

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 341**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/57** (2006.01)  
**C07K 14/81** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)  
**A61P 31/14** (2006.01)  
**A61P 31/16** (2006.01)  
**C07K 14/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.04.2021 PCT/EP2021/060098**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.10.2021 WO21209644**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2021 E 21718158 (5)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2024 EP 4135756**

54 Título: **Inhibidor de la C1 esterasa para tratar la dificultad respiratoria asociada a la infección por coronavirus**

30 Prioridad:

**17.04.2020 EP 20170253**  
**17.04.2020 US 202063011738 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.10.2024**

73 Titular/es:

**PHARMING INTELLECTUAL PROPERTY B.V.**  
**(100.0%)**  
**Darwinweg 24**  
**2333 CR Leiden, NL**

72 Inventor/es:

**GIANNETTI, BRUNO;**  
**RELAN, ANURAG y**  
**SCHAALE-MAASS, JUERGEN ULRICH**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 981 341 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

Inhibidor de la C1 esterasa para tratar la dificultad respiratoria asociada a la infección por coronavirus

## 5 CAMPO TÉCNICO

[0001] La divulgación se refiere al tratamiento de la dificultad respiratoria asociada a virus, particularmente a métodos para tratar dicha dificultad mediante la administración de un inhibidor de la C1 esterasa (C1INH).

## 10 ANTECEDENTES

[0002] El sistema del complemento es una parte integral del sistema inmunitario innato y consiste en varias proteínas plasmáticas distintas que actúan como una primera línea de defensa al inducir una respuesta inflamatoria después de la opsonización de patógenos y células moribundas (Walport 2001, N.E.J.M 344: 1058-1066; Walport 2001, N.E.J.M 344: 1140-1144). Se ha descubierto que el sistema del complemento, y particularmente la vía de las lectinas, interactúan con y están implicados en la eliminación de varios virus (Thielens 2002, Immunobiology 205:563-574; Kase et al. 1999, Immunology 97:385-392; Bibert et al. 2019, PLoS Pathol. 15; Schiela et al., Front. Immunology 9:2177; Bermejo-Jambrina et al., Front. Immunology 9:590). Sin embargo, la activación no regulada del complemento puede desempeñar un papel en la patogénesis de la lesión pulmonar aguda (LPA) inducida por virus entre los que se incluyen el de la gripe y el coronavirus (CoV) del síndrome respiratorio agudo grave (SARS). Un modelo experimental sugiere que el sistema del complemento puede estar implicado en la enfermedad pulmonar inducida por SARS-CoV mediante la regulación de la respuesta proinflamatoria sistémica. Los ratones con deficiencia del complemento infectados con SARS-CoV se vieron afectados con menor gravedad y mostraron una implicación pulmonar reducida y concentraciones de citocinas locales y sistémicas inferiores en comparación con los ratones de control (Galinski et al. 2018, mBio 9(5)). En línea con ese hallazgo, la inhibición de la señalización del complemento C5a palió el daño pulmonar en un modelo de MERS-CoV en ratones (Jiang et al. 2018, Emerg. Microbes Infect. 7:77) y un modelo de influenza H7N9 en monos (Sun et al. 2015, Clin. Infect. Dis. 60:586-595). Lo mismo también se observó en un modelo de infección grave por gripe aviar en ratones al inhibir la cascada del complemento en una etapa anterior (C3a) (Sun et al., 2013, Am. J. Resp. Cell Mol. Bio. 49:221-230).

[0003] El inhibidor de la C1 esterasa (C1INH), un miembro de la superfamilia de las serpinas de los inhibidores de la serina-proteasa, es una proteína de fase aguda que tiene múltiples dianas y funciones biológicas, tales como la inhibición de leucocitos y las interacciones con células endoteliales y microorganismos. Además, C1INH es el inhibidor natural y potente de la vía clásica y de la lectina del complemento (etapa más temprana de la activación del complemento) y el factor XII y la calicreína plasmática del sistema de contacto. El C1INH está codificado por un único gen (*SERPING1*) en el cromosoma 11 que consiste en 8 exones y 7 intrones. La secuencia genómica completa es conocida y codifica una proteína de 500 aminoácidos, incluyendo una secuencia señal de 22 aminoácidos (Carter P. et al. 1988, Euro. J. Biochem. 173; 163). El C1INH plasmático es una glicoproteína de aproximadamente 105 kDa y está fuertemente glicosilado, consistiendo hasta el 50 % de su masa molecular en carbohidrato.

[0004] Las formas purificadas y recombinantes de C1INH se han aprobado para su uso como, y se usan actualmente como, un agente terapéutico. Actualmente, están disponibles cuatro preparaciones terapéuticas de C1INH, tres de ellas derivadas de plasma (Cinryze<sup>®</sup>, Beriner<sup>®</sup> y Haegarda<sup>®</sup>) y una recombinante, a saber, C1INH humano recombinante (Ruconest<sup>®</sup>, Pharming, Leiden, Países Bajos). El C1INH humano recombinante comparte una estructura proteica idéntica con el C1INH derivado del plasma, pero tiene un patrón de glicosilación diferente (contiene abundantes residuos de oligomanosa), que es responsable de una semivida más corta que el C1INH derivado de plasma (3 h frente a 30 h) (Davis y Bernstein 2011, Clinical Risk Management 7:265-273; van Veen et al. 2012, J. Biotechnology 162:319-326). A pesar de la interferencia bastante amplia con varias cascadas y dianas, no se han demostrado acontecimientos adversos importantes o toxicidades únicas en estudios previos, con la excepción de un riesgo potencial de reacciones alérgicas en pacientes con alergia al conejo que reciben C1INH humano recombinante.

[0005] Las preparaciones terapéuticas de C1INH se usan para tratar el angioedema hereditario (AEH). El AEH suele estar causado por un defecto genético en *SERPING1* que conduce a la pérdida de la expresión de C1INH o a la expresión de C1INH funcionalmente deficiente. El AEH se define por episodios recurrentes de angioedema sin urticaria o prurito, y el tratamiento con C1INH es capaz de paliar estos síntomas agudos al reemplazar el C1INH deficiente o ausente. La profilaxis a largo plazo con ciertas preparaciones de C1INH también se usa como tratamiento para el AEH, con el objetivo de prevenir o minimizar el número y la gravedad de los episodios de angioedema.

[0006] Se ha identificado que el C1INH es útil para tratar otras enfermedades o afecciones en las que la vía clásica de actividad del complemento (componente C1) y/o la actividad del sistema de contacto (factor XIIa, calicreína, factor XIa) contribuyen a respuestas inmunitarias o inflamatorias no deseadas (US 2005/0223416; Caliezi et al. 2000, Pharm. 52(1):91-112). Por ejemplo, se ha propuesto el C1INH para su uso como agente

terapéutico para reducir la lesión por isquemia-reperfusión (US 8,071,532); como agente terapéutico para prevenir el rechazo mediado por anticuerpos de órganos trasplantados (WO 2015/077543); y como agente terapéutico para tratar y prevenir la preeclampsia (WO 2019/166556).

5 [0007] Sigue existiendo la necesidad en el campo de un método para tratar los trastornos respiratorios relacionados con virus. La invención descrita en la presente memoria satisface esa necesidad con métodos que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de C1INH a pacientes que padecen dificultad respiratoria asociada a virus.

10 RESUMEN

[0008] La divulgación de esta solicitud se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la C1 esterasa (C1INH) para su uso en el tratamiento de un paciente que padece dificultad respiratoria en el que la dificultad respiratoria está asociada a una infección por coronavirus. En algunas formas de realización, el paciente padece neumonía. En algunas formas de realización, el paciente es un ser humano.

[0009] Por ejemplo, en formas de realización particulares, el coronavirus es SARS-CoV-2. En algunas formas de realización, el paciente tiene anticuerpos contra SARS-CoV-2. En algunas formas de realización, la dificultad respiratoria está asociada a la enfermedad por coronavirus de 2019 ("COVID-19").

[0010] En algunas formas de realización, el paciente padece hipoxia. En algunas formas de realización, el paciente requiere oxigenoterapia. En algunas formas de realización, el paciente requiere un respirador. En algunas formas de realización, el C1INH se administra antes de que el paciente requiera un respirador. Sin embargo, en otras formas de realización, el C1INH se administra a un paciente que ya está usando un respirador.

[0011] En algunas formas de realización, el C1INH administrado tiene una secuencia de aminoácidos idéntica o similar a la secuencia de aminoácidos del C1INH humano endógeno. En algunas formas de realización, el C1INH es C1INH humano recombinante. En algunas formas de realización, el C1INH tiene una semivida en plasma de menos de 6 horas. En algunas formas de realización, el C1INH tiene una cantidad diferente de residuos de ácido siálico en comparación con el C1INH humano derivado de plasma endógeno. En algunas formas de realización, el C1INH se produce en un animal transgénico o en un sistema de cultivo celular recombinante. En algunas formas de realización, el C1INH se produce en un conejo transgénico. Y en formas de realización particulares, el C1INH es Ruconest®. Alternativamente, en algunas formas de realización, el C1INH es inhibidor de la C1 esterasa humano derivado de plasma.

[0012] Según diversas formas de realización de la invención, la C1INH puede administrarse por una variedad de vías biológicas. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el C1INH se administra por vía intravenosa. En algunas formas de realización, el C1INH se administra por vía subcutánea. Y en algunas formas de realización, el C1INH se administra intramuscularmente. En algunas formas de realización, el C1INH se autoadministra.

[0013] El C1INH puede administrarse en un intervalo de dosis y según una variedad de pautas posológicas. En algunas formas de realización, el C1INH se administra a una dosis de al menos aproximadamente 25 U/kg de peso corporal del paciente. En algunas formas de realización, el C1INH se administra a una dosis de al menos aproximadamente 50 U/kg de peso corporal del paciente. En algunas formas de realización, el C1INH se administra a una dosis de al menos aproximadamente 60 U/kg de peso corporal del paciente. En algunas formas de realización, el C1INH se administra a una dosis inicial de al menos aproximadamente 100 U/kg, seguido de al menos aproximadamente 50 U/kg de C1INH cada ocho horas durante un periodo de al menos 72 horas. En algunas formas de realización, el C1INH se administra a una dosis inicial de al menos aproximadamente 100 U/kg, seguido de al menos aproximadamente 50 U/kg de C1INH cada doce horas durante un periodo de al menos 72 horas. En algunas formas de realización, el C1INH se administra cada seis horas o cada 12 horas hasta que los síntomas clínicos y los marcadores inflamatorios hayan disminuido por debajo del 50 % del estado patológico inicial o hayan alcanzado valores normales.

[0014] En algunas formas de realización, el C1INH se administra a una dosis de aproximadamente 4200 unidades de C1INH aproximadamente cada doce horas durante un periodo de al menos aproximadamente 96 horas. En algunas formas de realización, el C1INH se administra a una dosis de aproximadamente 50 U/kg de C1INH aproximadamente cada doce horas durante un periodo de al menos aproximadamente 96 horas. En algunas formas de realización, el peso del paciente determina la pauta posológica, de manera que el C1INH se administra a una dosis de aproximadamente 4200 unidades de C1INH aproximadamente cada doce horas durante un periodo de al menos aproximadamente 96 horas si el paciente pesa más de 84 kg, o se administra a una dosis de aproximadamente 50 U/kg de C1INH aproximadamente cada doce horas durante un periodo de al menos aproximadamente 96 horas si el paciente pesa hasta 84 kg. En algunas formas de realización, el C1INH se administra a una dosis inicial de al menos aproximadamente 8400 unidades de C1INH, seguido de al menos aproximadamente 4200 unidades de C1INH cada ocho horas durante un periodo de al menos 72 horas. En algunas formas de realización, el C1INH se administra a una dosis inicial de al menos aproximadamente 8400

unidades de C1INH, seguido de al menos aproximadamente 4200 unidades de C1INH cada doce horas durante un periodo de al menos 36 horas. En algunas formas de realización, el C1INH se administra cada ocho horas o cada doce horas hasta que los síntomas clínicos y los marcadores inflamatorios han disminuido por debajo del 50 % del estado patológico inicial o han alcanzado valores normales. En algunas formas de realización, los síntomas clínicos usados para determinar cuánto tiempo continuar el tratamiento se seleccionan del grupo que consiste en la demanda de oxígeno, los signos radiográficos, la frecuencia respiratoria y una combinación de estos. En algunas formas de realización, los marcadores inflamatorios usados para determinar cuánto tiempo continuar el tratamiento se seleccionan del grupo que consiste en PCR, dímeros D, IL-6, ferritina y una combinación de estos. En algunas formas de realización, el tratamiento da como resultado defervescencia en 24 horas o en 48 horas.

[0015] En algunas formas de realización, al paciente se le administra una composición farmacéutica que comprende C1INH y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, al paciente se le administran uno o más agentes terapéuticos además de C1INH. En algunas formas de realización, dicho agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en hidroxiclороquina, cloroquina, remdesivir, umifenovir, baloxavir, favipiravir, lopinavir, ritonavir, un corticosteroide, tocilizumab, siltuximab, sarilumab, eculizumab, gimsilumab, anticuerpos dirigidos contra componentes de la vía del complemento, anticuerpos dirigidos contra componentes de la vía de contacto, anticuerpos dirigidos contra los componentes de la vía de la lectina y combinaciones de estos. En algunas formas de realización, el agente terapéutico administrado adicional es un agente antiviral. En algunas formas de realización, el agente terapéutico administrado adicional es hidroxiclороquina o cloroquina. En algunas formas de realización, el agente terapéutico administrado adicional es remdesivir.

[0016] En algunas formas de realización, al paciente se le administra un anticuerpo terapéutico además de C1INH. En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico administrado se une a un antígeno presente en un coronavirus. En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico administrado se une a un antígeno presente en el SARS-CoV-2. En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico administrado es un anticuerpo dirigido contra componentes o estructuras del sistema del complemento. En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico administrado se une a caliceína. En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico administrado se une a bradiquinina. En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico administrado se une a los receptores de IL-6. En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico administrado es tocilizumab. En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico administrado se une a C5. En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico administrado es eculizumab. En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico administrado se une a C5a. En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico administrado es gimsilumab.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0017]

La **Figura 1** es una tabla que contiene las características clínicas de cinco pacientes infectados con SARS-CoV-2 que se trataron con C1INH. Las características clínicas presentadas son las medidas en el momento en que comenzó el tratamiento con C1INH en los pacientes en cuestión.

La **Figura 2** es una tabla que contiene valores de referencia para el intervalo normal de parámetros evaluados y enumerados en la Figura 1.

La **Figura 3** muestra imágenes de TC torácica de los cinco pacientes antes de la administración de C1INH que muestran opacidades en vidrio esmerilado que implican múltiples segmentos de ambos pulmones con predominio subpleural y ocasionalmente consolidaciones (por ejemplo, en la paciente 4). Las imágenes de TC del tórax mostraron neumonía de moderada a grave antes de la administración de C1INH.

Las **Figuras 4A, 4B y 4C** son diagramas que representan pautas posológicas para la administración de C1INH a un paciente que padece dificultad respiratoria asociada a virus. Para comenzar el tratamiento en las pautas representadas en las Figuras 4A y 4B, se administran al paciente 8400 unidades de C1INH. Posteriormente, se administran 4200 unidades de C1INH al paciente cada doce horas (Figura 4A) o cada ocho horas (Figura 4B) durante el periodo ilustrado. En la pauta representada en la Figura 4C, se administran 4200 U (pesos superiores a 84 kg) o 50 U/kg (pesos de hasta 84 kg) al paciente cada 12 horas.

La **Figura 5** muestra el cambio temporal de la temperatura corporal después de la administración de C1INH a cinco pacientes con COVID-19. El día 0 indica el día de la primera administración de C1INH. Después de la administración de C1INH, se observó una disminución de la temperatura corporal en cuatro de cinco pacientes en dos días.

Las **Figuras 6A a 6D** muestran los cambios temporales de marcadores inflamatorios después de la administración de C1INH a cinco pacientes con COVID-19. El día 0 indica el día de la primera administración de C1INH. Los marcadores inflamatorios representados son proteína C reactiva (PCR) (Figura 6A), LDH (Figura 6B), ferritina (Figura 6C) e IL-6 (Figura 6D).

Las **Figuras 7A a 7D** muestran los cambios temporales de factores del complemento después de la administración de C1INH a cinco pacientes con COVID-19. El día 0 indica el día de la primera administración de C1INH. Los factores del complemento representados son la concentración antigénica de

C1INH (Figura 7A), CH50 (Figura 7B), el componente C3 del complemento (Figura 7C) y el componente C4 del complemento (Figura 7D).

Las **Figuras 8A a 8D** muestran el cambio temporal de dímero D (Figura 8A), fibrinógeno (Figura 8B), plaquetas (Figura 8C) y linfocitos (Figura 8D) después de la administración de C1INH a cinco pacientes con COVID-19. El día 0 indica el día de la primera administración de C1INH.

La **Figura 9** muestra el cambio temporal de la alanina aminotransferasa (ALT) después de la administración de C1INH a cinco pacientes con COVID-19. El día 0 indica el día de la primera administración de C1INH.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0018] La presente divulgación se refiere a métodos para tratar la dificultad respiratoria asociada a una infección vírica que comprenden la administración de C1INH.

### I. Definiciones de términos y expresiones generales

[0019] Para que la presente divulgación pueda entenderse con mayor facilidad, en primer lugar se definen ciertos términos. Como se usa en esta solicitud, excepto si se indica expresamente lo contrario en la presente memoria, cada uno de los siguientes términos tendrá el significado que se expone a continuación. Se exponen definiciones adicionales a lo largo de toda la solicitud. En caso de conflicto, prevalecerá la presente solicitud, incluidas las definiciones. A menos que el contexto requiera lo contrario, los términos singulares incluirán pluralidades y los términos plurales incluirán el singular.

[0020] A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica con la que está relacionada esta divulgación. Por ejemplo, el Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2ª ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3ª ed., 1999, Academic Press; y el Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press proporcionan a un experto un diccionario general de muchos de los términos usados en esta divulgación.

[0021] Aunque en la puesta en práctica o a prueba de la presente divulgación pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, los métodos y materiales adecuados se describen a continuación. Los materiales, métodos y ejemplos son únicamente ilustrativos y no pretenden ser limitativos. Otras características y ventajas de la divulgación resultarán evidentes a partir de la descripción detallada y de las reivindicaciones.

[0022] Los términos "administrar", "administración" y similares, como se usan en el presente documento, se refieren a métodos que pueden usarse para permitir el transporte de un agente terapéutico, por ejemplo, C1INH, hasta el sitio deseado de acción biológica. Las técnicas de administración que pueden emplearse con los agentes y métodos descritos en el presente documento se encuentran, por ejemplo, en Goodman y Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, edición actual, Pergamon; y Remington's, Pharmaceutical Sciences, edición actual, Mack Publishing Co., Easton, Pa. La administración se refiere a la introducción física de una composición que comprende un agente terapéutico en un sujeto, usando cualquiera de los diversos métodos y sistemas de administración conocidos por los expertos en la técnica. Las vías de administración ejemplares para las formulaciones descritas en la presente memoria incluyen las vías de administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, espinal u otras vías parenterales, por ejemplo, mediante inyección o infusión. La expresión "administración parenteral", como se usa en el presente documento, significa modos de administración distintos de la administración entérica y tópica, normalmente por inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intralinfática, intralesional, intracapsular, intraorbitaria, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal, así como electroporación *in vivo*. En algunas formas de realización, la formulación se administra por una vía no parenteral, tal como por vía oral. Otras vías no parenterales incluyen una vía de administración tópica, epidérmica o mucosa, por ejemplo, intranasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica. La administración también se puede realizar, por ejemplo, una vez, una pluralidad de veces, y/o durante uno o más períodos prolongados.

[0023] El término "anticuerpo" significa una molécula de inmunoglobulina que reconoce y se une específicamente a una diana, tal como una proteína, polipéptido, péptido, carbohidrato, polinucleótido, lípido o combinaciones de los anteriores. Como se usa en el presente documento, el término "anticuerpo" abarca anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, anticuerpos completamente humanos, anticuerpos recombinantes, anticuerpos biespecíficos, proteínas de fusión que comprenden un anticuerpo de longitud completa o fragmentos de este, fragmentos de tales anticuerpos y cualquier otra molécula de inmunoglobulina modificada siempre que posea la actividad biológica deseada. Un anticuerpo puede ser de cualquiera de las cinco clases principales de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, o subclases (isotipos) de las mismas (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2), basándose en la identidad de sus dominios constantes de cadena pesada denominados alfa, delta, epsilon, gamma y mu, respectivamente. Las diferentes clases de inmunoglobulinas tienen estructuras subunitarias y configuraciones tridimensionales diferentes y

ampliamente conocidas. Los anticuerpos pueden estar desnudos o conjugados con otras moléculas tales como toxinas, radioisótopos, etc.

5 [0024] La administración "en combinación con" uno o más agentes terapéuticos adicionales incluye la administración simultánea (concurrente) o consecutiva en cualquier orden.

10 [0025] La terapia combinada puede proporcionar "sinergia", es decir, que el efecto que se logra cuando los agentes activos se usan juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan de usar los agentes activos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los agentes activos son: (1) formulados conjuntamente y administrados o suministrados simultáneamente en una formulación de dosis unitaria combinada; (2) administrados en serie, por alternancia, o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando se administra en terapia de alternancia, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los agentes activos se administran o administran secuencialmente, por ejemplo, mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. Una "combinación sinérgica" produce un efecto que es mayor que la suma de los efectos de los agentes activos individuales de la combinación. La terapia combinada puede proporcionar un efecto "aditivo", es decir, el efecto conseguido cuando los agentes activos se usan juntos es igual a la suma de los efectos que resultan de usar los agentes activos por separado. Un efecto sinérgico también puede ser un efecto que no se puede lograr mediante la administración de cualquiera de los agentes activos como agentes únicos.

20 [0026] Los términos "inhibidor de C1", "inhibidor de la C1 esterasa", "C1-INH" y "C1INH" se refieren a las proteínas o fragmentos de estas que funcionan como inhibidores de la serina proteasa para inhibir proteasas asociadas con el sistema del complemento, tales como proteasas C1r y C1s, así como MASP-1 y MASP-2; con el sistema de la calicreína-cinina, tal como calicreína plasmática y factor XIIa; y con el sistema de coagulación, tal como factor XIa. Además, C1INH puede servir como una molécula antiinflamatoria que reduce la adhesión de leucocitos mediada por selectinas a células endoteliales. El C1INH, como se usa en el presente documento, puede ser un inhibidor de la serina proteasa nativo o un fragmento activo del mismo, o puede comprender un péptido recombinante, un péptido sintético, péptido mimético o fragmento de péptido que proporciona propiedades funcionales similares, por ejemplo, la inhibición de las proteasas C1r y C1s, MASP-1, MASP-2, factor XIIa y/o factor XIa. C1INH, como se usa en el presente documento, incluye tanto C1INH derivado de plasma (por ejemplo, purificado de plasma humano) como C1INH producido de manera recombinante (por ejemplo, producido en conejos o en un sistema de cultivo celular).

35 [0027] Como se usa en el presente documento, el término "dificultad respiratoria" se refiere a una afección en la que a un paciente le cuesta respirar y/o no obtiene suficiente oxígeno. Los ejemplos de signos objetivos de dificultad respiratoria incluyen, por ejemplo, un aumento de la frecuencia respiratoria, uso de los músculos accesorios, hipoxemia, hipercapnia y letargia. La expresión "dificultad respiratoria asociada a virus" se refiere a la dificultad respiratoria en un paciente que se produce en relación con o como resultado de una infección vírica en ese paciente.

40 [0028] Como se usa en el presente documento, el término síndrome de dificultad respiratoria aguda ("SDRA") se refiere a un tipo de dificultad respiratoria caracterizada por una inflamación generalizada en los pulmones. El SDRA se caracteriza clínicamente por (1) lesión pulmonar de inicio agudo, en el plazo de 1 semana tras una lesión clínica aparente y con progresión de síntomas respiratorios, (2) opacidades bilaterales en la obtención de imágenes torácicas (radiografía torácica o TC) no explicadas por otra patología pulmonar (por ejemplo derrame, colapso lobular/pulmonar, o nódulos) (3) insuficiencia respiratoria no explicada por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de volumen, y (4) disminución de la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Un paciente con un "síndrome similar a SDRA" posee algunas pero no todas las características clínicas de un paciente con SDRA.

50 [0029] Como se usa en el presente documento, el término "infección vírica" se refiere a una infección causada por la presencia de un virus en un paciente. Los síntomas relacionados con una infección vírica incluyen tanto los efectos directos del virus como los efectos sobre o cambios dentro del cuerpo que se producen como resultado de la respuesta del cuerpo del paciente (por ejemplo, su sistema inmunitario) al virus.

55 [0030] Tal como se usa en el presente documento, el término "coronavirus" se refiere a cualquiera de los miembros existentes o futuros de los virus de la familia *Coronaviridae*. Un miembro ejemplar de la familia de los coronavirus es el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV). Otro miembro de la familia de los coronavirus es el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2). El SARS-CoV-2 es el virus responsable de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). Al igual que el SARS-CoV y el SARS-CoV-2, los futuros miembros de la familia de los coronavirus pueden usar la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2) como receptor para la entrada celular.

60 [0031] Como se usan en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente. El sujeto puede ser un animal. En algunas formas de realización, el sujeto es un mamífero tal como un animal no humano (por ejemplo, vaca, cerdo, caballo, gato, perro, rata, ratón, mono u otro primate, etc.). En algunas formas de realización, el sujeto es un macaco cangrejero. En algunas formas de realización, el sujeto es un ser humano.

[0032] Como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" o "mejora", cuando se usan en referencia a una enfermedad, trastorno o afección médica, se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas, en donde el objeto es prevenir, paliar, mejorar, inhibir, disminuir, ralentizar y/o detener la progresión o gravedad de un síntoma o afección. El término "tratar" incluye reducir o paliar al menos un efecto adverso o síntoma de una afección. El tratamiento es generalmente "eficaz" si se reducen uno o más síntomas o marcadores clínicos. Alternativamente, el tratamiento es "eficaz" si la progresión de una enfermedad, trastorno o afección médica se reduce o se detiene. Es decir, "tratamiento" incluye no solo la mejora de los síntomas o marcadores, sino también un cese o al menos ralentización del progreso o empeoramiento de los síntomas que se esperarían en ausencia de tratamiento. Además, "tratamiento" puede significar perseguir u obtener resultados beneficiosos, o disminuir las posibilidades de que el individuo desarrolle la afección incluso si el tratamiento finalmente no tiene éxito. Los que necesitan tratamiento incluyen quienes ya tienen la afección, así como aquellos propensos a tener la afección o aquellos en los que desee prevenir la afección.

[0033] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un fármaco, por ejemplo, C1INH, eficaz para lograr el resultado terapéutico o profiláctico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz también se refiere a una cantidad eficaz, a dosis y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr el efecto terapéutico deseado. Como tal, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz en una o más administraciones. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar según factores tales como el estado patológico, la edad y el peso del individuo. En algunos casos, el resultado deseado es el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto. En formas de realización particulares, el resultado deseado es el tratamiento de la dificultad respiratoria asociada a virus o un trastorno respiratorio relacionado con virus.

[0034] Las unidades, prefijos y símbolos se indican en su forma aceptada del Sistema Internacional de Unidades (SI). En los intervalos numéricos se incluyen los números que definen el intervalo. Los títulos proporcionados en el presente documento no son limitaciones de los diversos aspectos de la divulgación, que se pueden obtener por referencia a la memoria descriptiva en su conjunto. Por consiguiente, los términos definidos inmediatamente a continuación se definen de manera más completa por referencia a la memoria descriptiva en su totalidad.

[0035] Como se usan en la presente divulgación y reivindicaciones, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen formas plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0036] Se entiende que, siempre que se describan formas de realización en el presente documento con la expresión "que comprende(n)", también se proporcionan formas de realización análogas descritas en términos de "que consiste(n) en" y/o "que consiste(n) esencialmente en". En esta divulgación, "comprende(n)", "que comprende(n)", "que contiene(n)" y "que tiene(n)" y similares pueden tener el significado que les atribuye la ley de patentes de Estados Unidos y puede significar "incluye(n)", "que incluye(n)" y similares; "que consiste(n) esencialmente en" o "consiste(n) esencialmente" tienen asimismo el significado atribuido por la ley de patentes de Estados Unidos y el término es abierto, permitiendo la presencia de más de lo que se menciona siempre que las características básicas o novedosas de lo que se menciona no se cambien por la presencia de más de lo que se menciona, pero excluyen las formas de realización de la técnica anterior.

[0037] A menos que se indique específicamente o sea obvio a partir del contexto, como se usa en el presente documento, se entiende que el término "o" es inclusivo. El término "y/o" como se usa en una frase tal como "A y/o B" en el presente documento pretende incluir tanto "A como B", "A o B", "A" y "B". Asimismo, el término "y/o" como se usa en una frase tal como "A, B y/o C" pretende abarcar cada una de las siguientes formas de realización: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

[0038] El término "aproximadamente" se refiere a un valor o composición que está dentro de un margen de error aceptable para el valor o composición particular como lo determina un experto en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mida o determine el valor o composición, es decir, de las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "alrededor de" o "que comprende esencialmente" puede significar dentro de 1 o más de 1 desviación estándar según la práctica en la técnica. Alternativamente, "alrededor de" o "que comprende esencialmente" puede significar un intervalo de hasta el 20 %. Además, en particular con respecto a sistemas o procesos biológicos, los términos pueden significar hasta un orden de magnitud o hasta 5 veces un valor. Cuando se proporcionan valores o composiciones particulares en la solicitud y reivindicaciones, a menos que se indique lo contrario, debe darse por hecho que el significado de "aproximadamente" o "que comprende esencialmente" está dentro de un margen de error aceptable para ese valor o composición particular.

[0039] Cualquier composición o método proporcionado en el presente documento puede combinarse con una o más de cualquiera de las otras composiciones y métodos proporcionados en el presente documento.

## II. Inhibidores de la C1 esterasa

[0040] En las formas de realización de la invención, el inhibidor de la C1 esterasa (C1INH) puede ser cualquier C1INH conocido por el experto en la técnica. En algunas formas de realización de la invención, el C1INH es un

C1INH derivado de plasma. En algunas formas de realización de la invención, el C1INH es un C1INH recombinante. En algunas formas de realización de la invención, el C1INH tiene una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos del C1INH humano. En algunas formas de realización, el C1INH tiene una secuencia de aminoácidos que es similar a la secuencia de aminoácidos del C1INH humano (es decir, que tiene una secuencia de aminoácidos al menos un 90 % idéntica al C1INH humano mientras conserva la actividad funcional del C1INH. El C1INH recombinante puede ser cualquier C1INH recombinante conocido por un experto en la materia. Puede producirse de manera recombinante en células microbianas, tales como células de cultivo tisular. La célula de cultivo tisular puede ser una célula de cultivo tisular de mamífero, tal como una célula de ovario de hámster chino (CHO) o una célula de cultivo tisular humana (véase, por ejemplo, WO 2016/081889, que se incorpora a la presente memoria por referencia). El C1INH recombinante puede producirse en animales transgénicos, tal como en un mamífero transgénico no humano. El C1INH recombinante puede producirse en un ratón, cabra, animal bovino, oveja, animal porcino o un animal del orden *Lagomorpha*, tal como un lepórido, incluyendo un conejo. En una forma de realización, el C1INH recombinante es uno producido según los métodos del documento WO 2001/57079, al que se hace referencia en el presente documento. En algunas formas de realización de la invención, el C1INH es Ruconest<sup>®</sup>.

[0041] En algunas formas de realización de la invención, el C1INH es un C1INH modificado en comparación con el C1INH derivado de plasma humano. Puede modificarse para modular la semivida en plasma del C1INH. Se conjuga un C1INH modificado específico para potenciar la semivida en plasma. Un C1INH conjugado ejemplar para potenciar la semivida es un C1INH conjugado según WO 2017/176798, que se incorpora al presente documento como referencia. En algunas formas de realización, el C1INH conjugado es un C1INH conjugado con ácido polisialílico (PSA), o un C1INH conjugado con polietilenglicol (PEG). La modificación del C1INH puede ser una estructura de carbohidrato modificada en comparación con el C1INH derivado de plasma humano. Un C1INH modificado específico tiene una cantidad reducida de residuos de ácido siálico terminales en comparación con el C1INH derivado de plasma, en donde dicha cantidad reducida de residuos de ácido siálico terminales puede dar como resultado una reducción de la semivida en plasma a menos de 6 horas. Un C1INH específico que tiene una cantidad reducida de residuos de ácido siálico terminales en comparación con el C1INH derivado de plasma es un C1INH según los documentos WO 2001/57079, WO 2004/100982 y WO 2007/073186 que se mencionan en el presente documento.

### III. Métodos de administración de composiciones farmacéuticas que comprenden C1INH

[0042] El C1INH según la invención puede administrarse como parte de una composición farmacéutica. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende C1INH y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende C1INH y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende C1INH y un estabilizante aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Como tales, en el presente documento se proporcionan composiciones que comprenden C1INH que tienen el grado de pureza deseado en un vehículo, excipiente y/o estabilizante fisiológicamente aceptable. Los vehículos, excipientes o estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas. Se puede encontrar orientación sobre vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables desde el punto de vista farmacéuticos en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 22<sup>a</sup> ed., Pharmaceutical Press (2012); Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20<sup>a</sup> ed. (2003); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7<sup>a</sup> ed., Lippencott Williams y Wilkins (2004); Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3<sup>a</sup> ed., Pharmaceutical Press (2000).

[0043] Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden administrarse mediante cualquier medio conocido por los expertos en la materia, tales como, pero sin limitarse a, administración intravenosa, transdérmica y subcutánea. La administración intravenosa se describe extensamente en los documentos WO 2001/57079, WO 2004/100982 y WO 2007/073186. La administración subcutánea puede hacerse como en WO 2014/145519, US 9616111 B2 y EP 2968434 B1, a los que se hace referencia en el presente documento.

[0044] Como se usa en el presente documento, una unidad (U) de inhibidor de la C1 esterasa es la cantidad de C1INH presente en 1 mililitro de plasma humano. Una unidad de este tipo corresponde a aproximadamente 275 microgramos de C1INH derivado de plasma. En algunas formas de realización, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de C1INH. El C1INH puede administrarse en una dosis que varía de 25 unidades/kg de peso corporal a 100 unidades/kg de peso corporal por administración. En algunas formas de realización, el C1INH puede administrarse a una dosis que varía de aproximadamente 50 unidades/kg de peso corporal a aproximadamente 100 unidades/kg de peso corporal por administración. Por administración, la dosis puede ser de 25 unidades/kg de peso corporal, 50 unidades/kg de peso corporal o 100 unidades/kg de peso corporal. La dosis total por administración puede ser, por ejemplo, de 500 unidades, 600 unidades 700 unidades, 800 unidades, 900 unidades, 1000 unidades, 1100 unidades, 1200 unidades, 1300 unidades, 1400 unidades, 1500 unidades, 1600 unidades, 1700 unidades, 1800 unidades, 1900 unidades, 2000 unidades, 2100 unidades, 2200 unidades, 2300 unidades, 2400 unidades, 2500 unidades, 2600 unidades, 2700 unidades, 2800 unidades, 2900 unidades, 3000 unidades, 3500 unidades, 4000 unidades, 4200 unidades, 4500 unidades, 4900 unidades, 5000

unidades, 5600 unidades, 6000 unidades, 6300 unidades, 7000 unidades, 7500 unidades, 8000 unidades, 8400 unidades o 9000 unidades de inhibidor de la C1.

[0045] En algunas formas de realización, las composiciones que comprenden C1INH son estériles. Las composiciones estériles pueden crearse fácilmente, por ejemplo, mediante filtración a través de membranas de filtración estériles.

#### IV. Métodos para tratar la dificultad respiratoria

[0046] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona métodos para tratar a un paciente que padece dificultad respiratoria asociada a una infección vírica administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de C1INH. El C1INH puede ser cualquiera de las variantes de C1INH descritas en la presente memoria.

[0047] En algunas formas de realización, la dificultad respiratoria es el SDRA. En algunas formas de realización, la dificultad respiratoria es SDRA atípico o un síndrome similar a SDRA. En algunas formas de realización, la dificultad respiratoria es hipoxemia o hipoxia (definida como una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de <300 mmHg). En algunas formas de realización, la dificultad respiratoria es neumonía. En algunas formas de realización, la dificultad respiratoria se evidencia por un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar, células mieloides inflamatorias aumentadas que infiltran el pulmón, u otras patologías pulmonares indicativas de una función pulmonar reducida o deficiente.

[0048] La infección vírica es una infección por coronavirus. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la infección por coronavirus es una infección por SARS-CoV, una infección por SARS-CoV-2 o una infección por MERS-CoV. En algunas formas de realización, la infección por coronavirus es un coronavirus que usa la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2) como receptor para la entrada celular. En otras formas de realización, la infección vírica es una infección por influenza. En otras formas de realización, la infección vírica es una infección por un virus de origen desconocido que induce dificultad respiratoria.

[0049] Las formas de realización de la invención pueden comenzar la administración de C1INH en cualquier etapa de una infección por SARS-CoV-2, como se define por Siddiqi et al. 2020, Journal of Heart and Lung Transplantation ([https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/fulltext)). Por consiguiente, en algunas formas de realización de la invención, el tratamiento comienza en pacientes con una infección por SARS-CoV-2 en estadio I (leve). En algunas formas de realización de la invención, el tratamiento comienza en pacientes con una infección por SARS-CoV-2 en estadio II (moderada). Y en algunas formas de realización de la invención, el tratamiento comienza en pacientes con una infección por SARS-CoV-2 en estadio III (grave). En algunas formas de realización, el tratamiento comienza cuando un paciente no requiere oxigenoterapia. En algunas formas de realización, el tratamiento comienza cuando un paciente no requiere la ayuda de un respirador. En algunas formas de realización, el tratamiento comienza en el momento en que un paciente requiere oxigenoterapia, o después de ello (por ejemplo, administración de oxígeno al paciente). En algunas formas de realización, el tratamiento comienza en el momento en que se le pone a un paciente un respirador, o después de ello.

[0050] En algunas formas de realización, el C1INH según la invención se administra al sujeto al menos una vez al mes, o al menos una vez a la semana. En algunas formas de realización, el C1INH se administra al menos una, dos, tres o cuatro veces al mes. En algunas formas de realización, el C1INH se administra al menos una, dos veces, tres, cuatro, cinco, seis o siete veces a la semana. En algunas formas de realización, el C1INH se administra cada dos días, a diario o dos veces al día. En algunas formas de realización, después de la administración inicial, el C1INH se administra una vez cada dos horas, una vez cada tres horas, una vez cada cuatro horas, una vez cada cinco horas, una vez cada seis horas, una vez cada siete horas, una vez cada ocho horas, una vez cada nueve horas, una vez cada diez horas, una vez cada once horas o una vez cada doce horas.

[0051] En algunas formas de realización, el C1INH se administra solo una vez. En algunas formas de realización, el tratamiento con C1INH continúa durante 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días o más según sea necesario. En algunas formas de realización, el tratamiento con C1INH continúa hasta que cesa la dificultad respiratoria del paciente. En algunas formas de realización, el tratamiento con C1INH continúa hasta la remisión de la infección vírica, como se muestra, por ejemplo, por una disminución de la carga vírica. En algunas formas de realización, el tratamiento con C1INH continúa hasta que la infección vírica es indetectable en la sangre mediante PCR en tiempo real. En algunas formas de realización, el tratamiento con C1INH continúa hasta que los marcadores inflamatorios tales como PCR, dímeros D, IL-2, IL-6, IL-7, ferritina o GM-CSF vuelven a los valores basales. En algunas formas de realización, el tratamiento con C1INH se continúa hasta que se observa mejora a través de signos clínicos tales como una reducción de la demanda de oxígeno, una mejora de los signos radiográficos o una mejora de las constantes vitales (por ejemplo, de la frecuencia respiratoria).

[0052] En algunas formas de realización, el método de tratamiento de un paciente que padece dificultad respiratoria comprende administrar C1INH en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El agente o agentes terapéutico(s) adicional(es) puede(n) ser un agente terapéutico antiviral. El agente o agentes

terapéutico(s) adicional(es) puede(n) dirigirse a componentes de la vía del complemento, de contacto o de la lectina. Los agentes terapéuticos ejemplares que pueden usarse en combinación con C1INH incluyen un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), un bloqueante de los receptores de la angiotensina (BRA), hidroxyclorequina, clorequina, remdesivir, umifenovir, baloxavir, favipiravir, lopinavir, ritonavir, un corticosteroide, tocilizumab, siltuximab, sarilumab, eculizumab, gimsilumab, anticuerpos dirigidos contra componentes de la vía del complemento, anticuerpos dirigidos contra componentes de la vía de contacto, anticuerpos dirigidos contra los componentes de la vía de la lectina y combinaciones de estos.

[0053] En algunas formas de realización, el método para tratar a un paciente que padece dificultad respiratoria comprende administrar tanto C1INH como un anticuerpo terapéutico. En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico se une a un componente de la vía del complemento, de contacto o de la lectina. En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico se une a calicreína. En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico se une a bradiquinina. En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico se une a receptores de IL-6 (por ejemplo, tocilizumab) o a IL-6 (por ejemplo, siltuximab o sarilumab). En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico se une a C5 (por ejemplo, eculizumab). En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico se une a C5a. En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico se une a un antígeno presente en un coronavirus. En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico se une a un antígeno presente en el SARS-CoV-2. En algunas formas de realización, el anticuerpo terapéutico es gimsilumab.

[0054] El tratamiento médico descrito en las formas de realización en el presente documento se formula como: "Un método de tratamiento de un paciente que padece dificultad respiratoria, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de la C1 esterasa (C1INH), donde la dificultad respiratoria está asociada a una infección vírica". Las formulaciones equivalentes se enumeran en la sección siguiente del presente documento, tales como: "un inhibidor de la C1 esterasa (C1INH) para su uso en el tratamiento de un paciente que padece dificultad respiratoria, donde la dificultad respiratoria está asociada a una infección vírica y el tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de C1INH al paciente"; y "el uso de un inhibidor de la C1 esterasa (C1INH) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece dificultad respiratoria, donde la dificultad respiratoria está asociada a una infección vírica y el tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de C1INH al paciente".

[0055] Estas formulaciones equivalentes de las formas de realización y sus características pueden usarse indistintamente.

[0056] 176.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1: Administración de C1INH a pacientes con COVID-19 que padecen dificultad respiratoria

[0057] Se reclutaron cinco pacientes con COVID-19 confirmada en laboratorio, diagnosticados usando reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa inversa cuantitativa para el uso compasivo de C1INH humano recombinante (Ruconest® Pharming, Países Bajos). Se diagnosticó a todos los pacientes COVID-19 grave, tenían al menos 18 años de edad y mostraban evidencia de enfermedad persistente o progresiva después de 24 horas de tratamiento convencional incluyendo hidroxyclorequina (HCQ) y lopinavir/ritonavir (lopinavir/r). Los criterios adicionales incluyeron una proteína C reactiva de al menos 30 mg/l, y una saturación de oxígeno en reposo en aire ambiente de  $\leq 93$  %. Los cinco pacientes tenían entre 53 y 85 años, y tenían infección por COVID-19 de moderada a grave. Entre los pacientes se incluían cuatro pacientes de sexo masculino y un paciente de sexo femenino. Los síntomas más comunes al llegar al hospital fueron fatiga (4/5), fiebre (2/5), tos (4/5) y diarrea (3/5). Se registró una puntuación en la escala National Early Warning Score 2 (NEWS) de al menos cinco en todos los pacientes el día de tratamiento con C1INH, que es indicativa de un aumento del riesgo de deterioro agudo y mortalidad hospitalaria (Lee et al. 2018, Journal of Critical Care 47:222-226).

[0058] La información clínica para los cinco pacientes antes y después de la administración de C1INH se obtuvo de la revisión del sistema de información del hospital e incluía los siguientes: datos demográficos, días de ingreso desde la aparición de los síntomas, y síntomas presentados; datos sobre diversos tratamientos, incluyendo ventilación mecánica y esteroides; datos clínicos, incluyendo temperatura corporal y puntuación de evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA), datos de laboratorio, incluyendo recuento de glóbulos blancos, recuento de linfocitos, paneles químicos que evaluaban la función hepática y renal, factores inflamatorios incluyendo PCR, procalcitonina e interleucina (IL)-6, factores del complemento incluyendo CH50, C3 y C4, concentración antigénica de C1INH; datos de exploraciones por tomografía computarizada de tórax; e información sobre el tratamiento con tocilizumab o remdesivir, ventilación mecánica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía bacteriana y síndrome de disfunción multiorgánica. La Figura 1 contiene una tabla con las características clínicas de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 antes del inicio del tratamiento con C1INH. En la Figura 2 se proporcionan valores de referencia para el intervalo normal de las características clínicas evaluadas. Se obtuvieron análisis de sangre cada 1 a 2 días por la mañana según el procedimiento

operativo estándar del hospital con mediciones adicionales del complemento realizadas a partir de la misma extracción de sangre.

5 [0059] En las TC de tórax se observó neumonía de moderada a grave antes de la administración de C1INH en todos los pacientes, incluyendo opacidades bilaterales en vidrio esmerilado y/o consolidaciones pulmonares con distribución predominantemente subpleural e implicando del 11 al 39 % del parénquima pulmonar. En la Figura 3 se muestran las TC previas al tratamiento.

10 [0060] A cada paciente se le administró una dosis de carga inicial de 8400 unidades de C1INH mediante inyección intravenosa. Posteriormente, a cada paciente se le administraron 4200 unidades de C1INH cada doce horas durante los tres días siguientes mediante inyección intravenosa. En la Figura 4A se muestra la pauta posológica usada para los cinco pacientes. En la Figura 4B se muestra una pauta posológica alternativa (que no se utilizó). Todos los pacientes también recibieron un tratamiento de referencia para COVID-19 (HCQ más lopinavir/r) durante el periodo en el que se les administró C1INH. Se inició lopinavir/r en todos los pacientes, pero cesó debido a diarrea grave (acompañada por insuficiencia renal aguda o crónica en el paciente 2) en tres  
15 pacientes antes del día cinco.

20 [0061] El objetivo principal del estudio era evaluar el progreso clínico de los pacientes basándose en la escala de siete puntos de la Organización Mundial de la Salud para el resultado a lo largo de al menos el día 7 (o el tiempo para la mejora de una o dos categorías). Las etapas en la escala eran:

- No hospitalizado, sin limitaciones de las actividades;
- No hospitalizado, con limitación de las actividades;
- Hospitalizado, que no requiere oxigenoterapia;
- 25 • Hospitalizado, que requiere oxigenoterapia;
- Hospitalizado, con ventilación no invasiva o dispositivos de oxigenoterapia de alto flujo;
- Hospitalizado, con ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC);
- Muerte.

30 [0062] Los objetivos secundarios del estudio eran evaluar el progreso clínico de los pacientes en función de:

- La progresión de la enfermedad;
- Los cambios en la función respiratoria;
- La necesidad de intubación (proporción de pacientes que requieren intubación después de 14 días);
- 35 • La progresión a SDRA.

[0063] Finalmente, los objetivos exploratorios del estudio eran monitorizar las siguientes variables:

- Seguridad: Se supervisará a los participantes para detectar eventos adversos y estos se registrarán incluyendo intensidad, gravedad y causalidad;
- Proporción de participantes vivos, que no han sido enviados a la UCI para ventilación invasiva o no invasiva y no han requerido la administración de tocilizumab en 14 días (o tiempo hasta el final del estudio);
- Insuficiencia respiratoria que requiera ventilación mecánica o no invasiva;
- 45 • Aumento de PCR >100 % en 3 días;
- Aumento del dímero D >100 % en 3 días;
- Disminución de SpO<sub>2</sub> >3 %;
- Infiltrados pulmonares en los días 5 y 14 (aumento >15 % en infiltrados);
- Tiempo hasta la cura clínica (mejora de las imágenes pulmonares, temperatura corporal normal durante 2 días, mejora de la afección clínica);
- Duración del ingreso en la UCI;
- Duración de la ventilación invasiva o no invasiva;
- Tiempo hasta la defervescencia (afebril durante 48 h);
- Cambio con respecto a los valores de referencia de PCR, LDH, dímero D, IL-6 y ferritina;
- 55 • Tiempo hasta la depuración del virus;
- Tiempo para cambiar en el sistema de puntuación National Early Warning Score 2 (objetivo: <3);
- Mejora de las imágenes pulmonares en el día 14 (cambio con respecto a las imágenes de referencia);
- Tiempo de recuperación de SO<sub>2</sub> (>93 %);
- Carga viral de COVID-19 en muestra de sangre y muestra nasofaríngea recogida con hisopo;
- 60 • Cambios en las concentraciones plasmáticas de los siguientes parámetros: IL-6, dímero D, LDH, PCR, triglicéridos, ferritina, factores de coagulación, CH50, C3 y C4.

[0064] El tratamiento se completó en todos los pacientes sin ninguna reacción alérgica evidente. Los médicos responsables de tratamiento no registraron ningún tratamiento en el que surgieran acontecimientos adversos atribuidos al C1INH. La medición del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) permaneció estable o disminuyó durante el tratamiento con C1INH. No se observaron complicaciones tromboembólicas en estos

pacientes, a pesar de la mayor incidencia observada de tales complicaciones en pacientes con COVID-19 críticos. El paciente 2 desarrolló un grave aumento agudo de la insuficiencia renal crónica el día 2 con un aumento de la creatinina sérica de 2,5 veces desde los valores de referencia el día 5 (pico). Esto se atribuyó a diarrea grave secundaria a la infección por COVID-19 y al tratamiento con lopinavir/r. Después de hidratación agresiva con lactato de Ringer y solución de bicarbonato de sodio y la suspensión de lopinavir/r, su función renal volvió a casi los valores de referencia antes del alta.

[0065] Sorprendentemente, en vista del nivel de enfermedad presente en los pacientes al inicio del tratamiento y la progresión normal de la enfermedad en pacientes con COVID-19, cuatro de los cinco pacientes mejoraron significativamente en un día de tratamiento. Todos los parámetros monitorizados se normalizaron durante el curso de la observación. Tres pacientes salieron del hospital curados en el plazo de una semana después del tratamiento con C1INH humano recombinante. Todos los pacientes se recuperaron en el plazo de tres semanas (intervalo de 6-20 días).

## Resultados

[0066] Con la excepción de la paciente 4, se observó defervescencia inmediata en todos los pacientes en el plazo de 48 horas desde el inicio del tratamiento con C1INH. En la Figura 5 se muestra el cambio temporal de la temperatura corporal después de la administración de C1INH, donde el día 0 indica el día de la primera administración de C1INH. Además, (a los pacientes 1 y 5) se les retiró gradualmente la suplementación con oxígeno después de 5 días.

[0067] Después de la estabilización de la demanda de oxígeno en el paciente 2, la insuficiencia renal aguda y la posterior hidratación condujeron a un aumento de la demanda de oxígeno secundario a la insuficiencia cardíaca descompensada el día 4 (aumento en NT-proBNP de 1'047 al ingresar a 39'156 ng/l), y se administró tocilizumab (a pesar de las mejoras en LDH, IL-6 y ferritina), que puede haber confundido cualquier efecto del C1INH en la respiración. El paciente 2 recibió el alta después de que mejorase su función renal.

[0068] En el caso del paciente 3, se administró C1INH tarde durante el ingreso (día 7) cuando el paciente tuvo una progresión muy fuerte con una TC que mostraba un aumento del 7 % al 39 % de implicación parenquimal pulmonar en dos días. Por lo tanto, solo 12 horas después del inicio del C1INH, se administró tocilizumab dos veces para salvarle la vida a este paciente. En contraste con varios pacientes ancianos con afectación pulmonar similar, que habían muerto en 48 horas a pesar del tratamiento inmediato con tocilizumab, la afección de este paciente se estabilizó durante los siguientes días y se transfirió a un servicio de rehabilitación sin necesidad de oxigenoterapia el día 12 después del tratamiento con C1INH.

[0069] La paciente 4 todavía estaba febril el día 2, la demanda de oxígeno aumentó notablemente (de 2 litros a 8 litros de oxigenoterapia de bajo flujo por cánula nasal) y una exploración repetida mediante TC mostró un aumento de la implicación parenquimatosa pulmonar (del 21 al 36 %). Por lo tanto, se intubó al paciente y se le administró tocilizumab y amoxicilina/ácido clavulánico. Posteriormente, el paciente se extubó después de 10 días y finalmente se le dio el alta el día 20.

[0070] Se documentaron pruebas de la función hepática elevada en tres pacientes (véase la Figura 9). En el paciente 1, la ALT aumentó hasta un máximo de 2,5 veces el LSN el día 5, lo que se atribuyó al lopinavir/r o amoxicilina/ácido clavulánico. En el paciente 3, la ALT aumentó hasta un máximo de 2 veces el LSN el día 5, lo que se atribuyó a tocilizumab. En el paciente 5, la ALT aumentó hasta un máximo de 5 veces el LSN el día 3, lo que se atribuyó al lopinavir/r y al paracetamol (concomitantemente, la LDH y la ferritina aumentaron de nuevo después de una disminución inicial). No hubo nada destacable en el ultrasonido hepático, incluyendo el sistema de la vena porta. Todas las pruebas de la función hepática tendían a la baja o habían vuelto a los valores de referencia antes del alta.

## Pruebas de laboratorio

[0071] Los marcadores inflamatorios eran moderadamente elevados en todos los pacientes antes del tratamiento con C1INH (véase la Figura 1). Después del tratamiento, la PCR, la LDH y la ferritina disminuyeron en tres pacientes en las 48-72 horas posteriores (pacientes 1, 2, 5) y en los 5 días posteriores en el paciente 3 (véanse las Figuras 6A-6C). En el paciente 5, la LDH y la ferritina aumentaron de nuevo el día 2 después de una disminución inicial, que se debió muy probablemente a la lesión hepática inducida por fármacos (y no a la infección por COVID-19). La IL-6 también disminuyó rápidamente en los pacientes 1 y 5, mientras que aumentó drásticamente después de la administración de tocilizumab en los pacientes 2, 3 y 4 (véase la Figura 6D). De manera similar, los linfocitos de la sangre aumentaron significativamente en los pacientes 1 y 5 y permanecieron estables en los pacientes 2 y 3 (véase la Figura 8D). Por el contrario, los marcadores inflamatorios aumentaron adicionalmente en la paciente 4 a pesar del tratamiento con C1INH (véanse las Figuras 6A-6C). También se observó el cambio a lo largo del tiempo del dímero D (Figura 8A), fibrinógeno (Figura 8B) y plaquetas (Figura 8C).

[0072] La concentración de C1INH antigénica se midió antes de la primera inyección de C1INH y de nuevo antes de la 2ª y 4ª inyección. Las concentraciones de C1INH eran moderadamente elevadas ya antes de la inyección en todos los pacientes (intervalo, 0,45-0,71 g/l, intervalo normal 0,21-0,39), y permaneció estable durante todo el tratamiento (véase la Figura 7A). Curiosamente, la actividad clásica de la vía del complemento (CH50) y las concentraciones de C3 aumentaron en los pacientes 1 y 5, mientras que se observó lo contrario en los otros pacientes (véanse las Figuras 7B-7C). Un paciente (el paciente 2) mostró una disminución en las concentraciones de C4 durante el curso del tratamiento (véase la Figura 7D).

[0073] Las cargas virales de SARS-CoV-2 en hisopados nasofaríngeos disminuyeron en 3/5 pacientes tras 5 días y en 1/5 pacientes tras 10 días.

## Resumen

[0074] La neumonía grave causada por SARS-CoV-2 se caracteriza por fiebre, marcadores proinflamatorios elevados y linfopenia. Se cree que un sistema inmunitario que reacciona en exceso contribuye al cuadro clínico observado, incluyendo la activación del sistema del complemento y el sistema de la calicreína. En esta serie de casos, se buscó por primera vez una estrategia de inhibición del sistema del complemento y del sistema de la calicreína en pacientes infectados con SARS-CoV-2. Cinco pacientes no críticos con neumonía grave por COVID-19 se trataron con C1INH, un potente inhibidor de la activación clásica y de la vía de las lectinas y el sistema de la calicreína, durante 48 horas comenzando una mediana de un día tras el ingreso hospitalario. El tratamiento con C1INH durante 48 horas fue factible y bien tolerado sin que ninguno de los médicos responsables del tratamiento atribuyera ningún evento adverso emergente al C1INH. En particular, no se observaron infecciones bacterianas secundarias. Con la excepción de un paciente, las cargas víricas de SARS-CoV-2 disminuyeron en 5 y 10 días, respectivamente y, por lo tanto, no se observó ninguna señal de depuración deficiente del virus en esta serie de casos.

[0075] Las afecciones clínicas mejoraron en todos los pacientes menos uno, lo que se reflejó en una defervescencia inmediata, mejora en la demanda de oxígeno y marcadores de laboratorio de inflamación en la mayoría de los pacientes. Es importante destacar que 4/5 pacientes no empeoraron ni requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos ni ventilación invasiva o no invasiva. Por lo tanto, con la excepción de un paciente (la paciente 4) que recibió ventilación mecánica, el resultado fue favorable. Esto es destacable, dado que las concentraciones de IL-6 eran marcadamente elevadas (>80 ng/ml) durante el curso de la enfermedad en 4/5 pacientes, un hallazgo que había demostrado predecir la insuficiencia respiratoria y la ventilación mecánica en un estudio reciente (Herold T. et al. 2020, véase la publicación previa de medHibiv en <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20047381>). Dados estos datos, el uso de C1INH para bloquear la activación del sistema del complemento y del sistema de la calicreína puede tenerse en cuenta en pacientes con COVID-19.

[0076] Puede haber una deficiencia relativa de C1INH en algunos pacientes con COVID-19, que facilita la activación extensa en curso del sistema del complemento y del sistema de la calicreína. Por consiguiente, la suplementación de C1INH mediante la administración de C1INH es una opción de tratamiento muy plausible en determinados pacientes con COVID-19. A este respecto, es interesante observar que las concentraciones de complemento no eran elevadas en los cinco pacientes, lo que refleja potencialmente el consumo en órganos afectados. Cabe destacar que los dos pacientes con la respuesta más favorable (los pacientes 1 y 5) mostraron un aumento continuo en las concentraciones del complemento C3 y CH50 después de la administración de C1INH, lo que puede reflejar una activación disminuida del SC. Por el contrario, las concentraciones de complemento disminuyeron en los otros pacientes con una respuesta menos favorable o retardada.

[0077] Otro aspecto para la evaluación futura en ensayo clínico se desarrolló a partir de la evolución de la enfermedad del paciente 3. Este paciente empeoró rápidamente 5 días después del ingreso, con fiebre alta y un aumento de la implicación pulmonar del 7 al 39 % en solo dos días. Aun así, sobrevivió sin ventilación invasiva después de la administración de C1INH y tocilizumab, lo que es notable, dado que otros pacientes similares no sobrevivieron a pesar del tratamiento con tocilizumab. De manera similar, en la serie de casos publicada de inhibición de IL-6, el 20-30 % de los pacientes no sobrevivió (Grinti G. et al. 2020, medRxiv preprint <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20048561>). No se cree que tocilizumab interfiera significativamente con la activación del complemento o el sistema calicreína-cinina ("KK"). Por lo tanto, debe investigarse un enfoque combinado de inhibición de la señalización de IL-6 y activación del sistema KK del complemento en pacientes seleccionados con una respuesta inflamatoria exacerbada.

[0078] La selección de los pacientes es importante, en particular con respecto a la etapa de inflamación. El punto de tiempo del tratamiento puede ser un factor clave asociado con la eficacia de C1INH. El C1INH puede comportarse mejor como tratamiento de rescate si se administra pronto durante el curso de la enfermedad. A este respecto, una implicación parenquimal pulmonar de más del 20 %, como se observa en los pacientes 3 y 4, puede representar una etapa de inflamación que es menos susceptible al tratamiento con C1INH (o solo al tratamiento combinado con otros inhibidores de la cascada inflamatoria).

**Ejemplo 2: Ensayo clínico en el que se estudian los efectos de C1INH en pacientes con COVID-19 que padecen dificultad respiratoria**

[0079] Para analizar los efectos del C1INH sobre la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad resultante, la COVID-19, se realizará un estudio clínico en fase 2 aleatorizado controlado que estudia la eficacia de Ruconest®. El estudio se titula "Recombinant human C1 esterase inhibitor in the prevention of severe SARS-CoV-2 infection in hospitalized patients with COVID-19: a randomized, parallel-group, open-label, multi-center pilot trial (PROTECT-COVID-19)". El estudio incluirá hasta 120 pacientes que padezcan una infección grave por COVID-19, y el tamaño de la muestra puede ajustarse basándose en los resultados de los análisis intermedios, si es necesario.

[0080] La neumonía es la manifestación grave más frecuente de la COVID-19, caracterizada principalmente por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales visibles en las imágenes del tórax. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una complicación potencialmente mortal asociada con una reacción inflamatoria aberrante desencadenada por la activación del complemento. El inhibidor de la C1 esterasa (C1-INH) es el inhibidor natural directo tanto de la activación del complemento como de la vía de la lectina, y es el inhibidor natural conocido más potente de esta cascada de inflamación. Los inventores plantean la hipótesis de que la administración de Ruconest® contrarrestará la activación perjudicial del complemento mencionada anteriormente durante el curso de la COVID-19 grave.

**Objetivos**

[0081] El objetivo principal del estudio es determinar si la adición de 72 horas de tratamiento con C1INH al tratamiento de referencia en participantes adultos ingresados con COVID-19 en estado no crítico afectará a la gravedad de la enfermedad en los 7 días siguientes a la inclusión en el estudio, evaluada según la Escala ordinal de la OMS para la mejora clínica. La escala de resultados de 7 puntos de la OMS en el día 7 (o el momento de la mejora de una o dos categorías) es:

- No hospitalizado, sin limitaciones de las actividades;
- No hospitalizado, con limitación de las actividades;
- Hospitalizado, que no requiere oxigenoterapia;
- Hospitalizado, que requiere oxigenoterapia;
- Hospitalizado, con ventilación no invasiva o dispositivos de oxigenoterapia de alto flujo;
- Hospitalizado, con ventilación mecánica invasiva u OMEC;
- Muerte.

[0082] Los objetivos secundarios serán determinar si el C1INH (1) reduce el tiempo hasta la mejora clínica (tiempo desde la aleatorización hasta una mejora de dos puntos en la escala ordinal de la OMS o el alta con vida del hospital, lo que se produzca primero) en los 14 días posteriores a la inclusión en el estudio; (2) aumenta la proporción de participantes vivos y que no hayan requerido ventilación invasiva o no invasiva a los 14 días después de la inclusión en el estudio; o (3) reduce la proporción de sujetos con una lesión pulmonar aguda (definida por una relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de <300 mmHg) en los 14 días posteriores a la inclusión en el estudio.

[0083] Otros factores que se observarán incluyen:

- Seguridad: Se observará a los participantes para detectar eventos adversos y estos se registrarán incluyendo intensidad, gravedad y causalidad;
- Proporción de participantes vivos, sin ingreso en la UCI para ventilación invasiva o no invasiva y que no hayan requerido la administración de tocilizumab en 14 días (o tiempo hasta la interrupción del estudio);
- Insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica o no invasiva;
- Aumento de la PCR > 100 % en 3 días;
- Aumento del dímero D > 100 % en 3 días;
- Disminución en la SpO<sub>2</sub> > 3 %;
- Infiltrados torácicos en los días 5 y 14 (aumento > 15 % en infiltrados);
- Tiempo hasta la cura clínica (mejora en las imágenes pulmonares, temperatura corporal normal durante 2 días, mejora de la afección clínica);
- Duración de la permanencia en la UCI;
- Duración de la ventilación invasiva o no invasiva;
- Tiempo hasta la defervescencia (afebril durante 48 h);
- Cambios en las concentraciones de biomarcadores hasta el día 14: PCR, LDH, dímero D, ferritina, IL-6, recuento de linfocitos
- Tiempo hasta la depuración del virus;
- Tiempo hasta el cambio en el sistema de puntuación National Early Warning Score 2 (objetivo: <3);
- Mejora en las imágenes pulmonares en el día 14 (cambio con respecto a los valores de referencia);
- Tiempo hasta la recuperación de la SO<sub>2</sub> (>93 %);
- Carga viral de COVID-19 en muestra de sangre y hisopado nasofaríngeo;

- Cambios en las concentraciones plasmáticas de los siguientes parámetros: IL-6, dímero D, LDH, PCR, triglicéridos, ferritina, factores de coagulación, CH50, C3, C4.

**Población de estudio**

5 [0084] Se inscribirán aproximadamente 120 pacientes que padezcan COVID-19 grave. Para ser aptos para participar, los pacientes deberán tener una edad de 18-85 años, estar ingresados en el hospital debido a infección confirmada (por un resultado positivo de PCR para SARS-CoV-2) por COVID-19, mostrar evidencia de implicación pulmonar en TC de tórax, haber tenido un inicio de síntomas dentro de los 10 días previos y al menos un factor de riesgo adicional para progresión a ventilación mecánica: 1) hipertensión arterial, 2)  $\geq 50$  años, 3) obesidad (IMC  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>), 4) antecedentes de enfermedad cardiovascular, 5) enfermedad pulmonar crónica, 10 7) enfermedad renal crónica, 6) proteína C reactiva > 35 mg/l, 7) saturación de oxígeno en reposo en aire ambiente  $\leq 94$  %.

15 [0085] Los criterios de exclusión incluyen contraindicaciones a la clase de fármacos en estudio (inhibidores de la C1 esterasa), tratamiento con tocilizumab u otro inhibidor de I1-6R o I1-6 antes de la inclusión, antecedentes o sospecha de alergia a los conejos, embarazo o lactancia, tratamiento activo o previsto con cualquier otro inhibidor del complemento, cirrosis hepática (cualquier puntuación de Child-Pugh), ingreso en una UCI en ese momento o ingreso previsto en las siguientes 24 horas, ventilación invasiva o no invasiva en ese momento, y 20 participación en otro estudio con fármaco en investigación en los 30 días anteriores (con excepciones para otros estudios sobre la COVID-19)

**Tratamiento**

25 [0086] Los pacientes se aleatorizarán entre dos grupos de tratamiento. El grupo 1 (grupo de tratamiento de referencia más Ruconest®) recibirá una dosis inicial de 100 U/kg de Ruconest y, a continuación, recibirá 50 U/kg de Ruconest® cada ocho horas durante un período de 72 horas antes del tratamiento de referencia según la 30 discreción del investigador. El grupo 2 (grupo de tratamiento de referencia) recibirá el tratamiento de referencia según la discreción del investigador.

[0087] Ruconest® se purifica a partir de leche de conejos que expresan el gen que codifica el C1INH humano. Ruconest® se suministra como un polvo liofilizado estéril, sin conservantes, blanco/blanquecino para su 35 reconstitución para inyección. Cada vial contiene 2100 unidades de Ruconest®, 937 mg de sacarosa, 83,3 mg de citrato sódico dihidratado y 1,0 mg de ácido cítrico monohidratado. Una unidad internacional (U) de actividad C1INH se define como el equivalente de actividad C1INH presente en 1 ml de plasma normal combinado. Después de la reconstitución con 14 ml de agua estéril para inyección, cada vial contiene 150 U de Ruconest por 1 ml en un tampón de citrato de sodio 20 mM con un pH de 6,8; los viales son para un solo uso solamente.

40 [0088] C1INH (Ruconest®) se administrará como inyección intravenosa lenta (5 min para dosis de 4200 U y 10 min para dosis de 8400 U) a través de una vía intravenosa periférica o central. Se eligió una dosis uniforme de 8400 U (dosis inicial) y 4200 U (dosis posteriores) independientemente del peso corporal. La dosis autorizada para la C1INH está basada en el peso (50 U/kg hasta 84 kg y 4200 U para un peso corporal > 84 kg). Esto se basa en el objetivo de lograr al menos una concentración de 0,7 U/ml de C1INH en pacientes (límite inferior de actividad normal de C1INH). En algunos estudios de simulación se ha revelado que este objetivo se puede lograr 45 con la dosis autorizada. Sin embargo, estas simulaciones también han mostrado que las concentraciones de C1INH serán más bajas cuando se usan 50 U/kg en comparación con 4200 U en pacientes con un peso corporal < 84 kg. Como en el ensayo actual el objetivo no es corregir la deficiencia absoluta subyacente de C1INH (como en los casos de angioedema hereditario), sino asegurar que se logrará una concentración de al menos dos veces la concentración en suero en la gran mayoría de los pacientes, se usará una dosis fija para todos los pacientes 50 independientemente del peso corporal.

[0089] En pacientes con concentraciones normales de C1INH, la dosis elegida aumentará las actividades inhibitoras de C1 en plasma en al menos un 100 % (4200 U) y un 200 % (8400 U), respectivamente. Para maximizar la eficacia, el C1INH se administrará repetidamente durante 72 horas. El volumen máximo de la 55 inyección es de 28 ml (4200 U) y 56 ml (8400 U) por administración, respectivamente. El C1INH se administrará cada ocho horas (véase la Figura 4B)

[0090] La administración repetida de C1INH se eligió por varias razones. En primer lugar, la hiperinflamación causada por el SARS-CoV-2 es un fenómeno que puede durar varios días y, por lo tanto, se requiere una 60 inhibición sostenida del SC y el sistema KK. En segundo lugar, se determinó la semivida de eliminación de C1INH en 2,5 horas. En tercer lugar, se demostró una disminución de la actividad del inhibidor de C1 hasta los valores previos a la administración en el plazo de cuatro a seis horas después de la administración de C1INH a una dosis de 50 U/kg. Por lo tanto, para generar C1INH suprafisiológico durante la mayoría del tiempo durante un intervalo de 72 h, se eligió la administración de una dosis de carga seguida de inyecciones repetidas de C1INH. 65

[0091] La duración de la exposición a C1INH será de aproximadamente 74 horas (hasta 10 horas después de la última dosis administrada 64 horas después de la primera dosis). Se hará un seguimiento a los participantes seguidos en el hospital durante al menos 12 horas después de la última dosis y mediante entrevistas telefónicas estructuradas cuatro semanas después.

5

### **Métodos estadísticos**

[0092] La escala de resultados de 7 puntos de la OMS en el día 7 para la variable principal de valoración se analizará mediante la prueba del orden logarítmico no paramétrica estratificada por sus valores de referencia con un nivel  $\alpha$  bilateral del 5 %. La variable secundaria principal es el tiempo hasta la mejora de al menos 2 puntos. La variable secundaria de valoración se estudiará solo después de una prueba significativa de la variable principal de valoración (hipótesis ordenadas *a priori*). Por lo tanto, no es necesario ningún ajuste alfa.

10

[0093] Están previstos dos análisis intermedios adaptativos después de 40 y 80 pacientes según los niveles ajustados de Pocock  $\alpha_p = 0,0221$ . Los resultados de los grupos secuenciales se combinan mediante el método normal inverso (Lehmacher, Wassmer, 1999). No hay márgenes de futilidad previamente especificados, pero el Comité de vigilancia de datos y seguridad puede detener el estudio en el caso de resultados intermedios insuficientes.

15

### **Ejemplo 3: Ensayo clínico en el que se estudian los efectos de CLINH en pacientes con COVID-19 que padecen dificultad respiratoria**

20

[0094] Para analizar los efectos de C1INH sobre la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19 resultante, se realizará un estudio clínico en fase 2 aleatorizado controlado que estudiará la eficacia de Ruconest®. El estudio se titula "Recombinant human C1 esterase inhibitor (rhC1INH) (Ruconest®) in the prevention of severe SARS-CoV-2 infection in hospitalized patients with COVID-19: a randomized, parallel-group, open-label, multi-center pilot trial in the United States (PROTECT-COVID-19-US)". El estudio contará con aproximadamente 120 pacientes que padezcan infección grave por COVID-19, y están previstos dos análisis intermedios después de 40 y 80 pacientes.

25

30

[0095] Los participantes se asignarán aleatoriamente en una relación de 2:1 al tratamiento con rhC1INH además del tratamiento de referencia (SOC) o SOC estratificado por el sitio. El cribado, el consentimiento informado y la aleatorización se producirán lo más pronto posible después del ingreso en el hospital, normalmente en las 48 horas posteriores al ingreso. Los participantes recibirán rhC1INH intravenoso además del tratamiento de referencia (SOC) o SOC durante un período de ingreso que comenzará el día después del consentimiento informado (= día 0). Ambos grupos continuarán recibiendo tratamiento con SOC para la infección por COVID-19. Se recogerán muestras de sangre antes y durante el periodo de tratamiento de 4 días. El seguimiento incluirá el periodo hasta el alta y una entrevista semanal de telemedicina o por llamada telefónica durante 3 meses después del tratamiento para evaluar posibles eventos y resultados adversos.

35

40

[0096] La neumonía es la manifestación grave más frecuente de la COVID-19, caracterizada principalmente por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales visibles en las imágenes del tórax. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una complicación potencialmente mortal asociada con una reacción inflamatoria aberrante desencadenada por la activación del complemento. El inhibidor de la C1 esterasa (C1-INH) es el inhibidor natural directo tanto de la activación del complemento como de la vía de la lectina, y es el inhibidor natural conocido más potente de esta cascada de inflamación. Los inventores plantean la hipótesis de que la administración de Ruconest® contrarrestará la activación perjudicial del complemento mencionada anteriormente durante el curso de la COVID-19 grave.

45

### **Objetivos**

50

[0097] El objetivo principal del estudio es determinar si la adición de 96 horas (es decir, cuatro días) de tratamiento con C1INH al tratamiento de referencia en participantes adultos ingresados con COVID-19 en estado no crítico afectará a la gravedad de la enfermedad en los 7 días posteriores a la inclusión en el estudio según se evalúe mediante la Escala ordinal de la OMS para la mejora clínica. La escala de resultados de 7 puntos de la OMS en el día 7 (o el momento de la mejora de una o dos categorías) es:

55

- No hospitalizado, sin limitación de las actividades;
- No hospitalizado, con limitación de las actividades;
- Hospitalizado, que no requiere oxigenoterapia;
- Hospitalizado, que requiere oxigenoterapia;
- Hospitalizado, con ventilación no invasiva o dispositivos de oxigenoterapia de alto flujo;
- Hospitalizado, con ventilación mecánica invasiva u OMEC;
- Muerte.

60

65

[0098] Los objetivos secundarios serán determinar si el C1INH (1) reduce el tiempo hasta la mejora clínica (tiempo desde la aleatorización hasta una mejora de dos puntos en la escala ordinal de la OMS o el alta con vida del hospital, lo que se produzca primero) en los 14 días posteriores a la inclusión en el estudio; (2) aumenta la proporción de participantes vivos y que no hayan requerido ventilación invasiva o no invasiva en los 14 días posteriores a la inclusión en el estudio; o (3) reduce la proporción de sujetos con una lesión pulmonar (definida por los criterios de gravedad de Berlín) en los 14 días posteriores a la inclusión en el estudio.

[0099] Otros factores que se observarán incluyen:

- En el estudio se evaluará la seguridad de rhC1INH en el contexto de infecciones por COVID-19 si se añade al SOC en comparación con el tratamiento solo con SOC midiendo la incidencia de acontecimientos adversos hasta 3 meses después del tratamiento.
- Los cambios en la Escala Ordinal de la OMS con respecto a los valores de referencia durante 14 días.
- La duración de la estancia hospitalaria hasta el día 28 en los supervivientes.
- La proporción de participantes que progrese a ventilación mecánica el día 7 y el día 14.
- La proporción de participantes que requieren tratamiento en la UCI en los días 7 y 14.
- La duración del ingreso en la UCI hasta el día 28.
- El número de días sin respirador hasta el día 28.
- La mortalidad por todas las causas (tiempo desde la aleatorización hasta la muerte en el plazo de 4 semanas).
- Los cambios en las concentraciones de biomarcadores hasta el día 14: PCR, LDH, dímero D, ferritina, IL-6, recuento de linfocitos.
- El tiempo transcurrido hasta la eliminación virológica del SARS-CoV-2 por PCR de muestras de las vías respiratorias superiores o inferiores (tiempo desde la inclusión en el estudio hasta 2 pruebas con resultado negativo con una separación de al menos 12 horas).
- La proporción de pacientes que reciben tratamiento antiinflamatorio adicional tal como tocilizumab o inmunoglobulinas en 14 días.
- El tiempo transcurrido hasta la defervescencia (temperatura <38,0 °C durante al menos 48 horas).
- El tiempo transcurrido hasta la mejora clínica (defervescencia, normalización de la saturación de oxígeno (>93 %) y frecuencia respiratoria) hasta el día 28.
- La duración de la oxigenoterapia hasta el día 28.
- En un subgrupo de pacientes, la farmacocinética y farmacodinamia de rhC1INH en pacientes con COVID-19 se caracterizará midiendo la concentración de rhC1INH y la actividad de C1-INH y proteínas (tales como C3, C4).

#### **Población de estudio**

[0100] Se incluirán aproximadamente 120 pacientes que padezcan COVID-19 grave.

[0101] Los participantes que cumplan todos los criterios de inclusión siguientes serán aptos para participar en el estudio:

- Consentimiento informado documentado por firma;
- Hombre o mujer de 18-85 años;
- Ha ingresado en el hospital debido a infección confirmada por COVID-19 (por resultado positivo en PCR para SARS-CoV-2);
- Se espera que permanezca ingresado los cuatro (4) días siguientes del calendario desde el momento de la inclusión en el estudio;
- Evidencia de implicación pulmonar en TC o rayos X del tórax (por ejemplo, opacidades en vidrio esmerilado);
- Inicio de los síntomas en los 10 días previos O disnea en los 5 días previos. Los síntomas incluyen fiebre o un síntoma respiratorio (los pacientes que se presentan más tarde pueden haber progresado ya a un estado inflamatorio que potencialmente no es susceptible al tratamiento con C1INH). Los síntomas respiratorios incluyen tos, dolor de garganta, hemoptisis, disnea, rinorrea o dolor torácico; y
- al menos un factor de riesgo adicional de progresión a ventilación mecánica: 1) hipertensión arterial, 2) >50 años, 3) obesidad (IMC >30,0 kg/m<sup>2</sup>), 4) antecedentes de enfermedad cardiovascular, 5) enfermedad pulmonar crónica, 6) enfermedad renal crónica, 7) proteína C reactiva >35 mg/l, 8) saturación de oxígeno en reposo en aire ambiente de <94 %. La enfermedad cardiovascular incluye antecedentes de enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de las arterias periféricas, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad cardíaca congénita y de trombosis venosa profunda reciente (< 3 meses) o embolia pulmonar. La enfermedad pulmonar crónica incluye antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedad pulmonar ocupacional, enfermedad pulmonar intersticial o de hipertensión pulmonar. La enfermedad renal crónica se define como un historial de una tasa de filtración glomerular estimada (según la ecuación CKD-EPI) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> durante al menos tres meses.

[0102] La presencia de cualquiera de los siguientes criterios de exclusión conducirá a la exclusión del participante:

- 5 • Contraindicaciones de la clase de fármacos en estudio (inhibidor de la C1 esterasa), por ejemplo, hipersensibilidad conocida o alergia a la clase de fármacos o al producto en investigación;
- Tratamiento con tocilizumab u otro inhibidor de I1-6R o I1-6 (en 24 horas) antes de la inclusión en el estudio;
- Antecedentes o sospecha de alergia a conejos;
- 10 • Mujeres en edad fértil y que no utilizan al menos un método anticonceptivo (anticonceptivos orales, métodos de barrera, implante anticonceptivo aprobado o abstinencia) antes de la aleatorización, después del alta y durante todo el periodo de estudio de seguimiento;
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia o que dan positivo en una prueba de embarazo con gonadotropina coriónica  $\beta$ -humana (hCG) en suero en el cribado;
- 15 • Tratamiento activo o planeado con cualquier otro inhibidor del complemento;
- Enfermedad hepática crónica (cualquier puntuación B o C de Child-Pugh);
- Incapacidad o imposibilidad para proporcionar consentimiento informado;
- Está ingresado en ese momento en una UCI o se espera su ingreso en las siguientes 24 horas;
- En ese momento recibe ventilación invasiva o no invasiva (con la excepción de oxigenoterapia de alto flujo);
- 20 • En opinión del responsable del tratamiento, se considera que la muerte es inminente e inevitable en las siguientes 24 horas;
- Participación en otro estudio con fármacos en investigación en los 30 días anteriores y durante el presente estudio con las siguientes excepciones:
- 25 1) La participación en ensayos de fármacos contra la COVID-19 comenzó al menos 48 horas antes del ingreso (por ejemplo, profilaxis post-exposición con hidroxiclороquina) y  
2) La participación en ensayos de fármacos contra la COVID-19 es durante el ingreso en la UCI;
- Cualquier enfermedad concomitante no controlada o significativa que pudiera poner al paciente en un mayor riesgo o limitar el cumplimiento de los requisitos del estudio a criterio del investigador;
- 30 • Inclusión previa en el estudio actual; e
- Inclusión del investigador, de los miembros de su familia, empleados y otras personas dependientes.

[0103] Los sujetos se pueden retirar voluntariamente de la participación en el estudio en cualquier momento sin tener que proporcionar un motivo. Los sujetos pueden retirarse debido a la aparición de un nuevo problema de salud que requiera cuidados o medicaciones prohibidas por el protocolo, a un evento adverso inaceptable, a la negativa a continuar el tratamiento o, según el criterio del investigador, si es lo mejor para el sujeto. Un sujeto que retira el consentimiento informado antes de la aleatorización o que desarrolla una violación de los criterios de selección antes de la aleatorización se define como un fallo de selección o *screening failure*. No se hará ningún seguimiento de los fallos de selección. Los participantes que retiren el consentimiento informado, que no cumplan los criterios de inclusión/exclusión después de obtener el consentimiento informado o a los que se diagnostique una enfermedad alternativa (por ejemplo, infección por influenza) y no hayan recibido ninguna medicación del estudio se retirarán del estudio. Se suspenderán las intervenciones del estudio para los participantes que experimenten una reacción alérgica de tipo I después de cualquier dosis de la medicación del estudio. Los participantes que se retiren o cuya participación se suspenda no serán reemplazados.

### **Tratamiento**

[0104] Los pacientes se aleatorizarán entre dos grupos de tratamiento. El grupo 1 (grupo de tratamiento de referencia más Ruconest<sup>®</sup>) recibirá Ruconest<sup>®</sup> además del tratamiento de referencia a discreción del investigador. El grupo 2 (grupo de tratamiento de referencia) recibirá el tratamiento de referencia a discreción del investigador.

[0105] RhC1INH (Ruconest<sup>®</sup>) lo suministrará la empresa de producción Pharming Technologies, B.V., Países Bajos. RhC1INH es un análogo recombinante del C1-INH humano para inyección intravenosa. Las estructuras primaria y secundaria de la molécula y la selectividad de la proteasa diana coinciden con las del C1-INH derivado de plasma. Ruconest<sup>®</sup> se purifica a partir de la leche de conejos que expresan el gen que codifica el C1INH humano. Ruconest<sup>®</sup> se suministra como un polvo liofilizado estéril, sin conservantes, blanco/blanquecino para su reconstitución para inyección. Cada vial contiene 2100 unidades de Ruconest<sup>®</sup>, 937 mg de sacarosa, 83,3 mg de citrato sódico dihidratado y 1,0 mg de ácido cítrico monohidratado. Una unidad internacional (U) de actividad C1INH se define como el equivalente de actividad C1INH presente en 1 ml de plasma normal combinado. Después de la reconstitución con 14 ml de agua estéril para inyección, cada vial contiene 150 U de Ruconest por 1 ml en un tampón de citrato de sodio 20 mM con un pH de 6,8; los viales son para un solo uso solamente.

[0106] Después de la aleatorización, un farmacéutico abrirá las respectivas cajas cerradas, reconstituirá el número respectivo de viales de rhC1INH y preparará la medicación del estudio. RhC1INH es para uso

intravenoso solamente. La solución reconstituida se administra como una inyección intravenosa lenta durante aproximadamente cinco minutos. Las dosis recomendadas de rhC1INH para el tratamiento de un episodio de angioedema agudo son de 50 U/kg si el peso corporal es <84 kg y de 4200 U si es >84 kg.

5 [0107] Se administrará Ruconest® (150 U/ml) a una dosis de 50 U/kg (dosis máxima de 4200 U) como una inyección intravenosa lenta a través de una vía intravenosa periférica o central en aproximadamente 5 minutos cada 12 horas; durante 4 días. Se administrará un total de 8 dosis. (La dosis autorizada para rhC1INH está basada en el peso (50 U/kg hasta 84 kg y 4200 U para un peso corporal de > 84 kg) (véase La Figura 4C). Esto se basa en el objetivo de lograr al menos una concentración de 0,7 U/ml de C1-INH en pacientes con angioedema hereditario (límite inferior de la actividad normal de C1-INH).

f

10 [0108] Sin embargo, estas simulaciones también han mostrado que las concentraciones de C1-INH serán más bajas cuando se usan 50 U/kg en comparación con 4200 U en pacientes con un peso corporal < 84 kg. Como en el ensayo actual el objetivo no es corregir la deficiencia absoluta subyacente de C1-INH (como en el caso del angioedema hereditario), sino asegurar que se logrará un valor de al menos dos veces la concentración en suero en la gran mayoría de los pacientes, se usará la dosis autorizada.

15 [0109] En pacientes con valores normales de C1-INH, la dosis elegida aumentará las actividades inhibitoras de C1 en plasma en al menos un 100 % (4200 U), respectivamente. Para maximizar la eficacia, se administrará rhC1INH repetidamente durante 4 días. El volumen máximo de la inyección es de 28 ml (4200 U) por administración.

20 [0110] La administración repetida de rhC1INH se eligió por varias razones. En primer lugar, la hiperinflamación causada por el SARS-CoV-2 es un fenómeno que puede durar varios días y, por lo tanto, se requiere una inhibición sostenida del SC y del sistema KK. En segundo lugar, la semivida de eliminación de rhC1INH fue de 2,5 horas. En tercer lugar, se demostró una disminución de la actividad de C-INH hasta los niveles previos a la administración en el plazo de cuatro a seis horas tras la administración de rhCHNH a una dosis de 50 U/kg.

25 [0111] La duración de la exposición a rhC1INH será de aproximadamente 4 días. Se hará un seguimiento de los participantes en el hospital durante al menos 12 horas después de la última dosis y a través de entrevistas telefónicas estructuradas cuatro semanas después.

#### *Métodos estadísticos*

35 [0112] La escala de resultados de 7 puntos de la OMS en el día 7 para la variable principal de valoración se analizará mediante la prueba del orden logarítmico no paramétrica estratificada por sus valores de referencia con un nivel  $\alpha$  bilateral del 5 %. la variable secundaria principal es el tiempo hasta la mejora de al menos 2 puntos. La variable secundaria de valoración se estudiará solo después de una prueba significativa de la variable principal de valoración (hipótesis ordenadas a priori). Por lo tanto, no es necesario ningún ajuste alfa.

40 [0113] Están previstos dos análisis intermedios adaptativos después de 40 y 80 pacientes según los niveles ajustados de Pocock  $\alpha_p = 0,0221$ . Los resultados de los grupos secuenciales se combinan mediante el método normal inverso (Lehmacher, Wassmer, 1999). No hay márgenes de futilidad previamente especificados, pero el Comité de vigilancia de datos y seguridad puede detener el estudio en caso de que los resultados intermedios sean insuficientes.

45 [0114] Tras haber descrito completamente esta invención, los expertos en la técnica entenderán que la misma puede realizarse dentro de un rango amplio y equivalente de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin afectar al alcance de la invención o a cualquier realización de esta.

50 [0115] Otros aspectos de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la memoria descriptiva y la práctica de la invención divulgada en el presente documento. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren únicamente a modo de ejemplo, indicándose un verdadero alcance de la invención mediante las siguientes reivindicaciones.

55

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de la C1 esterasa (C1INH), para su uso en el tratamiento de un paciente que padece dificultad respiratoria, en donde la dificultad respiratoria está asociada a una infección por coronavirus.
2. Cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de la C1 esterasa (C1INH) para su uso según la reivindicación 1, en donde la dificultad respiratoria está asociada a la COVID-19.
- 10 3. Cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de la C1 esterasa (C1INH) para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde el paciente requiere un respirador.
4. Cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de la C1 esterasa (C1INH) para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el C1INH se administra antes de que el paciente requiera un respirador.
- 15 5. Cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de la C1 esterasa (C1INH) para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el C1INH tiene una secuencia de aminoácidos idéntica o similar a la secuencia de aminoácidos del inhibidor de la C1 esterasa humano endógeno.
- 20 6. Cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de la C1 esterasa (C1INH) para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el C1INH tiene una semivida en plasma de menos de 6 horas.
7. Cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de la C1 esterasa (C1INH) para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el C1INH es inhibidor de la C1 esterasa humano derivado de plasma.
- 25 8. Cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de la C1 esterasa (C1INH) para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el C1INH se administra a una dosis de al menos 25 U/kg de peso corporal del paciente.
- 30 9. Cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de la C1 esterasa (C1INH) para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el C1INH se administra aproximadamente cada doce horas hasta que los síntomas clínicos y los marcadores inflamatorios hayan disminuido por debajo del 50 % del estado patológico inicial o hayan alcanzado valores normales.
- 35 10. Cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de la C1 esterasa (C1INH) para su uso según la reivindicación 9, en donde los síntomas clínicos se seleccionan del grupo que consiste en demanda de oxígeno, signos radiográficos, frecuencia respiratoria y una combinación de estos.
- 40 11. Cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de la C1 esterasa (C1INH) para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el C1INH se administra aproximadamente cada ocho horas hasta que los síntomas clínicos y los marcadores inflamatorios hayan disminuido por debajo del 50 % del estado patológico inicial o hayan alcanzado valores normales.
- 45 12. Cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de la C1 esterasa (C1INH) para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el C1INH se administra aproximadamente cada doce horas hasta que los síntomas clínicos y los marcadores inflamatorios hayan disminuido por debajo del 50 % del estado patológico inicial o hayan alcanzado valores normales.
- 50 13. Cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de la C1 esterasa (C1INH) para su uso según la reivindicación 11 o 12, en donde los síntomas clínicos se seleccionan del grupo que consiste en demanda de oxígeno, signos radiográficos, frecuencia respiratoria y una combinación de estos.
- 55 14. Cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de la C1 esterasa (C1INH) para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde los marcadores inflamatorios se seleccionan del grupo que consiste en PCR, dímeros D, IL-6, ferritina y una combinación de estos.
- 60 15. Cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de la C1 esterasa (C1INH) para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde al paciente se le administran uno o más agentes terapéuticos además de C1INH.

Fig. 1

|  | PACIENTE 1                                   | PACIENTE 2                            | PACIENTE 3                      | PACIENTE 4                                   | PACIENTE 5                  |
|--|--|---------------------------------------|---------------------------------|--|-----------------------------|
| Sexo   | Hombre                                       | Hombre                                | Hombre                          | Mujer  | Hombre                      |
| Edad, años   | 60   | 77                                    | 85                              | 54   | 53                          |
| IMC  | 27.7   | 28.4                                  | 22.4                            | 31.2   | 22.6                        |
| Fumador (actual o reciente)                          | No   | Sí                                    | Sí                              | No   | Sí                          |
| Comorbilidad   | ERC, hipertensión, hipercolesterolemia, gota | ERC, ECV, diabetes, hipertensión, EAP | ECV, hipertensión               | Asma, hipertensión, hipotiroidismo           | Ninguna                     |
| Días desde la aparición de síntomas hasta el ingreso | 15   | 4                                     | 4                               | 6  | 7                           |
| Días desde el ingreso hasta Conestat alfa            | 1  | 1                                     | 7                               | 1  | 2                           |
| Síntomas   | Fiebre, diarrea, fatiga, tos, dolor torácico | Tos, dolor de garganta                | Fatiga, diarrea, dolor muscular | Tos, diarrea, fatiga, dolor muscular, disnea | Fiebre, tos, fatiga, disnea |
| Implicación pulmonar, %                              | 14   | 18                                    | 39                              | 21   | 11                          |
| Puntuación SOFA día 0                                | 1  | 2                                     | 2                               | 1  | 2                           |
| Puntuación NEWS2 día 0                               | 5  | 5                                     | 9                               | 8  | 7                           |
| Carga viral SARS-CoV-2 día 0, copias/ml              | 23'500                                       | 36'048'800                            | 1'000                           | 6'11'900                                     | 33'400                      |
| Frecuencia respiratoria día 0, /min.                 | 21   | 26                                    | 22                              | 22   | 24                          |
| PCR día 0, mg/L                                      | 203  | 235                                   | 223                             | 106  | 31                          |
| Ferritina día 0, µg/L                                | 1260   | 567                                   | 3736                            | 560  | 1805                        |
| LDH día 0, U/L                                       | 379  | 466                                   | 483                             | 366  | 584                         |
| Dímero D día 0, µg/ml                                | 1.2  | 4.2                                   | 1.0                             | 0.6  | 1.7                         |
| IL-6 día 0, ng/L                                     | 60   | 187                                   | 141                             | 55   | 32                          |

Fig. 2

| Parámetro   | Rango normal                         | Unidad          |
|-------------|--------------------------------------|-----------------|
| PCR         | <10                                  | mg/L            |
| IL-6        | <7                                   | ng/L            |
| LDH         | 135-225                              | U/L             |
| Ferritina   | 30-300 (hombres)<br>10-200 (mujeres) | µg/L            |
| Dímero D    | 0.19-0.5                             | µg/ml           |
| ALT         | 9-59 (hombres)<br>8-41 (mujeres)     | U/L             |
| CH50        | 70-180                               | U Eq/ml         |
| C3          | 0.8-1.8                              | g/L             |
| C4          | 0.1-0.4                              | g/L             |
| C1INH       | 0.21-0.39                            | g/L             |
| Fibrinógeno | 1.7-4.0                              | g/L             |
| aPTT        | 25-34                                | segundos        |
| Plaquetas   | 150-450                              | $\times 10^9/L$ |
| Linfocitos  | 0.9-3.3                              | $\times 10^9/L$ |

Fig. 3

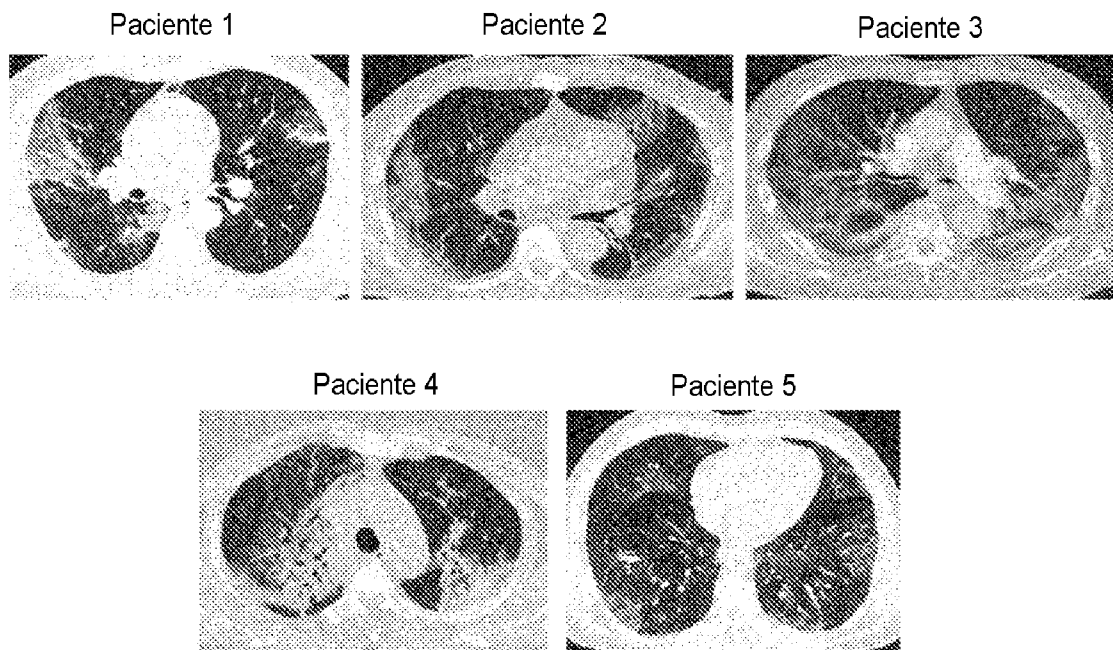


Fig. 4A

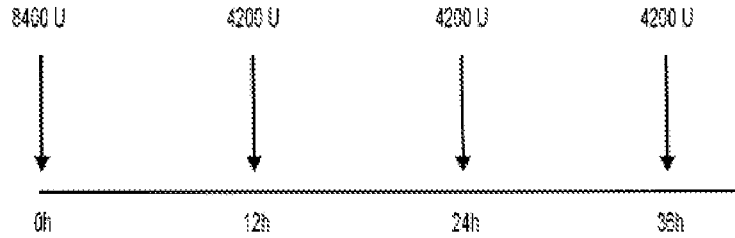


Fig. 4B

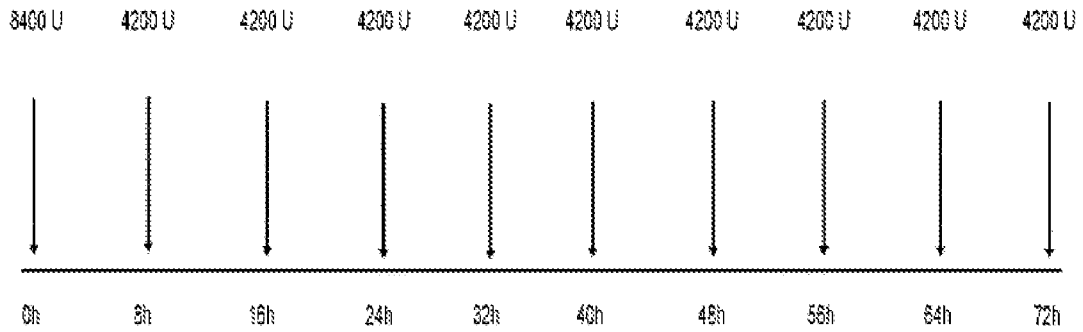


Fig. 4C

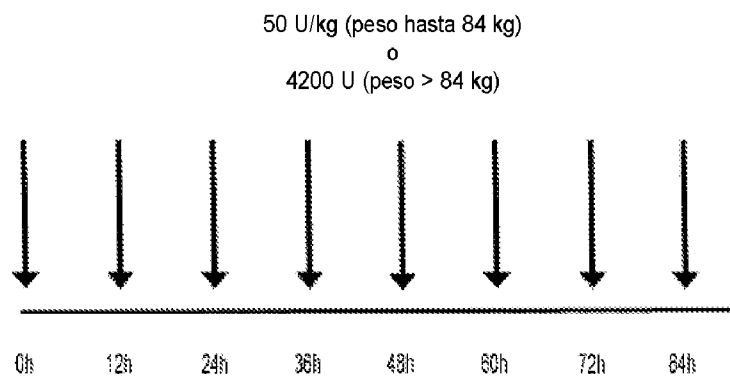


Fig. 5

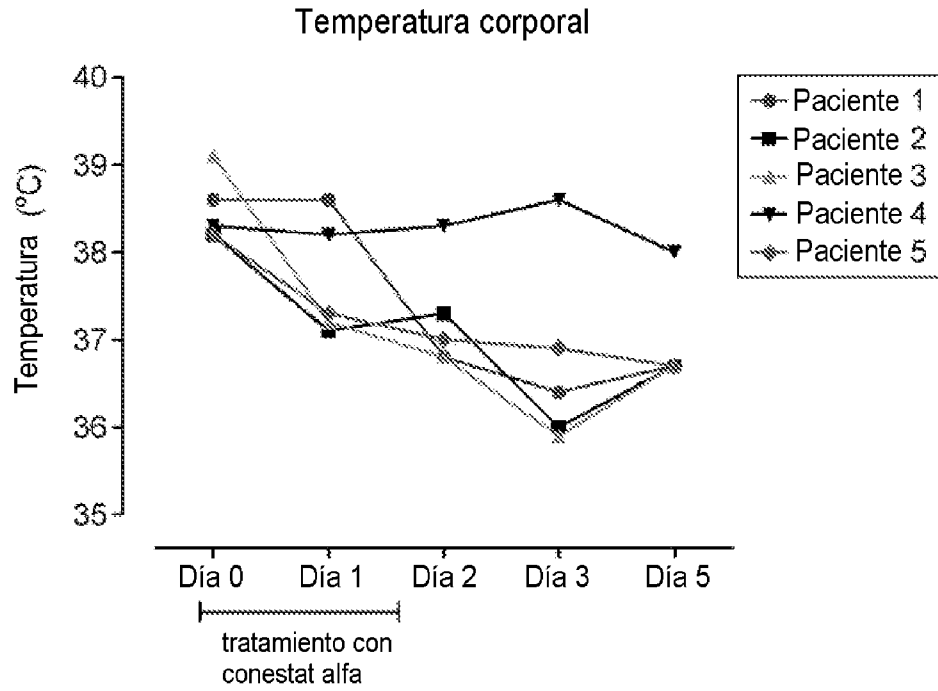


Fig. 6A

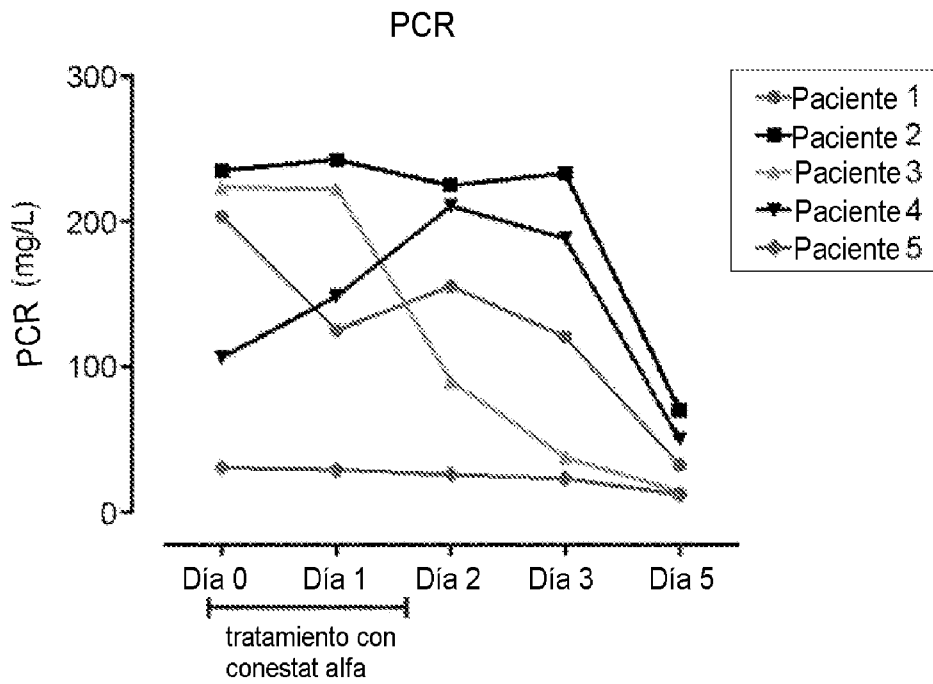


Fig. 6B

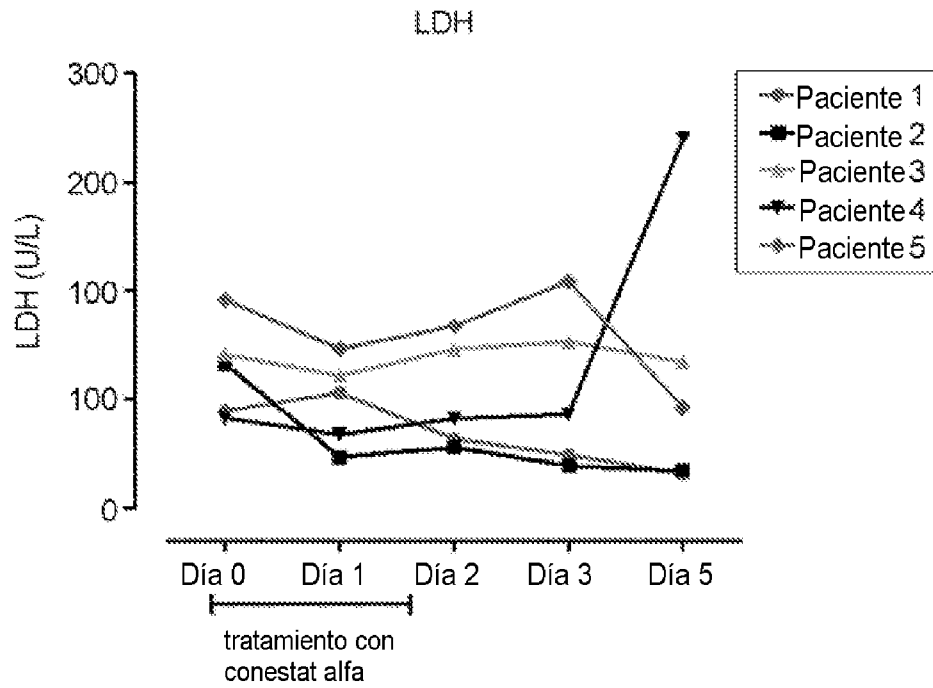


Fig. 6C

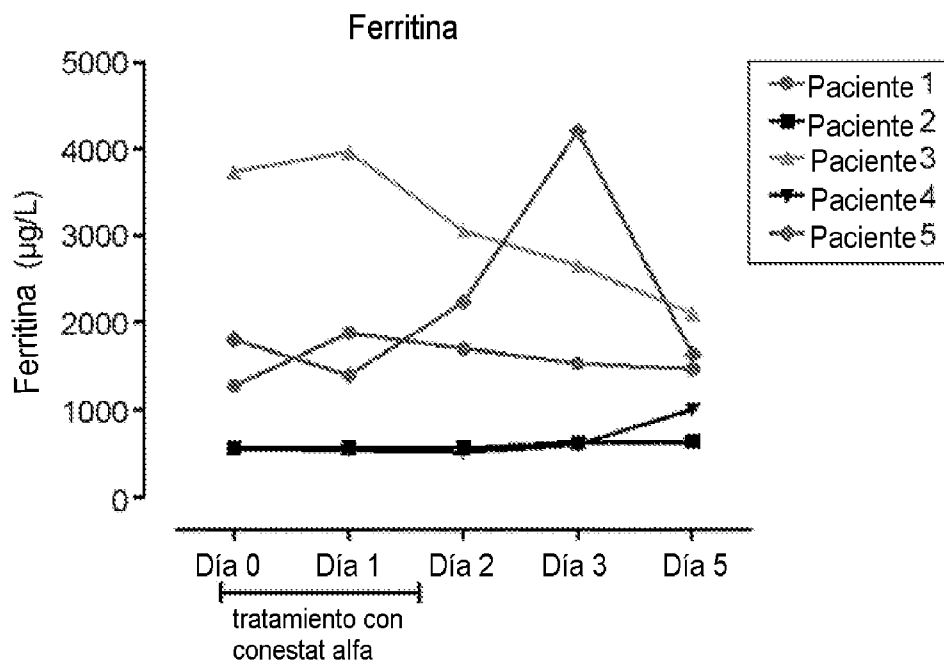


Fig. 6D

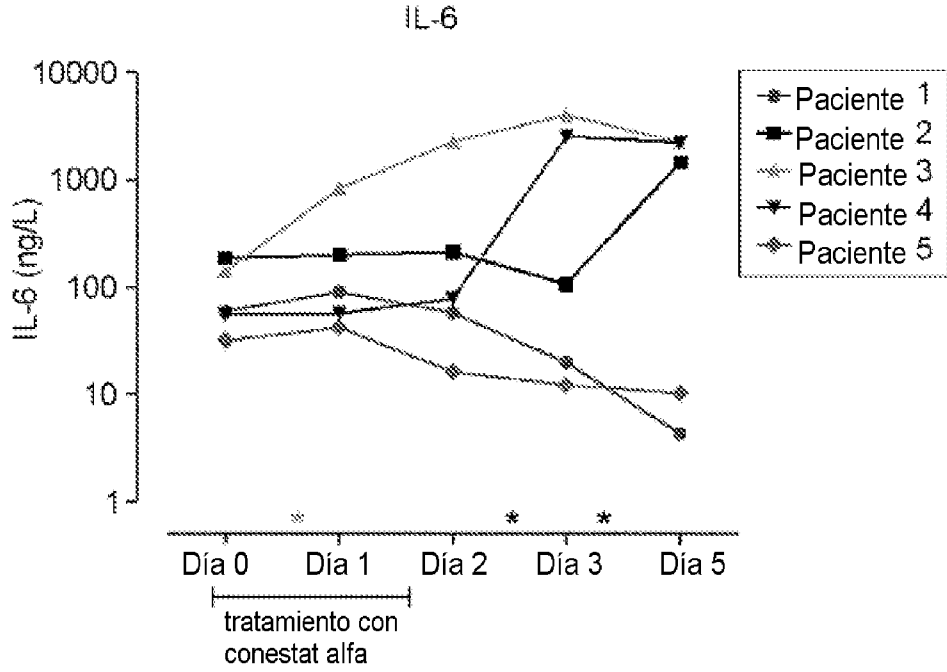


Fig. 7A

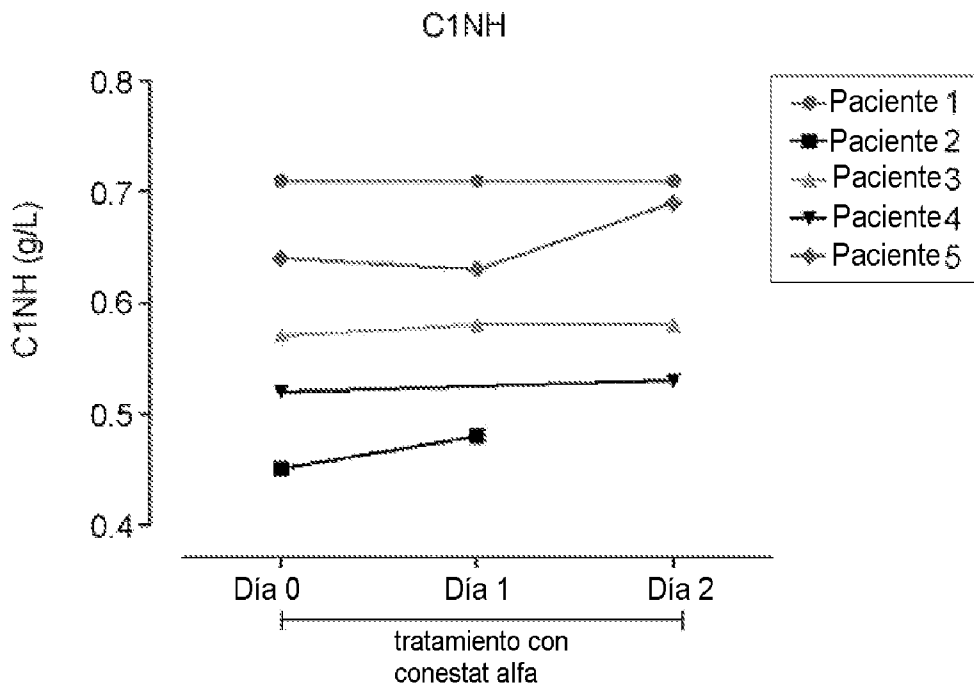


Fig. 7B

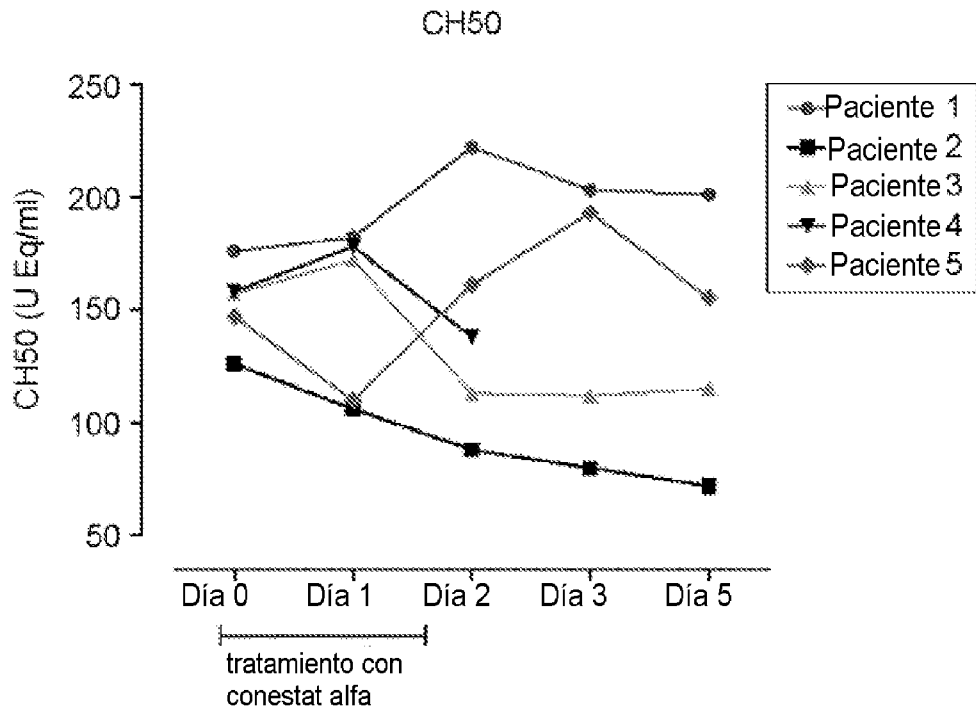


Fig. 7C

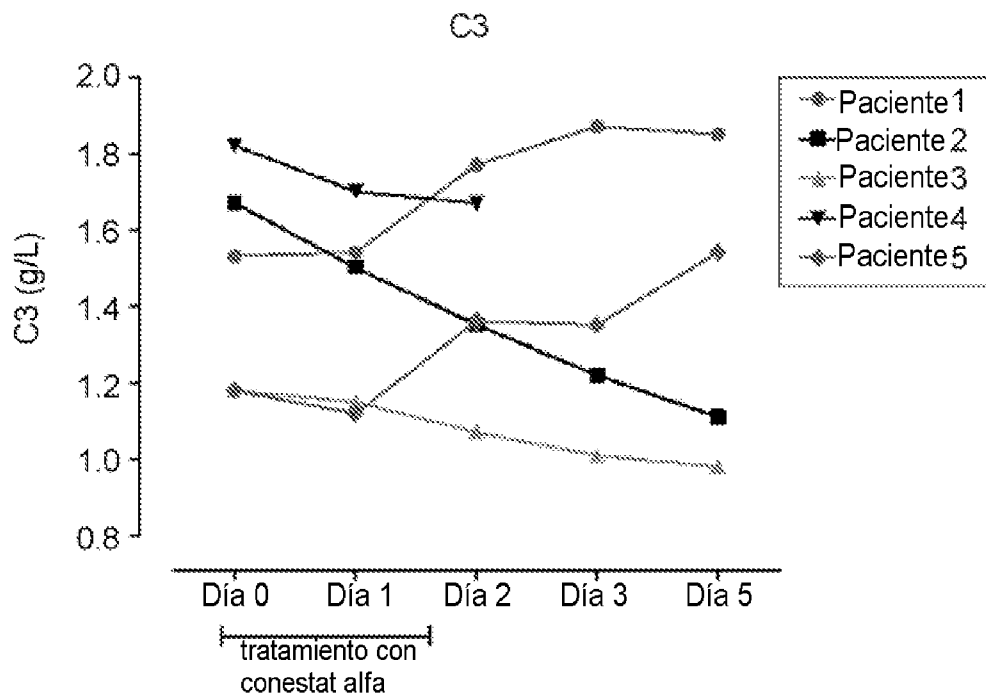


Fig. 7D

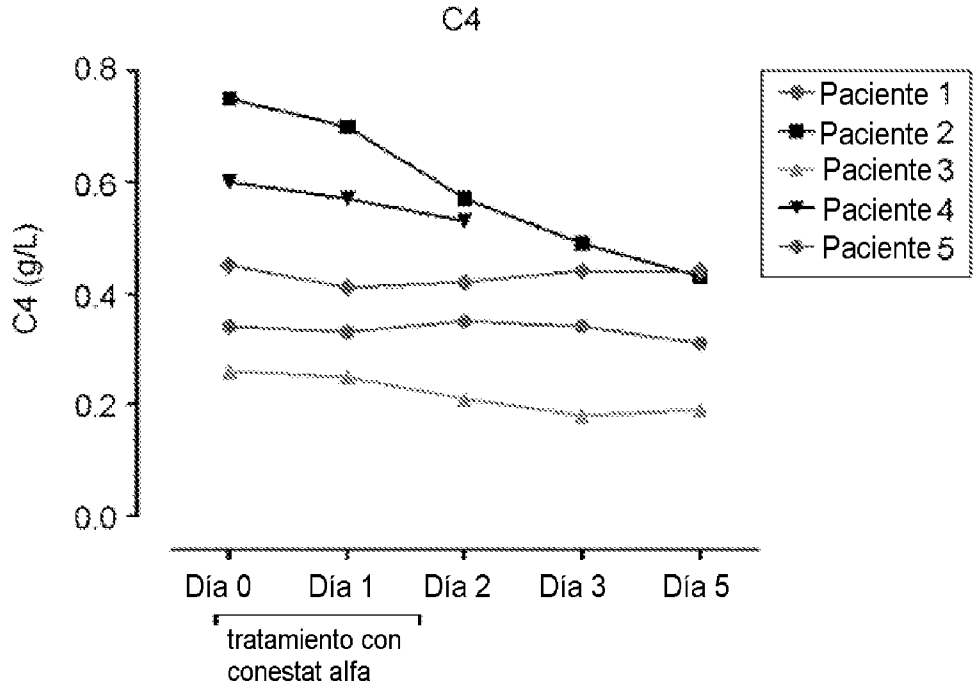


Fig. 8A

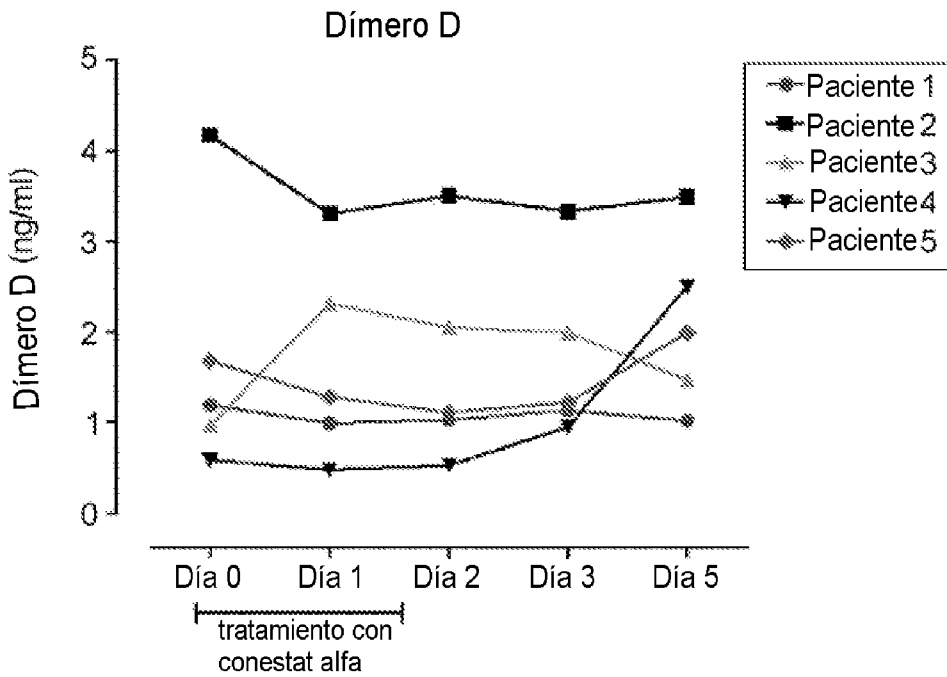


Fig. 8B

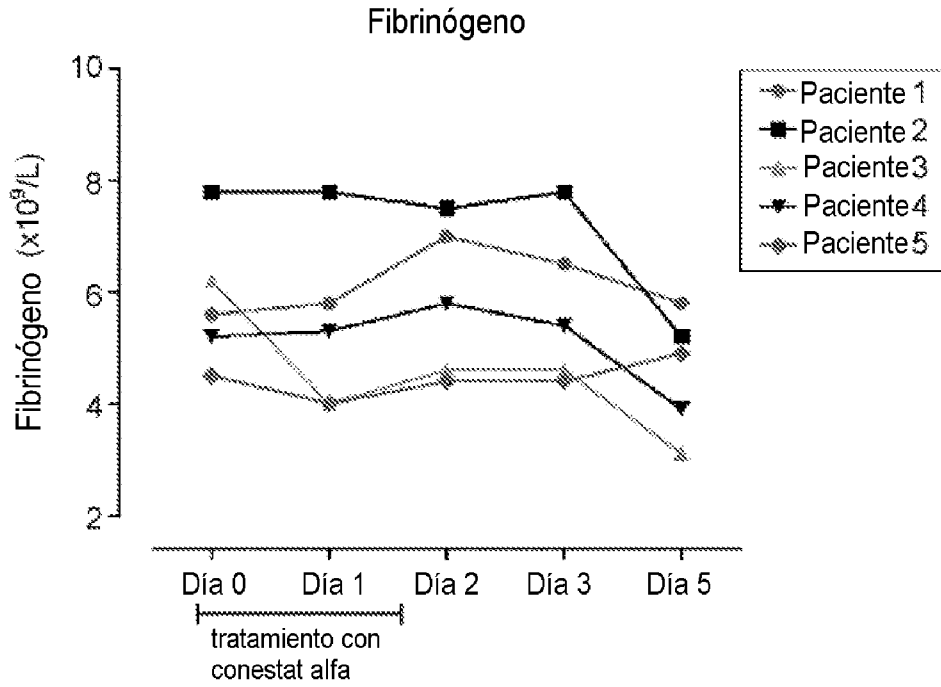


Fig. 8C

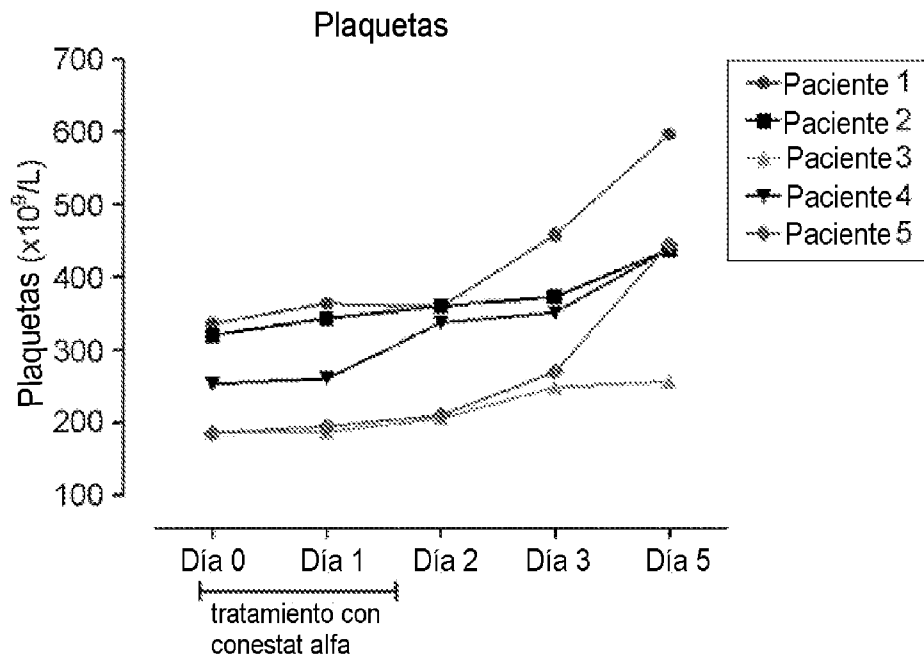


Fig. 8D

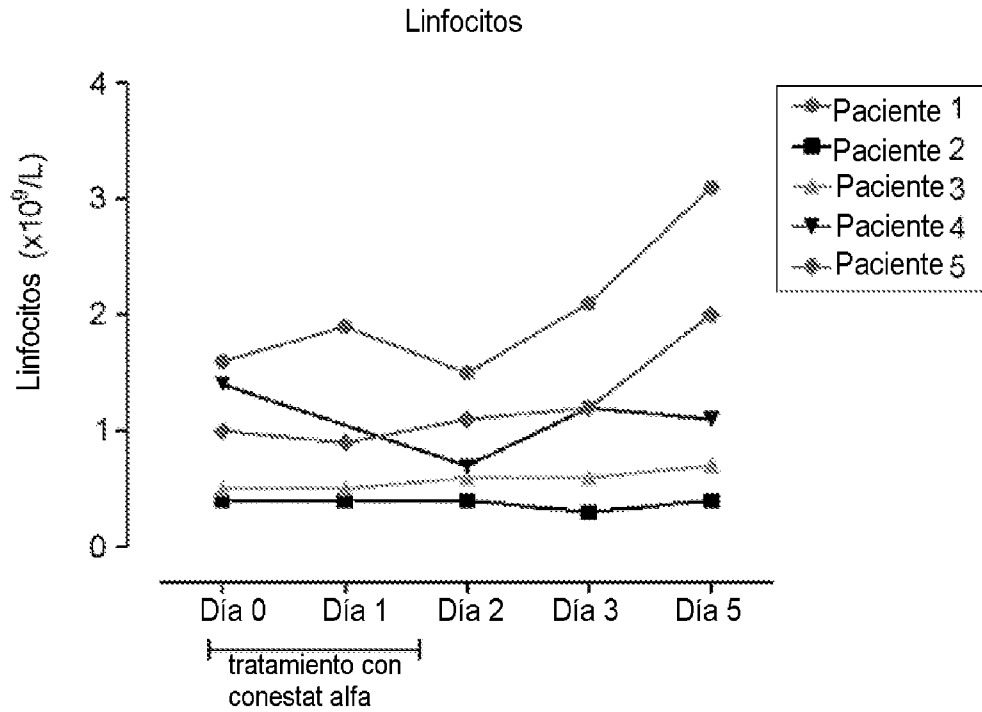


Fig. 9

