



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 27 971 T2** 2006.07.27

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 087 778 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 27 971.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/03746**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 927 804.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/064016**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.05.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **16.12.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.04.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **26.10.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.07.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/70** (2006.01)

A61K 38/21 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

98110433 08.06.1998 EP

(73) Patentinhaber:

F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

ZAHM, Friederike, D-79104 Freiburg, DE

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON PEG-IFN-ALPHA UND RIBAVIRIN ZUR BEHANDLUNG CHRONISCHER HE-
PATITIS C**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf das Gebiet der Behandlung von chronischen Hepatitis-C-Infektionen unter Verwendung einer Menge eines PEG-IFN- α -Konjugats zusammen mit Ribavirin, das zur Behandlung von Hepatitis C wirksam ist.

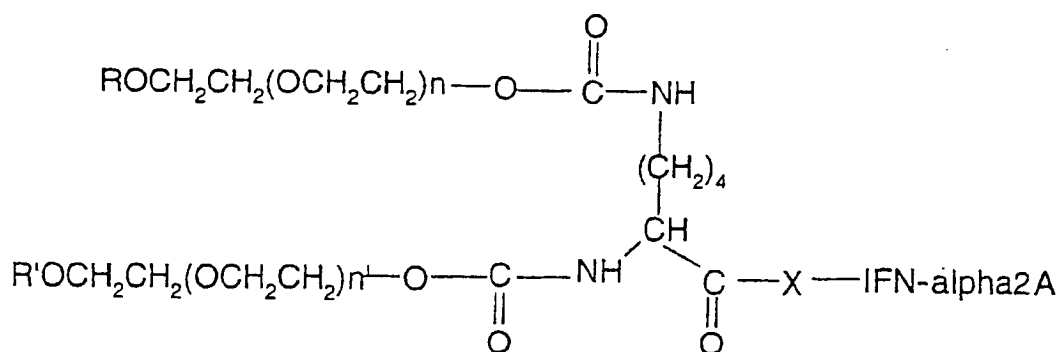
[0002] Interferone (IFNs) sind natürlich vorkommende Proteine, die antivirale, antiproliferative und immuno-regulatorische Aktivität aufweisen. Vier unterschiedliche Klassen von Interferonen existieren bekanntermaßen bei Menschen (Pestka et al. (1987) Ann. Rev. Biochem. 56, 727–777 und Emanuel & Pestka (1993) J. Biol. Chem. 268, 12565–12569). Die IFN α -Familie stellt die dominierende Klasse von IFNs dar, die durch stimulierte periphere Blutleukozyten (Pestka et al., loc. cit.; Havell et al. (1975) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72, 2185–2187; Cavalieri et al. (1977) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74, 3287–3291), und lymphoblastenartige und myeloblasten-artige Zelllinien (Familletti et al. (1981) Antimicrob. Agents. Chemother. 20, 5–9) produziert werden. Die antivirale Wirkung von IFN α wird nicht nur durch den direkten Einfluß auf die Viren selbst erreicht, sondern durch die Aktivität ihrer Zielzellen im Sinne eines Schutzes gegen Virusinfektionen. Die Interferone können Wirkungen auf Krebstumore ausüben und können das Immunsystem des Körpers beeinflussen, indem sie beispielsweise Makrophagen und NK-Zellen aktivieren und die Expression von verschiedenen immunologisch signifi-kanten Bestandteilen der Zellmembran intensivieren. Die Einzelheiten der Herstellung von Interferon-cDNA und die direkte Expression davon, insbesondere in *E. coli*, sind der Gegenstand von vielen Veröffentlichungen gewesen. Daher ist beispielsweise die Herstellung von rekombinanten Interferonen beispielsweise aus Nature 295 (1982), 503–508, Nature 284 (1980), 326–320, Nature 290 (1981), 20–26, Nucleic Acids Res. 8 (1980), 4057–4074 sowie aus den Europäischen Patenten Nr. 32134, 43980 und 211148 bekannt.

[0003] Die Kombinationstherapie von IFN- α und Ribavirin bei der Behandlung von chronischen Hepati-tis-C-Infektionen ist vorgeschlagen worden (Europäische Patentanmeldung Nr. 707855), jedoch ist diese Be-handlung nicht immer wirksam.

[0004] Die Kombinationstherapie von PEG-IFN- α -Konjugaten und Ribavirin kann daher wirksamer sein als die Kombinationstherapie von IFN- α und Ribavirin.

[0005] Es ist beobachtet worden, daß in dem Fall von IFN- α die PEGylierung die zirkulierende Halbwertszeit und Plasmarententionszeit erhöht, die Immunogenität verringert, die Clearance verringert und die in-vivo-Akti-vität erhöht.

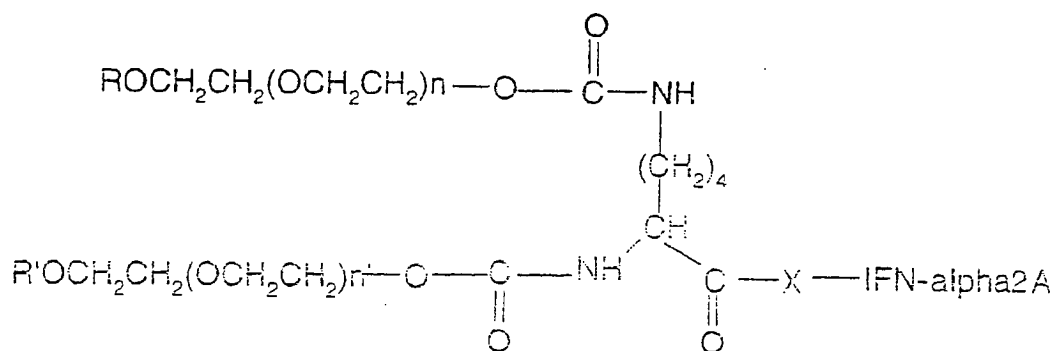
[0006] Die vorliegende Erfindung stellt deshalb die Verwendung des PEG-IFN- α 2A-Konjugats der Formel:



bereit, worin R und R' Methyl sind, X NH ist und n und n' jeder für sich oder beide entweder 420 oder 520 sind, in Verbindung mit Ribavirin zur Herstellung von Medikamenten für die Behandlung von chronischen Hepati-tis-C-Infektionen.

[0007] Der Ausdruck „PEG-IFN- α -Konjugat“, wie hierin verwendet, umfaßt IFN- α 2As, die aus irgendeinem natürlichen Material stammen (beispielsweise Leukozyten, Fibroblasten, Lymphozyten), oder Material, das daraus stammt (beispielsweise Zelllinien) oder die, die mit der rekombinanten DNA-Technologie erzeugt wer-den. Die Einzelheiten des Klonens von IFN α 2A und der direkten Expression davon, insbesondere in *E. coli*, sind der Gegenstand von vielen Veröffentlichungen gewesen. Die Herstellung von IFN α 2A wird in den Euro-päischen Patenten Nr. 43980 und 21 1148 beschrieben.

[0008] Das IFN- α 2A wird zu Polyethylenglykol konjugiert, um das PEG-IFN- α -Konjugat der Formel:



zu bilden, wo R und R' Methyl sind, X NH ist und n und n' jeder für sich oder beide entweder 420 oder 520 sind, hierin nachstehend als PEG-IFN- α 2A-Konjugat bezeichnet.

[0009] Die Konjugation kann mittels verschiedener Linker, die in der Technik bekannt sind, erreicht werden, insbesondere durch Linker wie die, die in den Europäischen Patentanmeldungen, Veröffentlichung Nr. 0510356, 593868 und 809996 offenbart werden.

[0010] Ribavirin, 1- β -D-Ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid, wird in dem Merck-Index, Verbindung Nr. 8199, elfte Auflage, beschrieben. Seine Herstellung und Formulierung werden in US-Patent Nr. 4.211.771 beschrieben.

[0011] Gemäß dieser Erfindung werden das PEG-IFN- α 2A-Konjugat und Ribavirin dem Patienten, der an einer Hepatitis-C-Infektion leidet, in kombinierten Mengen verabreicht, die wirksam sind, ein oder mehrere der Anzeichen oder Symptome von chronischer Hepatitis C zu beseitigen oder zumindest abzuschwächen, einschließlich erhöhtes ALT, positiver Test für Anti-HCV-Antikörper, Gegenwart von HCV, wie durch einen positiven Test für HCV-RNA dargestellt, klinische Merkmale von chronischer Leberkrankheit und Leberzellschaden.

[0012] Die Dosierung des PEG-IFN- α 2A-Konjugats zur Durchführung der Kombinationstherapie dieser Erfindung beträgt etwa 33 bis 540 μ m (mcg) pro Woche, ungeachtet des Körpergewichts, in ein oder zwei wöchentlichen Verabreichungen.

[0013] Die Dosierung von Ribavirin zur Durchführung dieser Erfindung beträgt etwa 400 bis 1200 mg pro Tag mindestens fünf Tage pro Woche, vorzugsweise sieben Tage pro Woche. Basierend auf der Annahme, daß ein Patient zwischen 40 und 150 kg wiegt, liegt der Dosierungsbereich deshalb zwischen 10 und 30 mg pro kg Körpergewicht pro Tag. In einer spezielleren Ausführungsform beträgt die tägliche Dosierung von Ribavirin 800 bis 1200 mg. Diese tägliche Dosierung kann einmal pro Tag in einer Einzeldosierung oder in geteilten Dosierungen zweimal oder dreimal pro Tag verabreicht werden. Vorzugsweise wird die tägliche Dosierung von Ribavirin in geteilten Dosierungen zweimal pro Tag verabreicht.

[0014] Gemäß dieser Erfindung wird Ribavirin dem Patienten in Verbindung mit PEG-IFN- α 2A-Konjugat verabreicht, das heißt, die PEG-IFN- α 2A-Konjugatdosierung wird während derselben oder unterschiedlichen Zeitpunkten, bei denen der Patient Ribavirin erhält, verabreicht. In einer Ausführungsform dieser Erfindung wird zumindest eine tägliche Dosierung von Ribavirin innerhalb derselben Woche als zumindest eine Dosierung von PEG-IFN- α 2A verabreicht. In einer spezielleren Ausführungsform findet die Mehrheit der Ribavirinverabreichungen innerhalb derselben Woche als eine oder mehrere PEG-IFN- α 2A-Verabreichungen statt. In einer anderen speziellen Ausführungsform finden alle oder im wesentlichen alle der Ribavirinverabreichungen innerhalb derselben Woche als eine oder mehrere PEG-IFN- α 2A-Verabreichungen statt. Derzeit sind PEG-IFN- α 2A-Konjugatformulierungen nicht wirksam, wenn sie oral verabreicht werden, so daß das bevorzugte Verfahren zum Verabreichen des PEG-IFN- α 2A-Konjugats parenteral ist, vorzugsweise durch subkutane (sc) oder intramuskuläre (im) Injektion. Das Ribavirin kann oral in Kapsel- oder Tablettenform in Verbindung mit der parenteralen Verabreichung des PEG-IFN- α 2A-Konjugats verabreicht werden. Natürlich werden andere Verabreichungstypen von beiden Medikamenten, wenn sie verfügbar sind, in Betracht gezogen, wie durch Nasenspray, transdermal, durch Zäpfchen, durch nachhaltig wirkende Dosierungsform usw. Jede Form der Verabreichung wird funktionieren, so lange wie die richtigen Dosierungen ohne Zerstörung des Wirkstoffes verabreicht werden.

[0015] Die Wirksamkeit der Behandlung kann durch kontrollierte klinische Versuche der Kombinationstherapie gegen Einzeltherapie und/oder Kombinationstherapie von IFN- α und Ribavirin bestimmt werden. Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie beim Abschwächen der Anzeichen und Symptome von chronischer Hepa-

titis-C-Infektion und der Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen wird mit der vorhergehenden IFN- α -Einzeltherapie und/oder Kombinationstherapie von IFN- α und Ribavirin verglichen. Drei Populationen, die an der chronischen Hepatitis-C-Infektion leiden, sind von Relevanz für die Bewertung. Entweder nur einer oder alle drei Patientenpopulationen werden mit der Kombination untersucht:

1. Patienten, die vorher unbehandelt waren.
2. Patienten, die vorher mit IFN- α und/oder Ribavirin oder irgendeinem anderen Arzneimittel behandelt wurden, und deren Krankheit anschließend wiederkehrte.
3. Patienten, die auf die vorhergehende Behandlung mit IFN- α und/oder Ribavirin oder irgendeinem anderen Arzneimittel nicht ansprachen.

[0016] Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie wird durch das Ausmaß bestimmt, zu dem die vorher beschriebenen Anzeichen und Symptome der chronischen Hepatitis abgeschwächt werden.

Beispiel

Eine Phase-III randomisierte Mehrzentren-Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie im Vergleich zu der Kombination von Pegyliertem-Interferon $\alpha 2A$ und Ribavirin mit REBETRON™ bei der Behandlung von Patienten mit chronischer HCV-Infektion (CHC)

[0017] Der grundlegende Zweck dieser Untersuchung ist, die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von PEG-IFN- $\alpha 2A$ und Ribavirin mit REBETRON [Intron A + Rebetol (Schering/ICN Marke von Ribavirin)] bei der Behandlung von CHC zu vergleichen. Die gleiche Anzahl von Patienten (330 Patienten) erhielten entweder die Kombination von PEG-IFN- $\alpha 2A$ und Ribavirin oder REBETRON für 48 Wochen. Eine dritte Gruppe von Patienten (165 Patienten) erhielt PEG-IFN- $\alpha 2A$ plus Placebo für 48 Wochen. Der Einzeltherapiearm stellte einen Sicherheits- und Wirksamkeitskomparator für den PEG-IFN- $\alpha 2A$ -Kombinationsarm bereit.

[0018] Die Dosis von Intron A beträgt 3 Mio. in 0,5 ml Lösung, verabreicht subkutan (sc) dreimal pro Woche (tiw) für 48 Wochen.

[0019] Die Dosis von PEG-IFN- $\alpha 2A$ beträgt 180 μ g, verabreicht sc einmal pro Woche, in Kombination mit Ribavirin oder Placebo für 48 Wochen.

[0020] Die Dosis von Ribavirin und Rebetol beträgt 1000 mg oder 1200 mg, basierend auf dem Körpergewicht, pro Tag in geteilten Dosierungen. Patienten, die < 75 kg (165 lbs) wogen, erhielten 1000 mg pro Tag (400 mg am Morgen und 600 mg am Abend), während Patienten, die \geq 75 kg wogen, 1200 mg pro Tag erhielten (600 mg am Morgen und 600 mg am Abend).

[0021] Die primären Wirksamkeitsparameter sind die kombinierten anhaltenden virologischen [d. h., nichtdetektierbare HCV-RNA, wie durch AMPLICOR™-PCR -Assay gemessen (Empfindlichkeit \geq 100 Kopien/ml)] und biochemischen (Normalisierung von Serum ALT Konzentration) Reaktionen am Schluß der unbehandelten Nachbeobachtungszeit. Um als Responder in Betracht zu kommen, müssen die Patienten eine normale Serumalaninaminotransferaseaktivität (ALT-Aktivität) an sowohl den Wochen 68 als auch 72 und keinen nachweisbaren Virus in Woche 72 aufweisen.

[0022] Sicherheitsbewertungen werden während des Screenings an der Grundlinie bei den Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 und dann alle vier Wochen danach während des Behandlungszeitraums von 48 Wochen durchgeführt. Die Sicherheitsbewertung setzt sich fort während der anschließenden Nachbeobachtungszeit von 24 Wochen. Die Messungen der Sicherheit umfassen entgegenwirkende Vorgänge, vitale Anzeichen und Labortests sowie Tabellierungen von Doseinstellungen und vorzeitigen Abbruch der Behandlung aus Sicherheits- oder Verträglichkeitsgründen.

[0023] Männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 oder älter mit CHC, die zuvor mit keiner Form von IFN- $\alpha 2A$ oder Ribavirin behandelt worden sind, bilden die Patientenpopulation. Patienten müssen quantitativ bestimmtes HCV-RNA, ständig abnormale ALT und Leberbiopsie innerhalb von 12 Monaten, was mit CHC übereinstimmt, aufweisen. Patienten mit anderen Formen von Leberkrankheit, Anämie, HIV-Virusinfektion (HIV-Infektion), Leberzellkarzinom, vorher vorhandene schwere Depression oder anderen psychiatrischen Erkrankungen, Herzerkrankung, Nierenerkrankung, Krampfleiden oder schwerer Retinopathie sind ausgeschlossen.

[0024] Ein Screeningzeitraum (Zeit von der ersten Screeningbewertung bis zur ersten Verabreichung des

Testarzneimittels) von bis zu 35 Tagen geht dem Behandlungsteil des Versuches (48 Wochen) voraus. Patienten, die alle Eignungskriterien erfüllen, werden den drei Behandlungsregimen willkürlich zugeordnet.

[0025] Bei Patienten in allen Gruppen, die in Woche 12 keine Reaktion zeigten, [definiert entweder als eine Verringerung von mindestens einer (1) log 10 Einheit in ihrem HCV-RNA-Titer im Vergleich zu der Grundlinie, oder mindestens eine 50%ige Verringerung (oder Normalisierung) ihrer Serum-ALT im Vergleich zur Grundlinie] wurde die Therapie abgebrochen und diese werden als Nicht-Responder betrachtet. Patienten, die die Woche-12-Definition der Reaktion erfüllen, werden von der Behandlung in Woche 24 ausgeschlossen, wenn sie entweder keine nicht-nachweisbare HCV-RNA (< 100 Kopien/ml) oder Normalisierung von ALT zeigen. Patienten, die von der Behandlung ausgeschlossen wurden, wurden danach nur zur Sicherheit beobachtet. Alle Patienten, die die Woche-12- und -24-Reaktionskriterien erfüllten, werden für 48 Wochen behandelt. Der grundlegende Wirksamkeitsparameter ist die kombinierte virologische und biochemische Reaktion (HCV-RNA < 100 Kopien/ml und ALT-Normalisierung) am Ende der Behandlungsnachbeobachtungszeit (24 Wochen).

[0026] Die derzeit bekannten anhaltenden virologischen Reaktionsraten für die Kombinationstherapie von Intron A plus Rebetol und Schätzungen von anhaltenden virologischen Reaktionsraten für PEG-IFN-α2A-Einzeltherapie für 48 Wochen (basierend auf den Daten, erhalten aus der Phase-II-Studie) und PEG-IFN-α2A plus Ribavirin werden nachstehend zusammengefaßt:

bekannte und geschätzte virologische Reaktionsraten							
Behandlungsgruppe	Behandlungsdauer	Genotyp 1 (A & B) EOT	Genotyp 1 (A & B) EOF	Genotyp non-1 EOT	Genotyp non-1 EOF	Pooled EOT	Pooled EOF
N (Gesamtanteil)		2/3		1/3		1/1	
Intron A	48 Wochen		9 %		31 %	29 %	16 %
Intron A plus Rebetol	48 Wochen		29 %		65 %	51 %	41 %
PEG-IFN	48 Wochen	60 %	(29 %) ^a	70 %	(60 %) ^a	62 %	(40 %) ^a
PEG-IFN plus Ribavirin	48 Wochen	(61 %) ^a	(46 %) ^a	70 %	(70 %) ^a	(66 %) ^a	(53 %) ^a

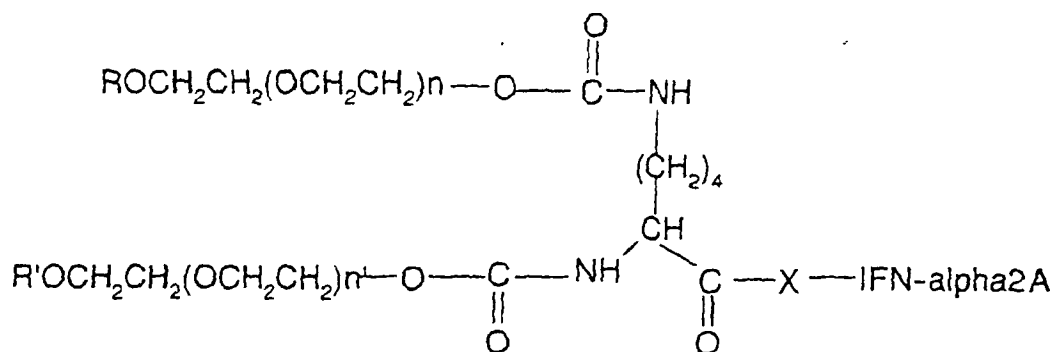
^a: Prozent in Klammern sind Reaktionsraten, geschätzt basierend auf bekannten Reaktionsraten, die in dem Rest der Tabelle gezeigt werden.

EOT: virologische Reaktionsrate am Ende der Behandlung (Clearance des Virus).

EOF: virologische Reaktionsrate am Ende der Nachbehandlung (Clearance des Virus).

Patentansprüche

1. Verwendung eines PEG-IFN-α2A-Konjugats mit der Formel:



worin R und R' Methyl sind, X NH ist und n und n' jeder für sich oder beide entweder 420 oder 520 sind, in Verbindung mit Ribavirin zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von chronischen Hepatitis-C-Infektionen.

2. PEG-IFN- α 2A-Konjugate mit der in Anspruch 1 definierten Formel in Verbindung mit Ribavirin für die Verwendung in der Therapie.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen