación genérica también forma parte de la invención. Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush.

REIVINDICACIONES

1. Interferón lambda para su uso en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis delta (HDV) en un paciente humano.
- 5 2. Interferón lambda para su uso según la reivindicación 1, en el que el interferón lambda se administra en una primera dosificación durante un primer periodo de tratamiento y en una segunda dosificación durante un segundo periodo de tratamiento.
- 10 3. Interferón lambda para su uso según la reivindicación 2, en el que:
 - (a) la segunda dosificación es mayor que la primera dosificación, opcionalmente en la que la primera dosificación es de 120 microgramos por semana, y la segunda dosificación es de 180 microgramos por semana, o
 - (b) la primera dosificación es mayor que la segunda dosificación, opcionalmente en la que la primera dosificación es de 180 microgramos por semana, y en la que la segunda dosificación es de 120 microgramos por semana.
- 15 4. Interferón lambda para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, en el que:
 - (a) el paciente no está coinfectado con el virus de la hepatitis C (HCV), y/o
 - (b) el paciente no muestra evidencia de una enfermedad hepática alternativa seleccionada del grupo que consiste en enfermedad hepática autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, enfermedad de Wilson, enfermedad hepática alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica y hemocromatosis, y/o
 - (c) el paciente tiene una enfermedad hepática compensada con o sin cirrosis.
- 20 5. Interferón lambda para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que:
 - (a) el curso del tratamiento da como resultado una carga viral de HDV que es indetectable, y/o
 - (b) el curso del tratamiento da como resultado una reducción de la carga viral de HDV en el paciente de al menos 1.5 log de copias de ARN de HDV/mL en comparación con una carga viral de HDV basal.
- 25 6. Interferón lambda para su uso según la reivindicación 1, en el que el interferón lambda da como resultado un aumento inicial de la carga viral de HDV del paciente.
7. Interferón lambda para su uso según la reivindicación 6, en el que:
 - (a) el curso del tratamiento da como resultado una reducción de la carga viral de HDV en el paciente de al menos 1.5 log de copias de ARN de HDV/mL en comparación con una carga viral de HDV basal, y/o
 - (b) el curso del tratamiento da como resultado una carga viral de HDV que está por debajo de 100 copias/mL de suero o por debajo de 100 UI/mL de suero tras el aumento inicial de la carga viral de HDV, opcionalmente en el que la carga viral de HDV permanece por debajo de 100 copias/mL de suero o por debajo de 100 UI/mL de suero durante al menos 12 semanas después del final del tratamiento.
- 35 8. Interferón lambda para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, en el que el curso del tratamiento da como resultado una carga viral de HDV que está por debajo del nivel de detección tras el aumento inicial de la carga viral de HDV, opcionalmente en el que la carga viral de HDV permanece por debajo del nivel de detección durante al menos 12 semanas después del final del tratamiento.
9. Interferón lambda para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que:
 - (a) antes del inicio del tratamiento, el paciente tiene un nivel sérico de alanina aminotransferasa (ALT) que está por encima del límite superior de lo normal (ULN), y el curso del tratamiento da como resultado una mejora del nivel sérico de ALT en el paciente hasta un nivel que está dentro del ULN, y/o
 - (b) el paciente tiene una coinfección del virus de la hepatitis B (HBV), y en el que el curso del tratamiento da como resultado una reducción de la carga viral de HBV en el paciente en comparación con la carga viral de HBV basal del paciente al inicio del tratamiento.
- 40 10. Interferón lambda para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que el curso del tratamiento da como resultado una función hepática mejorada en el paciente, opcionalmente en el que la

función hepática mejorada es una mejora en la fibrosis hepática y/o una mejora en uno o más marcadores séricos seleccionados del grupo que consiste en albúmina sérica, bilirrubina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), protrombina, alfa-2-macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT).

5 11. Interferón lambda para su uso según la reivindicación 1, exhibiendo el paciente uno o más síntomas de disfunción hepática.

12. Interferón lambda para su uso según la reivindicación 11, en el que:

(a) el uno o más síntomas de disfunción hepática comprenden uno o más parámetros de función hepática que están por encima del límite superior de lo normal (ULN), opcionalmente en el que el uno o más parámetros de función hepática se seleccionan del grupo que consiste en albúmina sérica, bilirrubina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y actividad de protrombina; y/o

(b) la administración del interferón lambda al paciente da como resultado una mejora en el uno o más síntomas de disfunción hepática.

13. Interferón lambda para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en el que:

15 (a) el paciente tiene un nivel sérico de ALT que es al menos dos veces superior al ULN, y/o

(b) el paciente tiene una carga viral basal de HDV de al menos 10^3 copias/mL de suero o al menos 10^3 UI/mL de suero.

14. Interferón lambda para su uso según la reivindicación 11, en el que el tratamiento da como resultado una mejora de la fibrosis hepática.

20 15. Interferón lambda para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el interferón lambda está pegilado, opcionalmente en el que el interferón lambda es interferón lambda-1a pegilado.

16. Interferón lambda para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que:

el interferón lambda se administra por vía subcutánea, intravenosa u oral.

17. Interferón lambda para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que:

25 (a) el interferón lambda se administra por vía intravenosa u oral, y

(b) el interferón lambda se administra durante al menos 4 semanas.