

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 384**

51 Int. Cl.:

A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/683 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2021** **PCT/KR2021/013317**
87 Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2022** **WO22108094**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2021** **E 21894866 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2024** **EP 4230209**

54 Título: **Composición farmacéutica, formulación farmacéutica combinada y kit de formulación combinada para la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica, que comprende cada uno, como ingrediente activo, un agente antiviral oral y una vacuna terapéutica que incluye un lipopéptido y un adyuvante poli(I:C)**

30 Prioridad:

18.11.2020 KR 20200154793

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2024

73 Titular/es:

CHA VACCINE RESEARCH INSTITUTE CO., LTD
(100.0%)
560 Dunchon-daeroJungwon-gu
Seongnam-si, Gyeonggi-do 13230, KR

72 Inventor/es:

YUM, JUNG SUN;
AHN, BYUNG CHEOL;
BAEK, SEUNG HEE y
JEONG, SOOKYUNG

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 991 384 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

Composición farmacéutica, formulación farmacéutica combinada y kit de formulación combinada para la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica, que comprende cada uno, como ingrediente activo, un agente antiviral oral y una vacuna terapéutica que incluye un lipopéptido y un adyuvante poli(I:C)

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, una formulación farmacéutica combinada y un kit de formulación combinada para la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica, que comprende cada uno un agente antiviral oral y una vacuna terapéutica que incluye un lipopéptido y un adyuvante poli(I:C) como ingredientes activos.

2. Descripción de la técnica relacionada

Actualmente, existen un total de 8 agentes antivirales orales y 1 inyección (peginterferón α) como se muestra en la Tabla 1 a continuación para el tratamiento de la hepatitis B crónica, y los agentes antivirales orales se dividen en fármacos con una alta barrera genética y fármacos sin ella, dependiendo de la incidencia de resistencia.

[Tabla 1]

Tipos de agentes terapéuticos para la hepatitis B crónica

Clasificación (características)	Agente antiviral oral		Inyección
	Alta barrera genética a la incidencia de resistencia (preferible)	Baja barrera genética a la incidencia de resistencia (no preferida)	Inmunomodulador
Nombre (componente)	1. Entecavir Fumarato de Tenofoviridisoproxil (TDF) Fumarato de Tenofoviralfenamida (TAF) Maleato de Besifovirdipivoxil (Besifovir)	1. Lamivudina 2. Telbivudina 3. Clevudina Adefovirdipivoxil (Adefovir)	1. Interferón alfa pegilado 2a

Los agentes antivirales orales son análogos de nucleótidos que actúan sobre el proceso de conversión del ARN pregenómico del virus de la hepatitis B en ADN e interfieren con la producción normal de ADN, inhibiendo así la proliferación del virus de la hepatitis B.

Se sabe que el peginterferón α , una inyección, tiene funciones en la destrucción del ADNccc y el mARN viral, inhibiendo la replicación del ADN viral y regulando la respuesta inmune a los hepatocitos infectados por el virus. Sin embargo, la inyección tiene una desventaja en que la tasa de respuesta para el efecto terapéutico es baja y que no se puede utilizar para personas con función hepática reducida debido al riesgo de insuficiencia hepática. Además, el uso de peginterferón α debe considerarse con cuidado, ya que puede causar efectos secundarios graves como depresión. Se ha sugerido que la terapia combinada con peginterferón α y un agente antiviral oral es un método más eficaz para la pérdida de HBsAg, pero el efecto no fue claro en el genotipo C, que representa la mayoría de los pacientes coreanos. Por lo tanto, las guías nacionales e internacionales para el tratamiento de la hepatitis B crónica recomiendan agentes antivirales orales con una alta barrera genética a la resistencia como tratamiento de primera línea, considerando las ventajas y desventajas de cada tratamiento.

Aunque los agentes antivirales orales pueden inhibir eficazmente la proliferación del virus de la hepatitis B, se sabe que la pérdida de HBsAg, que es un índice de curación funcional, rara vez ocurre en pacientes con hepatitis B crónica porque no son agentes terapéuticos que eliminan por completo el ADNccc en el núcleo.

Al confirmar los resultados de los principales ensayos clínicos de agentes antivirales orales, en el caso de los pacientes HBeAg-negativos, no hubo pérdida de HBsAg después de 1 año de tratamiento, como se muestra

en la Tabla 2 a continuación (Referencia no de patente 1, EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection).

[Tabla 2]

Resultados de la evaluación de la eficacia de los agentes antivirales orales en pacientes con HBeAg(-)

	Análogos de nucleósidos			Análogos de nucleósidos		
	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Dosis	100mg	600mg	0.5mg	10mg	245mg	25mg
ADN de HBV <60~80 IU/ml	72~73%	88%	90%	51~63%	93%	94%
ALT Normalización	71~79%	74%	78%	72~77%	76%	83%
Pérdida HBs Ag	0%	0%	0%	0%	0%	0%

5

En el caso de los pacientes HBeAg-positivos, la tasa de pérdida de HBsAg después de 1 año de tratamiento fue de solo un 3% (TDF) como máximo, como se muestra en la Tabla 3 a continuación.

[Tabla 3]

Resultados de la evaluación de la eficacia del agente antiviral oral en pacientes con HBeAg(+)

	Análogos de nucleósidos			Análogos de nucleósidos		
	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Dosis	100mg	600mg	0.5mg	10mg	245mg	25mg
seroconversión Anti-Hbe	16~18%	22%	21%	12~18%	21%	10%
ADN de HBV <60~80 IU/ml	36~44%	60%	67%	13~21%	76%	64%
ALT normalización	41~72%	77%	68%	48~54%	68%	72%
Pérdida HBs Ag	0~1%	0.5%	2%	0%	3%	1%

10

La pérdida y seroconversión de HBeAg y la pérdida (o reducción) y tasa de seroconversión de HBsAg, que son los elementos de evaluación de la eficacia de los agentes antivirales orales conocidos hasta la fecha, son los siguientes. Se puede ver que es difícil lograr la pérdida de HBsAg con agentes antivirales orales a través de los siguientes contenidos.

15 (1) Resultados del ensayo clínico en fase 3 de tenofovirafenamida (TAF)

Se han anunciado los resultados del segundo año del ensayo clínico en fase 3 de TAF (familia de nucleótidos), el agente terapéutico aprobado más recientemente para la hepatitis B crónica (Referencia no de patente 2, Tenofovirafenamida frente a fumarato de tenofoviridisoproxilo para el tratamiento de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B HBeAg-negativa: un ensayo aleatorizado, doble ciego, en fase 3' de no inferioridad (Lancet GastroenterolHepatol 2016; 1: 196-206);

20

Referencia no de patente 3, Tenofoviralfenamida frente a fumarato de tenofoviridisoproxil para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B HBeAg-positiva: un ensayo aleatorizado, doble ciego, en fase 3' de no inferioridad (Lancet GastroenterolHepatol 2016; 1: 185-95);

- 5 Referencia no de patente 4' 96 semanas de tratamiento con tenofoviralfenamida frente a fumarato de tenofoviridisoproxil para la infección por el virus de la hepatitis B (Journal of Hepatology, 2018)). Los criterios de selección para los ensayos clínicos en fase 3 de TAF incluyeron tanto a pacientes con experiencia en tratamiento antiviral como a pacientes que recibían tratamiento por primera vez.

1-1. Resumen de los resultados clave de eficacia

[Tabla 4]

10 Resultados del ensayo clínico en fase 3 de tenofoviralfenamida (TAF)

	Ensayo clínico de fase 3 (resultados al año)				Ensayo clínico de fase 3 (resultados a los 2 años)			
Línea base HBeAg	HBeAg(+)		HBeAg(-)		HBeAg(+)		HBeAg(-)	
Grupo	TDF (N=292)	TAF (N=581)	TDF (N=140)	TAF (N=285)	TDF (N=2 92)	TAF (N=581)	TDF (N=140)	TAF (N=285)
Pérdida HBeAg n/N (%)	34/285 (12%)	78/565 (14%)	NA	NA	51/285 (18%)	123/565 (22%)	NA	NA
seroconversión de HBeAg n/N (%)	23/285 (8%)	58/565 (10%)	NA	NA	35/285 (12%)	99/565 (18%)	NA	NA
Pérdida HBsAg n/N (%)	1/288 (1%)	4/576 (1%)	0	0	4/288 (1%)	7/576 (1%)	0	1/281 (<1%)
seroconversión de HBsAg n/N (%)	0	3/576 (1%)	0	0	0	6/576 (1%)	0	1/281 (<1%)
Reducción promedio de HBsAg log10IU/ml	Sin resultados				-0.64	-0.51	-0.10	-0.14

- 15 Como se muestra en la Tabla 4, la tasa de pérdida de HBeAg fue del 14% en el primer año y del 22% en el segundo año en el grupo TAF, y del 12% en el primer año y del 18% en el segundo año en el grupo TDF, que fueron inferiores a las del grupo TAF. Además, la tasa de pérdida de HBsAg fue muy baja, alrededor del 1% en ambos grupos, tanto en el año 1 como en el año 2.

(2) Resultados de los ensayos clínicos en fase 3 para Fumarato de Tenofoviridisoproxil (TDF) y resultados de eficacia de los estudios de seguimiento a largo plazo

- 20 En el caso de TDF (familia de nucleótidos), que tiene la mayor participación en el mercado de tratamiento de la hepatitis B crónica, incluso se han anunciado los resultados de seguimiento de 10 años de los ensayos clínicos en fase 3 (Referencia no de patente 5, TenofovirDisoproxil Fumarate versus AdefovirDipivoxil for Chronic Hepatitis B (N engl j med 359;23, 2008); Referencia no de patente 6, Three-Year Efficacy and Safety of TenofovirDisoproxil Fumarate Treatment for Chronic Hepatitis B (GASTROENTEROLOGY 2011;140:132-143); Referencia no de patente 7, Eficacia y seguridad durante siete años del tratamiento con fumarato de tenofoviridisoproxil para la infección crónica por el virus de la hepatitis B (Dig Dis Sci. 2015 mayo; 60(5):1457-64); Referencia no de patente 8, Eficacia y seguridad durante diez años del tratamiento con fumarato de
- 25

tenofoviridisoproxilo para la infección crónica por el virus de la hepatitis B (Liver International. 2019;00:1-8.)). Los principales criterios de selección para el ensayo clínico en fase 3 fueron pacientes con hepatitis B crónica que habían estado tomando medicamentos antivirales basados en nucleótidos durante menos de 12 semanas. En el grupo HBeAg-negativo, se permitió la inscripción de hasta 120 de los 382 pacientes que habían estado tomando Lamivudina o Emtricitabina (familia de nucleósidos) durante más de 12 semanas. Además, se clasificaron y procesaron los HBeAg positivos y HBeAg negativos, y se utilizó AdefovirDipivoxil (familia de nucleótidos) como grupo de control activo.

2-1. Resumen de los resultados clave de eficacia

[Tabla 5]

- 10 Resultados de los ensayos clínicos en fase 3 para fumarato de tenofoviridisoproxil (TDF) y resultados de eficacia de los estudios de seguimiento a largo plazo

	Ensayo clínico de fase 3 (resultados al año)		Resultados del seguimiento a 3 años (585 inscritos, 542 completados)		Resultados del seguimiento a 7 años (437 completados)		Resultados del seguimiento a 10 años (203 completados)	
Línea base HBeAg	HBeAg (+) (N=176)	HBeAg (-) (N=250)	HBeAg (+)	HBeAg (-)	HBeAg (+)	HBeAg (-)	HBeAg (+)	HBeAg (-)
Pérdida de HBeAg n/N (%)	Sin resultados	NA	34%	NA	84/154 (54,5%)	NA	12/23 (52,2%)	NA
seroconversion HBeAg n/N (%)	32/153 (21%)	NA	26%	NA	61/154 (39,6%)	NA	6/22 (27,3%)	NA
Pérdida de HBsAg n/N (%)	5/158 (3.2%) (no asiático)	0	8% (n=20) [kaplan- meier] (no asiático)	0	11. 8% (n=27) [kaplan- meier]	Quinto año: 1	4/81 (4,9%) (no asiático)	4/117 (3,4%) (no asiático)
Seroconversión HBsAg n/N (%)	2/158 (1,3%) (no asiático)	0	6% (n=15) [kaplan- meier] (no asiático)	0	9,7% (n=21) [kaplan- meier]	0	Sin resultados	

Como se muestra en la Tabla 5, para la tasa de pérdida de HBeAg, no se mencionó el resultado en el primer año, y la tasa fue del 34% en el tercer año, 54,5% en el séptimo año y 52,2% en el décimo año. La tasa de seroconversión de HBeAg fue del 21% (grupo TDF) en el primer año, 26% en el tercer año, 39,6% en el séptimo año y 27,3% en el décimo año, respectivamente. La tasa de pérdida de HbsAg en el grupo HBeAg-positivo fue del 3,2% en el primer año (grupo TDF), del 8% en el tercer año (análisis de Kaplan Meier), del 11,8% en el séptimo año (análisis de Kaplan-Meier) y del 4,9% en el décimo año. En el grupo HBeAg-negativo, solo un paciente tuvo pérdida de HBsAg hasta el quinto año, y la tasa de pérdida de HbsAg fue del 3,4% en el décimo año. Sobre todo, vale la pena señalar que la pérdida de HBsAg no apareció en los asiáticos (no se mencionó la raza en los resultados en el séptimo año, pero no hubo asiáticos con pérdida de HBsAg en los resultados en el décimo año). El análisis de Kaplan-Meier, que se utilizó para analizar la pérdida de HBsAg en el tercer y séptimo año, es un método utilizado para el análisis de supervivencia en ensayos clínicos de medicamentos contra el cáncer para estimar la probabilidad de supervivencia durante un período de tiempo utilizando los

resultados de muerte durante el período de observación. Durante el estudio de seguimiento a largo plazo, los pacientes con pérdida de HBsAg y seroconversión abandonaron o interrumpieron el tratamiento antiviral, lo que resultó en una pérdida de sujetos con pérdida de HBsAg en el momento de la evaluación de eficacia. Para corregir esto, se utilizó el análisis de Kaplan-Meier para los resultados del estudio de seguimiento en el tercer y séptimo año del ensayo TDF.

2-2. Resultados detallados de eficacia por año

a. Resultados del ensayo clínico en fase 3 (1 año):

Como resultado de la evaluación de eficacia en el primer año, el 21% de los pacientes del grupo HBeAg-positivo presentaron seroconversión de HBeAg, el 3,2% de los pacientes presentaron pérdida de HBsAg y el 1,3% de los pacientes presentaron seroconversión de HBsAg.

b. Resultados del seguimiento a los 3 años:

Entre los sujetos que completaron el ensayo clínico en fase 3, 585 pacientes participaron en el estudio de seguimiento a largo plazo y 542 pacientes completaron el estudio de seguimiento a los 3 años. Además, los pacientes asignados al grupo de control activo también participaron en el estudio reemplazando el agente antiviral por TDF. Como resultado de la evaluación de la eficacia del estudio de seguimiento a los 3 años, el 34% de los pacientes del grupo HBeAg-positivo mostraron pérdida de HBeAg.

Se produjo pérdida de HBsAg en 20 pacientes en un período de 3 años, todos ellos pertenecientes al grupo HBeAg positivo y no asiáticos. De ellos, 14 dejaron de tomar agentes antivirales.

c. Resultados del seguimiento de 7 años:

Se completó un seguimiento de siete años para un total de 437 pacientes. La tasa de pérdida de HBeAg fue del 54,5%, y 28 pacientes mostraron pérdida de HBsAg en un período de 7 años, y 25 de ellos dejaron de tomar agentes antivirales. Solo 1 de los 28 pacientes pertenecía al grupo HBeAg negativo.

d. Resultados del seguimiento de 10 años:

Se completó un seguimiento de diez años para un total de 203 pacientes. Los resultados del seroanálisis de HBeAg pudieron confirmarse solo en 23 pacientes y, como resultado, se encontró pérdida de HBeAg en el 52,2% de los pacientes. Además, también se observó pérdida de HBsAg en el 4,0% (8/198) de los pacientes.

2-3. Tendencia a la disminución de los niveles de HBsAg

Además, los resultados del ensayo clínico en fase 3 TDF confirmaron que no solo la pérdida de HBsAg, sino también la reducción de los niveles cuantitativos de HBsAg no es fácil. En el ensayo clínico en fase 3 TDF, los pacientes que comenzaron a recibir tratamiento con un agente antiviral oral por primera vez mostraron una ligera disminución de los niveles de HBsAg al comienzo del tratamiento, pero el grado y la velocidad de la disminución se ralentizaron después de 1 año de tomar el agente antiviral, y después de 2 años (96 semanas), no ha habido cambios significativos desde entonces (ver Figura 1). Este es un resultado que confirma que la administración a largo plazo de agentes antivirales orales no causa una reducción continua de HBsAg.

(3) Resultados de los ensayos clínicos en fase 3 de Entecavir y resultados de eficacia de los estudios de seguimiento a largo plazo

En el caso de TDF (familia de nucleótidos), que tiene la mayor participación en el mercado de tratamiento de la hepatitis B crónica, incluso se han anunciado los resultados de seguimiento de 10 años de los ensayos clínicos en fase 3.

Los resultados de los ensayos clínicos en fase 3 de Entecavir, que tenía la participación de mercado N.º 1 antes del desarrollo de TDF, se anunciaron hasta los resultados de seguimiento de 5 años (Referencia no de patente 9, Entecavir Therapy for up to 96 Weeks in Patients With HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B (GASTROENTEROLOGY 2007;133: 1437-1444); Referencia no de patente 10, Entecavir Treatment for up to 5 Years in Patients with Hepatitis Be Antigen-Positive Chronic Hepatitis B (HEPATOLOGY, Vol. 51, No. 2, 2010)). El ensayo clínico en fase 3 de Entecavir se realizó en pacientes que no tenían experiencia con el uso de agentes antivirales basados en nucleósidos. Al igual que los ensayos clínicos para otros medicamentos antivirales, los ensayos clínicos se llevaron a cabo dividiendo a los pacientes con HBeAg positivo y HBeAg negativo, pero en el caso del grupo HBeAg negativo, los resultados de la pérdida de HBeAg o de la pérdida de HBsAg rara vez se mencionaron en los artículos.

[Tabla 6]

Resultados del ensayo clínico en fase 3 de Entecavir y resultados de eficacia de los estudios de seguimiento a largo plazo

	Ensayo clínico de fase 3 (resultados a los 2 años)	Resultados de 5 años
Línea base HBeAg	HBeAg(+)	
Pérdida de HBeAg n/N (%)	Sin resultados	
seroconversión de HBeAg n/N (%)	110/354 (31%)	33/141 (23%)
Pérdida de HBsAg n/N (%)	18/354 (5%)	2/145 (1,4%)
seroconversión de HBsAg n/N (%)	6/354 (2%)	Sin resultados

Como se muestra en la Tabla 6, la tasa de seroconversión de HBeAg fue del 31% en el segundo año, y los sujetos seroconvertidos no participaron en el estudio de seguimiento a largo plazo de 5 años porque correspondían a la respuesta al tratamiento en el protocolo. La tasa de seroconversión de HBeAg en el seguimiento de 5 años fue del 23%. La tasa de pérdida de HBsAg fue del 5% en el segundo año y del 1,4% en el quinto año. En el caso de Entecavir, además del ensayo clínico en fase 3, se realizó un estudio de cohorte del mundo real de siete años en Hong Kong para chinos. Como resultado, la tasa de seroconversión de HBeAg durante 7 años analizada por análisis de Kaplan-meier fue del 82,1%. La pérdida de HBsAg se observó en solo 4 de 160 (2,5 %) pacientes (referencia no de patente 11, Seven-Year Treatment Outcome of Entecavir in a Real-World Cohort: Effects on Clinical Parameters, HBsAg and HBcrAg Levels (Clinical and Translational Gastroenterology, 2017)).

(4) Una revisión de los resultados de los ensayos clínicos para agentes antivirales orales: Limitaciones de la monoterapia

A través del resumen de los principales resultados de los ensayos clínicos para los tres medicamentos más comúnmente utilizados como tratamiento de primera línea de la hepatitis B crónica, se confirmó una vez más que la pérdida de HBsAg, que significa una cura funcional para la hepatitis B crónica, es difícil de ocurrir con agentes antivirales orales. Los pacientes con hepatitis B crónica, que son difíciles de curar, deben tomar agentes antivirales orales durante casi el resto de sus vidas para suprimir el virus. Si estos pacientes dejan de tomar agentes antivirales sin estar completamente curados, la proliferación del virus de la hepatitis B se activa nuevamente, por lo que el tratamiento no se puede detener a mitad de camino. Sin embargo, el uso a largo plazo de agentes antivirales provoca otros problemas, como el desarrollo de resistencia o la aparición de efectos secundarios como función renal anormal o enfermedad metabólica ósea, por lo que los pacientes con hepatitis B crónica se encuentran en dificultades en cualquier circunstancia. Por lo tanto, es necesario desarrollar un agente terapéutico eficaz que pueda conducir rápidamente a una cura completa de la hepatitis B crónica.

En consecuencia, los presentes inventores han realizado un esfuerzo altamente inventivo con el propósito de curar completamente la hepatitis B crónica, que actualmente es imposible de curar. Como resultado, los inventores completaron la presente invención al confirmar en ensayos clínicos que la coadministración de un agente antiviral oral y una vacuna terapéutica que comprende un lipopéptido y un adyuvante poli(I:C) resultó en un efecto de escalada significativo (es decir, un efecto sinérgico) en el índice de tratamiento de los pacientes con hepatitis B crónica que recibieron el tratamiento estándar de agentes antivirales, en comparación con los pacientes que recibieron el tratamiento estándar de agentes antivirales solos, lo que resultó en una cura.

SUMARIO DE LA INVENCION

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica que permita una cura completa debido a un efecto de escalada significativo (es decir, un efecto sinérgico) en el índice de tratamiento de la hepatitis B crónica, una formulación farmacéutica

combinada, un kit de formulación combinada y un método para generar una respuesta inmunitaria contra la hepatitis B crónica en un sujeto que comprende una etapa de administración de la misma al sujeto.

- 5 Para lograr el objetivo anterior, en un aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica combinada para la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica que comprende un agente antiviral para la hepatitis B; y una composición de vacuna terapéutica que incluye un antígeno, un lipopéptido y un adyuvante poli(I:C).

En otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica que comprende un agente antiviral para la hepatitis B; y una composición de vacuna terapéutica que incluye un antígeno, un lipopéptido y un adyuvante poli(I:C).

- 10 En otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona un método para generar una respuesta inmunitaria contra la hepatitis B crónica en un sujeto que comprende una etapa de administración de una formulación farmacéutica combinada para la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica que comprende un agente antiviral para la hepatitis B; y una composición de vacuna terapéutica que incluye un antígeno, un lipopéptido y un adyuvante poli(I:C) al sujeto.
- 15 En otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona un kit de formulación combinada para la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica que comprende un primer componente que contiene un agente antiviral para la hepatitis B; y un segundo componente que contiene una composición de vacuna que incluye un antígeno, un lipopéptido y un adyuvante poli(I:C).

EFFECTO VENTAJOSO

- 20 Cuando la composición farmacéutica, la formulación farmacéutica combinada y el kit de formulación combinada proporcionados en un aspecto de la presente invención se administran/utilizan en pacientes con hepatitis B, se produce una sinergia notable en términos de índice terapéutico para la hepatitis B crónica, en comparación con pacientes que se han sometido a una terapia estándar que incluye la administración de agentes antivirales convencionales, mostrando la posibilidad de curar completamente la enfermedad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1a es un gráfico que muestra los cambios en los niveles de HBsAg (resultados a 3 años) en los ensayos clínicos en fase 3 de TDF para pacientes HBsAg(-). TDF-TDF: grupo de prueba de TDF, tomando TDF en el estudio de seguimiento; ADV-TDF: grupo de prueba de ADF, tomando TDF en el estudio de seguimiento.

- 30 La figura 1b es un gráfico que muestra los cambios en los niveles de HBsAg (resultados a 3 años) en los ensayos clínicos en fase 3 de TDF para pacientes HBsAg(+). TDF-TDF: grupo de prueba de TDF, tomando TDF en el estudio de seguimiento; ADV-TDF: grupo de prueba de ADF, tomando TDF en el estudio de seguimiento.

La figura 2 es un diagrama que muestra la importancia de la activación de las células T en pacientes con hepatitis B crónica.

- 35 La figura 3 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de la eficacia 1/2a de CVI-HBV-002.

La figura 4 es un gráfico que muestra los resultados de la comparación de la tasa de pérdida de HBeAg en el ensayo clínico CVI-HBV-002 1/2a y el ensayo clínico en fase 3 TAF.

La figura 5 es un gráfico que confirma el mantenimiento de la activación de las células T después de la administración de CVI-HBV-002.

- 40 La figura 6 es un gráfico que muestra los resultados de la comparación de la tasa de pérdida de HBeAg en el estudio de seguimiento a largo plazo CVI-HBV-002 y el ensayo clínico en fase 3 TAF.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

A continuación, se describe en detalle la presente invención.

- 45 Las realizaciones de esta invención pueden modificarse de diversas formas, y el alcance de la presente invención no se limita a las realizaciones descritas a continuación. Los expertos en la materia que tengan un conocimiento medio en este campo comprenderán perfectamente que las realizaciones de la presente invención se proporcionan para explicar la presente invención con mayor precisión.

Además, la "inclusión" de un elemento en toda la memoria descriptiva no excluye otros elementos, sino que puede incluir otros elementos, a menos que se indique específicamente lo contrario.

- 50 En un aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica

combinada para la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica que comprende un agente antiviral para la hepatitis B; y una composición de vacuna que incluye un antígeno, un lipopéptido y un adyuvante poli(I:C).

En este momento, el agente antiviral para la hepatitis B puede ser un agente antiviral oral y, como un ejemplo específico del agente antiviral oral, se pueden utilizar Entecavir, Fumarato de tenofoviridisoproxil (TDF), Fumarato de tenofoviralfenamida (TAF), Maleato de besifovirdipivoxil, Lamivudina, Telbivudina, Clevudina, Adefovirdipivoxil y similares, solos o en combinación de dos o más, sin limitación.

A continuación, se describe la tendencia de desarrollo de un nuevo tratamiento para la hepatitis B crónica.

Dado que es difícil curar (cura funcional) la hepatitis B crónica con los agentes antivirales orales existentes, se está desarrollando activamente un nuevo tratamiento para la hepatitis B crónica. Recientemente, se han desarrollado agentes antivirales de acción directa con un nuevo mecanismo y los tipos representativos incluyen interferencias de ARN que inhiben la síntesis de proteínas uniéndose al ARNm viral y descomponiéndolo en pequeñas unidades, o inhibidores de la cápside que impiden la producción normal de una cápside que cubre los materiales genéticos. Por otra parte, se están desarrollando agentes inmunoterapéuticos de estrategias con estrategias para reducir el HBsAg activando las células inmunes debilitadas de los pacientes, y los tipos representativos incluyen citoquinas, ligandos de receptores tipo toll que activan la inmunidad innata y vacunas terapéuticas que controlan la inmunidad adaptativa mediante la administración de antígenos. Las tendencias de desarrollo y los tipos de agentes terapéuticos para la hepatitis B crónica se muestran en la Tabla 7 de la especificación de la presente invención.

En cuanto al estado actual de los ensayos clínicos de tratamientos para la hepatitis B crónica desarrollados recientemente, casi todos los ensayos clínicos se están llevando a cabo con un diseño que confirma el efecto del tratamiento de la administración combinada de fármacos de ensayo clínico mientras se continúa tomando agentes antivirales, que son tratamientos estándar. Esto es para proteger a los pacientes mediante la combinación del tratamiento estándar, y porque se confirmó que es difícil curar completamente la hepatitis B crónica con un solo tipo de tratamiento a través de ensayos clínicos de agentes antivirales orales o estudios de administración combinada de agentes antivirales orales e interferón. La fase de desarrollo del tratamiento de la hepatitis B crónica y si se administran o no agentes antivirales en combinación se resumen en la Tabla 7 a continuación.

[Tabla 7]

Fase de desarrollo del tratamiento de la hepatitis B crónica y administración o no de agentes antivirales en combinación

Compuesto	Patrocinador	Fase de desarrollo	Administración combinada de agentes antivirales (tipos)
Inhibidores de la entrada del VHB			
Myrcludex B	MyrPharmaceuticals	Fase I/II	0 (Tenofovir)
Inhibición de la expresión génica/ silenciamiento génico			
GSK3389404	GlaxoSmith Kline	Fase II	0 (análogos de nucleótidos)
JNJ-3989 (ARO-HBV)	Janssen	Fase I/II	0 (análogos de nucleótidos)
BRII-835	Brii Bioscience	Fase II	0 (análogos de nucleótidos)
Moduladores del ensamblaje de proteínas centrales (cápside) (CpAMs)			
ABI-H0731	Assembly Bioscience	Fase IIa	0 (Entecavir)
ABI-H2158	Assembly Bioscience	Fase II	0 (Entecavir)
RO7049389	Roche	Fase II	0 (análogos de nucleótidos)
JNJ-56136379	Janssen	Fase II	0 (Tenofovir)
ABI-H2158	Assembly Bioscience	Fase I	0 (Entecavir)

	GLS4JHS	Jilin University	Fase II	0 (Entecavir)
Inhibidores de la liberación de HBsAg				
	Polímeros de ácidos nucleicos (serie de compuestos REP)	Replicador	Fase II	0 (análogos de nucleótidos)
Direccionamiento en las respuestas inmunes intrínsecas e innatas de las células				
	RO7020531 Agonista de TLR 7	Roche	Fase I	0 (análogos de nucleótidos)
	GS-9620 Agonista de TLR 7	Gilead	Fase II	0 (TDF)
	GS-9688 Agonista de TLR 8	Gilead	Fase I	0 (análogos de nucleótidos)
	AIC649 Agonista de TLR 9	AiCuris	Fase I	Unknown
	Agonista de InarigivirsoproxilRIG-I	Spring Bank	Fase II	0 (TAF)
Direccionamiento a las respuestas inmunes adaptativas				
	CVI-HBV-002	Cha Vaccine Institute	Fase IIb	0 (Tenofovir)
	TG1050/TI01	Transgene/Talsy	Fase I	0 (TDF or Entecavir)
	BR11-179	Brii Bioscience	Fase Ib/IIa	0 (análogos de nucleótidos)
	VTP-300	Vaccitech	Fase Ib/IIa	0 (Entecavir, Tenofovir, Besifovir)
	HepTcell(FP-02.2)	Altimune	Fase I	0 (Entecavir o Tenofovir)
	JNJ-64300535	Janssen	Fase I	0 (análogos de nucleótidos)
	INO-1800	Inovio	Fase I	0 (análogos de nucleótidos)
Inhibidores del punto de control inmunitario				
	Nivolumab	Bristol-Myers Squibb	Fase I	0 (análogos de nucleótidos)
	HLX10	Henlix	Fase II	0 (análogos de nucleótidos)
	ASC22	Ascleptis Pharmaceuticals	Fase II	0 (análogos de nucleótidos)

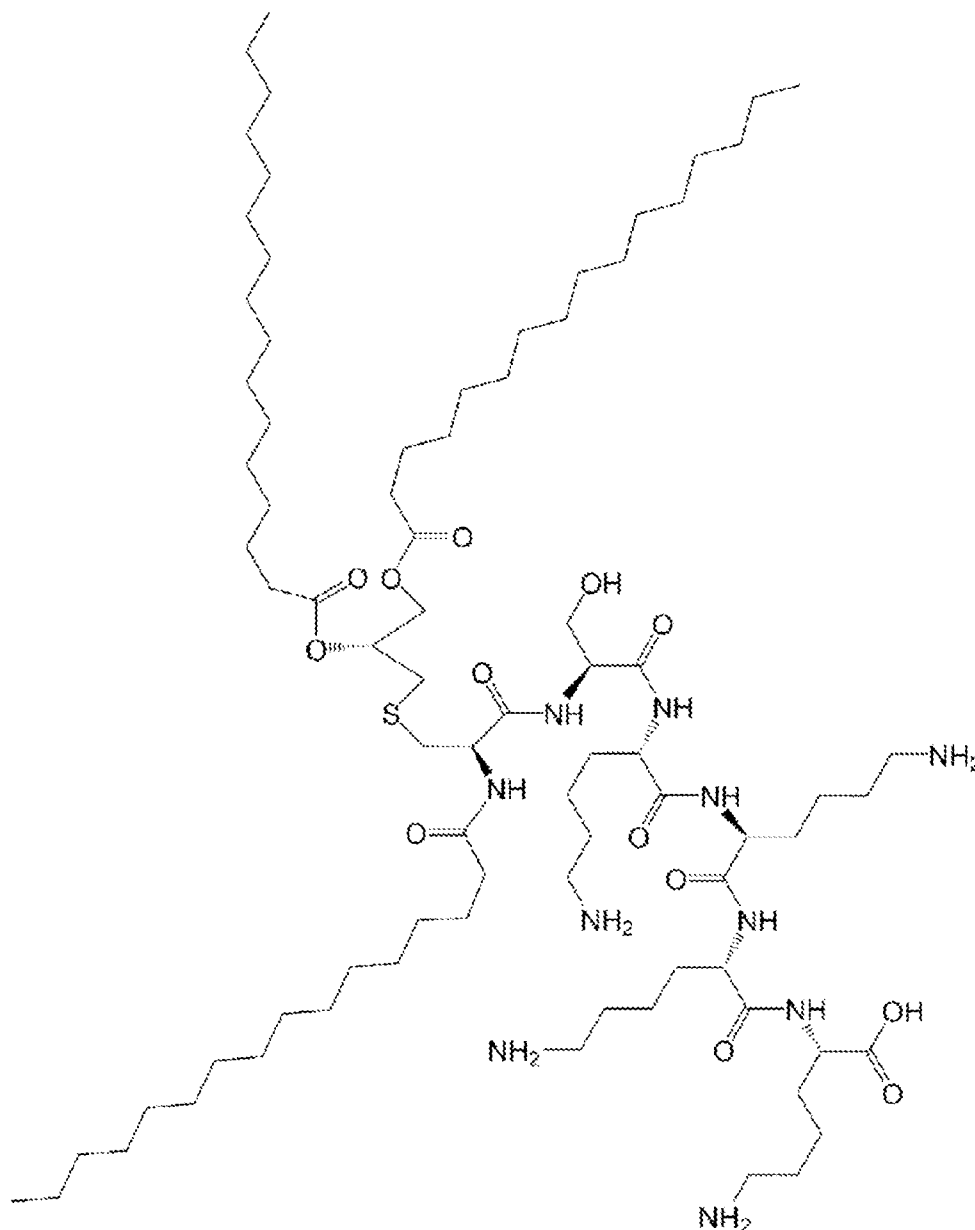
Por otra parte, dado que la formulación combinada es para la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica, el antígeno es preferiblemente el antígeno de superficie completo (L-HBsAg) del VHB (virus de la hepatitis B).

- 5 Además, el adyuvante es una sustancia o una combinación de sustancias que aumenta o induce una respuesta inmunitaria a un antígeno de vacuna en una dirección deseable con el fin de mejorar el efecto clínico de una vacuna cuando se utiliza junto con un antígeno de vacuna. La función principal de un adyuvante es mejorar y aumentar la eficacia clínica de una vacuna, como por ejemplo aumentar y regular una respuesta inmunitaria a un antígeno de vacuna o ampliar la duración del efecto protector actuando sobre la estimulación inmunitaria directa o indirecta y la administración de antígeno. Cuando una bacteria o un virus patógenos se infectan, el receptor de superficie (receptor de reconocimiento de patrones) de una célula inmunitaria reconoce el patrón molecular único, PAMP) y provoca un patrón innato (respuesta inmunitaria asociada a patógenos de un
- 10

microorganismo patógeno. Los receptores tipo Toll (TLR) son receptores de superficie representativos y se conocen alrededor de 13 tipos en humanos. Los ligandos TLR, que responden a los receptores tipo Toll, se están desarrollando como adyuvantes porque estimulan directamente las células inmunes para activar las respuestas inmunes innatas e inducir la inmunidad humoral y las respuestas inmunes celulares, la inmunidad adquirida contra los antígenos de las vacunas, para proteger al cuerpo humano de agentes infecciosos o contribuir a la recuperación de los tejidos.

El lipopéptido, un ejemplo específico del adyuvante, fue sintetizado por primera vez por J. Metzger et al como un análogo sintético de un lipopéptido derivado de bacterias y micoplasma (Metzger, J. *et al.*, 1991, Synthesis of novel immunologically active tripalmitoyl-S- glycerylcysteinyl lipopeptides as useful intermediates for immunogen preparations. *Int. J. Peptide Protein Res.* 37: 46-57). La estructura molecular del compuesto representado por la siguiente fórmula (1) es N palmitoil-S-[2,3-bis(palmitoiloxi)-(2RS)-propil]-[R]-cisteína-SKKKK (pam3Cys-SKKKK), y se han sintetizado diversos otros análogos.

[Fórmula (1)]



Según H. Schild et al., cuando Pam3Cys-Ser se combinó con un epítipo de célula T del virus de la gripe y se administró a ratones, se indujeron linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos del virus. En general, los lipopéptidos se conocen como ligandos para TLR2. El uso de dichos lipopéptidos no se limita a Pam3Cys-SKKKK, y un lipopéptido puede consistir en un ácido graso unido a una molécula de glicerol y varios aminoácidos. Ejemplos específicos de los mismos incluyen PHC-SKKKK, Ole2PamCys-SKKKK, Pam2Cys-SKKKK, PamCys(Pam)-SKKKK, Ole2Cys-SKKKK, Myr2Cys-SKKKK, PamDhc-SKKKK, PamCSKKKK, Dhc-SKKKK, y similares. El número de ácidos grasos en una molécula puede ser uno o más. El número de aminoácidos en un lipopéptido puede ser uno o más. Además, el ácido graso y el aminoácido pueden modificarse químicamente. Además, el lipopéptido puede ser una lipoproteína, ya sea como parte de una molécula o como una molécula completa, derivada de una bacteria gram-positiva o gram-negativa o de un micoplasma.

Además, el poli(I:C) se ha utilizado como un potente inductor del interferón tipo 1 en estudios *in vitro* e *in vivo*. Además, se sabe que el poli(I:C) forma de manera estable y madura células dendríticas, las células presentadoras de antígenos más potentes en los mamíferos (Rous, R. et al 2004. poly(I:C) used for human dendritic cell maturation preserves their ability to secondarily secrete bioactive IL-12, International Immunol. 16: 767-773). Según estos informes previos, el poli(I:C) es un potente inductor de IL-12, y la IL-12 es una citoquina importante que induce la respuesta inmunitaria celular y la formación de anticuerpos IgG2a o IgG2b al impulsar la respuesta inmunitaria para desarrollar Th1. Además, se sabe que el poli(I:C) tiene una fuerte actividad adyuvante contra antígenos peptídicos (Cui, Z. and F. Qui. 2005. Synthetic double stranded RNA poly I:C as a potent peptide vaccine adjuvant: Therapeutic activity against human cervical cancer in a rodent model. Cancer Immunol. Immunotherapy 16 : 1-13). El poli(I:C) puede tener una longitud en un rango de 50 a 5000 pb, preferiblemente de 50 a 2000 pb, y más preferiblemente de 100 a 500 pb, pero no siempre limitado a esto.

El lipopéptido y el poli(I:C) se pueden incluir en la composición de la vacuna en una relación en peso de 0,1 a 10:1, una relación en peso de 1,25 a 2:1, una relación en peso de 1,25 a 1,5:1 o una relación en peso de 1,25:1, pero no siempre limitada a esto. Sin embargo, la relación se puede ajustar a un nivel apropiado según la condición del paciente. Además, la composición de la vacuna puede ser una formulación de solución acuosa.

La composición de la vacuna puede incluir además al menos uno seleccionado del grupo que consiste en portadores, diluyentes y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la composición de la vacuna puede incluir un portador farmacéuticamente aceptable y se puede formular para uso humano o veterinario y administrarse a través de varias vías. La composición de la vacuna se puede administrar a través de las vías oral, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, subcutánea e intradérmica. Preferiblemente, se formula y se administra como una inyección. Las inyecciones se pueden preparar utilizando disolventes acuosos como solución salina fisiológica y solución de Ringer, aceites vegetales, ésteres de ácidos grasos superiores (por ejemplo, oleato de etilo, etc.) y disolventes no acuosos como alcoholes (por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, propilenglicol, glicerina, etc.) y pueden incluir vehículos farmacéuticos como estabilizadores (por ejemplo, ácido ascórbico, sulfito de sodio, piro-sulfato de sodio, BHA, tocoferol 1, EDTA, etc.) para evitar el deterioro, emulsionantes, tampones para el control del pH, conservantes para prevenir el desarrollo microbiano (por ejemplo, quimerosal, cloruro de benzalconio, fenol, cresol, alcohol bencílico, etc.) y conservantes (por ejemplo, nitrato fenilmercúrico, timerosal, cloruro de benzalconio, fenol, cresol, alcohol bencílico, etc.) para inhibir el crecimiento microbiano. La composición de la vacuna se puede administrar en una cantidad farmacéuticamente eficaz. En este momento, el término "cantidad farmacéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para exhibir un efecto de la vacuna pero una cantidad que no cause efectos secundarios o respuestas inmunes graves o excesivas. La concentración de dosificación exacta depende del antígeno que se va a administrar, y puede ser determinada fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con factores bien conocidos en el campo médico, tales como la edad, el peso, la salud, el sexo, la sensibilidad a los fármacos, la vía de administración y el método de administración del paciente. La composición de la presente invención se puede administrar una o varias veces. Además, el adyuvante se puede incluir además en la composición de la vacuna como otros adyuvantes conocidos distintos del lipopéptido y poli(I:C).

En otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica que comprende un agente antiviral para la hepatitis B; y una composición de vacuna que incluye un antígeno, un lipopéptido y un adyuvante poli(I:C).

En otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona un método para generar una respuesta inmunitaria contra la hepatitis B crónica en un sujeto que comprende una etapa de administración de una formulación farmacéutica combinada para la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica que comprende un agente antiviral para la hepatitis B; y una composición de vacuna que incluye un antígeno, un lipopéptido y un adyuvante poli(I:C) al sujeto.

Si la composición de vacuna se administra a un humano (paciente), se puede administrar en una cantidad eficaz para estimular una respuesta inmunitaria *in vivo*, por ejemplo, se puede administrar a humanos una o varias veces, y la dosis es de 1-250 µg, más preferiblemente de 10-100 µg, pero no siempre se limita a esto.

En otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona un kit de formulación combinada

para la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica que comprende un primer componente que contiene un agente antiviral para la hepatitis B; y un segundo componente que contiene una composición de vacuna que incluye un antígeno, un lipopéptido y un adyuvante poli(I:C).

- 5 En otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona un método para prevenir, mejorar o tratar la hepatitis B crónica que comprende una etapa de administración de un agente antiviral para la hepatitis B; y una composición de vacuna que incluye un antígeno, un lipopéptido y un adyuvante poli(I:C) a un sujeto.

En otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona un uso de [un agente antiviral para la hepatitis B; y una composición de vacuna que incluye un antígeno, un lipopéptido y un adyuvante poli(I:C)] para la preparación de un medicamento para prevenir, mejorar o tratar la hepatitis B crónica.

- 10 Cuando la composición farmacéutica, la formulación farmacéutica combinada y el kit de formulación combinada proporcionados en un aspecto de la presente invención se administran/usan en pacientes con hepatitis B, se produce una sinergia notable en términos de índice terapéutico para la hepatitis B crónica, en comparación con los pacientes que se han sometido a una terapia estándar que incluye la administración de agentes antivirales convencionales, que exhiben la posibilidad de curar completamente la enfermedad. Esto está respaldado
15 directamente por los ensayos clínicos de ejemplos y ejemplos experimentales que se describen a continuación.

En adelante, lo descrito en detalle presente por la invención a continuación serán ejemplos preparativos, ejemplos y ejemplos experimentales.

Sin embargo, los siguientes ejemplos preparativos, ejemplos y ejemplos experimentales son solo para ilustrar la presente invención, y el contenido de la presente invención no se limita a ellos.

20 **Preparación de una composición de vacuna que comprende antígeno, lipopéptido y adyuvante poli(I:C) (vacuna terapéutica CVI-HBV-002)**

- Recientemente, existe una creciente necesidad de desarrollar agentes inmunoterapéuticos que puedan causar una reducción del virus en el cuerpo resolviendo la tolerancia inmunológica reducida de los pacientes con hepatitis B crónica. La vacuna terapéutica CVI-HBV-002 está compuesta por L-HBsAg, un antígeno de tercera
25 generación con excelente inmunogenicidad, y L-pampo [Pam3Cys-SK KKK + poli(I:C)], un adyuvante potente. Cuando se administra en combinación con un agente antiviral, se puede esperar un efecto sinérgico de supresión de la proliferación del virus de la hepatitis B, resolución de la tolerancia inmunológica en los pacientes y activación de las células T. El objetivo final del desarrollo de CVI-HBV-002 es inducir inmunidad adaptativa contra el virus de la hepatitis B, lo que conduce a una cura rápida (véase la Figura 2). Más específicamente,
30 se añadieron 200 o 400 µg de poli(I:C) a 20 o 40 µg de antígeno de superficie total (L-HBsAg), se mezcló bien y luego se añadió 250 o 500 µg de Pam3Cys-SK KKK, un lipopéptido, a la mezcla para preparar la vacuna terapéutica CVI-HBV-002.

Administración combinada a pacientes con hepatitis B que se han sometido a una terapia estándar

- Se llevó a cabo un ensayo clínico en el que se coadministraron un agente antiviral oral y la vacuna terapéutica
35 CVI-HBV-002 preparada anteriormente a pacientes con hepatitis B crónica que se habían sometido a una terapia estándar que incluía la administración de agentes antivirales. En cada detalle específico experimental, como el ejemplo descrito a continuación, se describen el número de pacientes realmente reclutados, el sexo, la edad y el tipo y la dosis de agentes antivirales que se habían prescrito. Por otra parte, a menos que se indique lo contrario, a los pacientes con hepatitis B crónica se les administraron agentes antivirales mediante
40 administración oral una vez al día, y la vacuna terapéutica CVI-HBV-002 preparada anteriormente se administró mediante inyección intramuscular tres o seis veces cada cuatro semanas, o seis veces cada dos semanas junto con un agente antiviral oral desde el inicio de la administración combinada en los ejemplos experimentales descritos a continuación.

Resultados del ensayo clínico 1/2a

45 1-1. Resultados de eficacia del ensayo clínico 1/2a

La seguridad y tolerabilidad de la vacuna terapéutica CVI-HBV-002 para la hepatitis B se confirmó mediante un ensayo clínico en fase 1/2a en el que se coadministraron un agente antiviral oral y la vacuna terapéutica CVI-HBV-002 preparada anteriormente a pacientes con hepatitis B crónica que se habían sometido a una terapia
estándar que incluía la administración de agentes antivirales convencionales.

- 50 Se reclutó un total de 53 pacientes para el ensayo clínico 1/2a, de los cuales 51 pacientes, excluyendo 2 pacientes que abandonaron, se incluyeron en el análisis de evaluación de eficacia. Entre ellos, 35 eran hombres (68,6%) y 16 eran mujeres (31,4%), y su edad promedio fue de 46 años. El tiempo promedio de toma de agentes antivirales orales por parte de los sujetos fue de aproximadamente 70 meses. En cuanto a los tipos de agentes antivirales orales que estaban tomando, 21 pacientes tomaron TDF solo, 14 pacientes tomaron Entecavir solo
55 y 11 pacientes tomaron Adefovir y otros tipos de agentes antivirales orales (Entecavir, Lamivudina o

Telbivudina) juntos. Aparte de eso, había un paciente que tomaba TDF y Entecavir, un paciente que tomaba TDF y Telbivudina, un paciente que tomaba Lamivudina, un paciente que tomaba Telbivudina y un paciente que tomaba tres agentes antivirales orales (Clevudina, Adefovir y TDF) juntos. Se les administró por vía oral una vez al día a una dosis determinada de acuerdo con cada agente antiviral que estuvieran tomando (por ejemplo, Entecavir 0,5 mg, TDF 300 mg, Adefovir 10 mg).

La vacuna terapéutica contra la hepatitis B CVI-HBV-002 se administró con una dosis de antígeno de 20 µg o 40 µg 3 veces cada 4 semanas, 6 veces cada 4 semanas o 6 veces cada 2 semanas, según el grupo al que se asignaron los sujetos.

Los resultados se muestran en la Figura 3.

La Figura 3 es un diagrama que muestra los resultados del análisis de la eficacia 1/2a de CVI-HBV-002.

Como se muestra en la Figura 3, se confirmó que se indujo una respuesta inmunitaria de células T específicas del VHB en 41 de 48 pacientes (85,4%) después de la administración de la vacuna, lo que resultó en la superación de la tolerancia inmunitaria mediante la administración de la vacuna. Además, se obtuvo un resultado muy alentador en el que se indujo la pérdida sérica de HBeAg en 8 de 35 (23%) sujetos que mantuvieron el estado HBeAg-positivo incluso después de tomar medicamentos antivirales durante mucho tiempo, y 36 de 51 pacientes (70,6%) mostraron una disminución cuantitativa del HBsAg sérico. En la Figura 3, los resultados mencionados anteriormente están resaltados en rojo. A partir de estos resultados, se puede confirmar que las células T específicas del VHB se activaron mediante la administración de CVI-HBV-002, lo que afectó en gran medida la reducción cuantitativa del HBsAg y la pérdida de HBeAg.

1-2. Comparación de los resultados con el grupo de control del ensayo clínico de la vacuna terapéutica de Gilead (GS4774)

Para compensar la ausencia de un grupo de control que solo tomara agentes antivirales en el ensayo clínico 1/2a, se compararon los resultados del grupo de control del ensayo clínico en fase 2 de la vacuna terapéutica de Gilead (GS4774) (Estudio en fase II aleatorizado de GS-4774 como vacuna terapéutica en pacientes con hepatitis B crónica con supresión viral (Journal of Hepatology 2016 vol. 65 509-516)).

Los resultados se muestran en las Tablas 8 y 9 a continuación.

[Tabla 8]

Comparación de los resultados de los ensayos clínicos con productos de la competencia

Compañía	GILEAD		CHA
Ensayo clínico	Fase I (NCT0.779505)	Fase II (NCT01943799)	Fase I/II (NCT02693652)
Nombre	GS-4774	GS-4774	CVI-HBV-002
Sujeto	Sujetos sanos (n=60)	Pacientes con hepatitis B crónica (n=178) Usuarios de agentes antivirales (>1año)	Pacientes con hepatitis B crónica (n=53) Usuarios de agentes antivirales
Uso/dosificación	10 YU (n=20) 40 YU (n=20) 80 YU (n=20)	- agente antiviral solo (n=25) - agente antiviral + GS- 4774; 2, 10, 40 YU (n=50/dosis)	- agente antiviral + CVI-HBV-002 - dosificación de antígeno: 20 ug o 40 ug - Frecuencia de administración: 3 veces o 6 veces
Horario de administración	Inyecciones subcutáneas semanales o mensuales.	Inyecciones subcutáneas en las semanas 0, 4, 8, 12, 16 y 20 (6 veces)	Inyecciones intramusculares cada 2 o 4 semanas.
Punto final primario	Seguridad	Cambios en niveles de HBsAg (24 semanas)	Seguridad

Punto final secundario	Inmunogenicidad de GS-4774	· Pérdida de HBsAg y seroconversión · Pérdida de HBeAg & seroconversión · Sujetos con reducción de HBsAg 1log10	· Pérdida de HBeAg & seroconversión · Pérdida de HBsAg y seroconversión · Activación de células T HBV-específicas · Nivel de ADN HBV
Resultados	Sujetos con inducción de células T HBV-específicas confirmada por seguridad: 51 % (análisis ELISPOT)	No hubo una disminución significativa de los niveles séricos de HBsAg Sujetos con pérdida de HBsAg: reducción del 11 % de HBsAg en el grupo de dosis alta de 40 YU	Sujetos con pérdida de HBeAg confirmada por seguridad: 23 % Sujetos con pérdida de HBsAg: 70,6 % Sujetos con inducción de células T HBV-específicas: 85 % (análisis ELISPOT)

Como se muestra en la Tabla 8, el ensayo clínico en fase 2 de Gilead fracasó porque no mostró una diferencia significativa con el grupo de control en la tasa de cambio de HBsAg sugerida como criterio de valoración principal, y la tasa de pérdida de HBeAg en el grupo de administración de GS4774 fue solo del 11 %, lo que fue significativamente diferente de la tasa de pérdida de HBeAg del 23 % en el ensayo clínico CVI-HBV-002 1/2a.

[Tabla 9]

Comparación con los resultados del grupo de control del ensayo clínico en fase 2 de GS4774

		Ensayo clínico de fase 2 para GS4774 (grupo de control)	Ensayo clínico de 1/2a para CVI-HBV-002
Fármaco		agente antiviral oral (N=27)	CVI-HBV- 002(N=51)
Pérdida de HBeAg, n/N (%)		0	8/35 (23%)
seroconversión de HBeAg, n/N (%)		0	2/35 (5.7%)
Reducción promedio de HBsAg log10IU/ml	Punto de evaluación: Semana 12	n=21	n=17 (3 veces cada 4 semanas)
		-0.004 (-0.041 a 0.033)	-0.021 (-0.094 a 0.023)
	Punto de evaluación: Semana 24	n=21	n=15 (6 veces cada 4 semanas)
		-0.019 (-0.070 a 0.031)	-0.030 (-0.126 a 0.399)

Como se muestra en la Tabla 9, como resultado de la comparación con los resultados del ensayo clínico CVI-HBV-002 utilizando los resultados del grupo de control del ensayo clínico en fase 2 de GS4774, el grupo de control del ensayo clínico en fase 2 de GS4774 no mostró pérdida de HBeAg en la evaluación de 1 año, lo que fue una diferencia significativa con respecto a la tasa de pérdida de HBeAg del 23 % en el ensayo clínico CVI-HBV-002 1/2a. Además, en el caso de la reducción de HbsAg, se realizó una comparación utilizando los resultados 1/2a analizados en el mismo punto temporal de evaluación que el punto temporal de evaluación de eficacia del ensayo clínico GS4774. Como resultado, se confirmó que la cantidad de reducción de HBsAg fue mayor en el ensayo clínico 1/2a que en el grupo de control del ensayo clínico en fase 2 de GS4774.

A través de la comparación con los resultados del ensayo clínico GS4774, se confirmó que es difícil superar la tolerancia inmunológica en pacientes con hepatitis B crónica tomando únicamente agentes antivirales orales, y que la administración combinada de CVIHBV-002 es más eficaz en la pérdida de HBeAg o la reducción de HBeAg.

5 1-3. Comparación de los resultados del ensayo clínico en fase 3 de TAF (1 año)

En segundo lugar, se compararon los resultados del ensayo clínico en fase 3 (1 año) de TAF con los resultados del ensayo clínico 1/2a de CVI-HBV-002. En el ensayo clínico en fase 3 de TAF, se utilizó TDF como grupo de control activo, y los resultados detallados del ensayo clínico son los mismos que los resultados del ensayo clínico en fase 3 de Tenofovirafenamida (TAF) descrito anteriormente en la descripción de la técnica relacionada [Tabla 4]. Los resultados del ensayo clínico en fase 3 de TAF (incluidos los resultados de TDF de control activo) se utilizaron para comparar los resultados de eficacia 1/2a de CVI-HBV-002 porque los sujetos eran los más similares al ensayo clínico 1/2a de CVI-HBV-002 entre los ensayos clínicos de agentes antivirales orales, incluidos los pacientes con experiencia existente en el tratamiento con agentes antivirales en el ensayo clínico en fase 3 de TAF. En el ensayo clínico en fase 3 de TAF, la proporción de sujetos que habían recibido tratamiento antiviral fue de alrededor del 20% al 26%, aunque varió ligeramente según el grupo.

Los resultados se muestran en la Figura 4 y la Tabla 10.

La Figura 4 es un gráfico que muestra los resultados de la comparación de la tasa de pérdida de HBeAg en el ensayo clínico CVI-HBV-002 1/2a y el ensayo clínico en fase 3 de TAF.

[Tabla 10]

20 Comparación de los resultados del ensayo clínico en fase 1/2a de CVI-HBV-002 y en fase 3 de TAF (1 año)

Ensayo clínico	Ensayo clínico de 1/2a para CVI-HBV-002			Ensayo clínico de Fase 3 para TAF (grupo de control TDF)					
Principales sujetos de reclutamiento	Pacientes que toman agentes antivirales			Pacientes que reciben agentes antivirales por primera vez y pacientes en tratamiento					
Punto de evaluación de eficacia	Respuesta de HBsAg y células T: 4 semanas después de la última dosis (S12, 14, 24) HBeAg: 12 semanas después de la última dosis (S20, 22, 32)			1 año (semana 48)					
Fármaco	CVI-HBV-002			TDF			TAF		
Línea base de HBeAg	HBeAg (+) (N=35)	HBeAg (-) (N=16)	Total (N=51)	HBeAg (+) (N=292)	HBeAg (-) (N=140)	Total (N=432)	HBeAg (+) (N=581)	HBeAg (-) (N=285)	Total (N=866)
Pérdida de HBeAg n/N (%)	8/35 (23%)	NA	8/35 (23%)	34/285 (12%)	NA	34/285 (12%)	78/565 (14%)	NA	78/565 (14%)
Pérdida de HBsAg n/N (%)	0	0	0	1/288 (1%)	0	1/428 (<1%)	4/576 (1%)	0	4/8 61 (<1%)

Respuesta de células T específicas del VHB: células formadoras de manchas de IFNy en comparación con antes de la administración > 1	26/32 (81,2 %)	15/16 (93,8 %)	41/48 (85,4 %)	Sin resultados
---	----------------	----------------	----------------	----------------

- 5 Como se muestra en la Figura 4 y la Tabla 10, al comparar la eficacia, CVI-HBV-002 mostró la tasa de pérdida de HBeAg más alta del 23%, seguido de TAF del 14% y TDF del 12%. Teniendo en cuenta que los puntos de tiempo de evaluación de la eficacia del ensayo clínico en fase 1/2a fueron la semana 20, la semana 22 y la semana 32 significativamente antes del punto de tiempo de evaluación del ensayo clínico TAF (semana 48, 1 año) en comparación con el punto de tiempo de referencia dependiendo del grupo, los resultados anteriores fueron muy alentadores y mostraron un efecto sinérgico de la administración combinada de CVI-HBV-002. Además, ningún sujeto mostró pérdida de HBsAg en el grupo CVI-HBV-002, la tasa de pérdida de HBsAg fue inferior al 1% en el grupo TAF y solo 1 de 428 pacientes mostró pérdida de HBsAg en el grupo TDF. Mientras tanto, la respuesta de células T específicas del VHB no se incluyó en los elementos de evaluación en el ensayo clínico del agente antiviral oral, por lo que no se pudo comparar.

Resultados del estudio de seguimiento a largo plazo en fase 1/2a CVI-HBV-002

2-1. Resultados de eficacia del estudio de seguimiento a largo plazo del ensayo clínico 1/2a

- 15 Se realizó un estudio de seguimiento a largo plazo para confirmar la eficacia de la vacuna terapéutica contra la hepatitis B (CVI-HBV-002) en sujetos que participaron en el ensayo clínico en fase 1/2a, y un total de 24 pacientes participaron en este estudio.

Los resultados se muestran en la Tabla 11.

[Tabla 11]

Resumen de los resultados de la evaluación de eficacia del seguimiento a largo plazo

	Ítem de prueba	Antes de la administración de la vacuna	4 semanas después de la última administración de la vacuna	Seguimiento a largo plazo	Nota
S004	HBsAg	22.684	18.344	128	Alta tasa de reducción de HBsAg (99%)
	HBeAg	-	-	-	
	Anti-HBe	+	+	+	
S035	HBsAg	20.885	17.308	121	Alta tasa de reducción de HBsAg (99%)
	HBeAg	+	+	+	
	Anti-HBe	-	-	-	
S005	HBsAg	1.544	1.196	498	Tasa de pérdida de HBeAg reducción de HBsAg (68%)
	HBeAg	+	+	-	
	Anti-HBe	-	-	-	

S026	HBsAg	5,040	4,252	2,802	Tasa de pérdida de HBeAg reducción de HBsAg (45%)
	HBeAg	+	+	-	
	Anti-HBe				

Como se muestra en la Tabla 11, como resultado del análisis cuantitativo de HBsAg, se confirmó que el nivel de HBsAg se redujo adicionalmente en 15 pacientes, 5 de los cuales mostraron una tasa de reducción de HBsAg del 50% o más, y 2 pacientes mostraron una tasa de reducción de HBsAg del 99% o más. Como resultado del análisis de la pérdida sérica de HBeAg, dos pacientes adicionales mostraron una pérdida sérica de HBeAg en comparación con los resultados a las 12 semanas después de la última administración de CVI-HBV-002 en el ensayo clínico 1/2a.

A continuación, cuando se analizó la respuesta inmunitaria de células T específicas del VHB, 8 de los 14 sujetos (57,1%) mostraron la formación de más manchas de IFN- γ en comparación con la línea base del ensayo clínico 1/2a, lo que confirma que la activación de las células T se mantuvo de forma continua (véase la Figura 5). Entre ellos, 6 (42,9%) pacientes mostraron la formación de más del doble de manchas de IFN- γ que la línea base. A través de estos resultados, se confirmó que la activación inmunitaria por la vacuna terapéutica CVI-HBV-002 continuó durante mucho tiempo, y se confirmó nuevamente la posibilidad como tratamiento para la hepatitis B crónica.

2-2. Comparación de los resultados del seguimiento a largo plazo de CVI-HBV-002 y los resultados del ensayo clínico en fase 3 TAF (2 años) Los resultados de un estudio de seguimiento a largo plazo realizado aproximadamente 4 años después de que los sujetos se inscribieran en el ensayo clínico en fase 1/2a se compararon con los resultados de la evaluación de eficacia del segundo año del ensayo clínico en fase 3 TAF. Los resultados se muestran en la Figura 6 y la Tabla 12.

La Figura 6 es un gráfico que muestra los resultados de la comparación de la tasa de pérdida de HBeAg en el estudio de seguimiento a largo plazo CVI-HBV-002 y el ensayo clínico en fase 3 TAF.

[Tabla 12]

Comparación de los resultados del seguimiento a largo plazo de CVI-HBV-002 y los resultados del ensayo clínico en fase 3 TAF (2 años)

Ensayo clínico	Estudio de seguimiento a largo plazo del ensayo clínico de fase 1/2a			Ensayo clínico de fase 3 para TAF (grupo control TDF)					
Punto de evaluación de eficacia	Promedio de 4 años desde la línea base de la fase 1/2a			2 años (semana 96)					
Fármaco	CVI-HBV-002			TDF			TAF		
Línea base HBeAg	HBeAg (+) (N=20)	HBeAg (-) (N=4)	Total (N=24)	HBeAg (+) (N=292)	HBeAg (-) (N=140)	Total (N=432)	HBeAg (+) (N=581)	HBeAg (-) (N=285)	Total (N=866)
Pérdida de HBeAg n/N (%)	6/20 (30%)	NA	6/20 (30%)	51/285 (18%)	NA	51/285 (18%)	123/565 (22%)	NA	123/565 (22%)
Pérdida de HBsAg n/N (%)	0	0	0	4/288 (1%)	0	4/428 (<1%)	7/576 (1%)	1/281 (<1%)	8/861 (<1%)

Reducción promedio de HBsAg log ₁₀ IU/ml	- 0,20	- 0,60*	- 0,27*	- 0,64	- 0,10	Sin resultados	- 0,51	- 0,14	Sin resultados
Respuesta de células T HBV-específicas: células formadoras de manchas de IFN-γ en comparación con antes de la administración n > 1	5/10 (50%)	3/4 (75%)	8/14 (57,1%)	Sin resultados					

*Se excluyeron los sujetos con niveles muy elevados de ADN del VHB y HBsAg debido a un bajo cumplimiento de la medicación con agentes antivirales.

- 5 Como se muestra en la Figura 6 y la Tabla 12, como resultado de la comparación de los resultados del estudio de seguimiento a largo plazo realizado después de un promedio de 4 años después de que los sujetos se inscribieran en el ensayo clínico en fase 1/2a y el resultado de la evaluación de eficacia del segundo año del ensayo clínico en fase 3 de TAF, la tasa de pérdida de HBeAg después de la administración de CVI-HBV-002 fue aún la más alta.
- 10 Con respecto a la tasa de pérdida de HBeAg, la tasa de pérdida de HBeAg en el grupo CVI-HBV-002 fue del 30%, del 22% en el grupo TAF y del 18% en el grupo TDF.
- 15 Para compensar la ausencia de un grupo de control en el ensayo clínico 1/2a con CVI-HBV-002, se investigaron otros ensayos clínicos que pueden reemplazarse con un posible grupo de control y se comparó la eficacia. Como resultado, se confirmó que la administración combinada de CVI-HBV-002 fue más eficaz que la administración de un fármaco antiviral solo. En el ensayo clínico de la vacuna terapéutica de Gilead (GS4774), ningún paciente mostró pérdida de HBeAg en el grupo al que se administró un agente antiviral solo, y el grado de activación de las células T fue menor que el del grupo al que se administró GS4774, mientras que el 23% de los pacientes mostró pérdida de HBeAg y el 85,4% de los pacientes mostró activación de las células T después de la administración de CVI-HBV-002. Estos resultados confirman que CVI-HBV-002 supera la tolerancia inmunológica en pacientes con hepatitis B crónica.
- 20 Además, en comparación con los resultados de eficacia del ensayo clínico en fase 3 de TAF, que también incluyó a pacientes que tomaban agentes antivirales, la tasa de pérdida de HBeAg fue la más alta (23%), aunque el momento de evaluación de la eficacia fue anterior a la administración de CVI-HBV-002. A partir de los resultados, se confirmó que la administración combinada de CVI-HBV-002 tuvo un efecto terapéutico mayor en comparación con la administración de TAF (14%) o TDF (12%) solos. Cuando se compararon los resultados de la administración de 2 años de agentes antivirales orales y los resultados del seguimiento a largo plazo de CVI-HBV-002, la tasa de pérdida de HBeAg de CVI-HBV-002 fue la más alta, con un 30%. Por supuesto, el ensayo clínico 1/2a con CVI-HBV-002 se realizó inicialmente a pequeña escala, lo que dificultó confirmar la pérdida de HBsAg, pero dado que la pérdida de HBeAg está precedida por la pérdida de HBsAg, la mayor tasa de pérdida de HBeAg que los agentes antivirales orales es un resultado alentador. Estos resultados respaldan la posibilidad de una terapia combinada que permita una cura rápida mediante la administración de CVI-HBV-002 en combinación con un agente antiviral para dar un efecto sinérgico al efecto inhibitor del agente antiviral sobre la proliferación del virus de la hepatitis B.
- 30

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica combinada para su uso en la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica que comprende un agente antiviral para la hepatitis B; y una composición de vacuna que incluye un antígeno, un lipopéptido y un adyuvante poli(I:C), en la que el agente antiviral para la hepatitis B es un agente antiviral oral, en la que el agente antiviral oral es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en Entecavir, Fumarato de Tenofoviridisoproxil (TDF), Fumarato de Tenofoviralaftenamida (TAF), Maleato de Besifovirdipivoxil, Lamivudina, Telbivudina, Clevudina y Adefovirdipi voxil, en la que el antígeno es un antígeno de superficie completo (L-HBsAg) de HBV (Virus de la Hepatitis B), y en la que el lipopéptido es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en Pam3Cys-SKSKK, PHC-SKSKK, Ole2PamCys-SKSKK, Pam2Cys-SKSKK, PamCys(Pam)-SKSKK, Ole2Cys-SKSKK, Myr2Cys-SKSKK, PamDhc-SKSKK, PamCSKSKK y Dhc-SKSKK.
2. La formulación farmacéutica combinada para su uso en la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica según la reivindicación 1, en la que el lipopéptido y el poli(I:C) están incluidos en una relación en peso de 0,1 a 10:1.
3. La formulación farmacéutica combinada para su uso en la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica según la reivindicación 1, en la que la composición de la vacuna es una formulación en solución acuosa.
4. La formulación farmacéutica combinada para su uso en la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica según la reivindicación 1, en la que la composición de la vacuna incluye además al menos uno seleccionado del grupo que consiste en vehículos, diluyentes y adyuvantes farmacéuticamente aceptables.
5. La formulación farmacéutica combinada para su uso en la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica según la reivindicación 1, en la que la composición de vacuna se administra a través de cualquier vía de administración seleccionada del grupo que consiste en administración oral, transdérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea y nasal.
6. Un kit de formulación combinada para su uso en la prevención o el tratamiento de la hepatitis B crónica que comprende un primer componente que contiene un agente antiviral para la hepatitis B; y un segundo componente que contiene una composición de vacuna que incluye un antígeno, un lipopéptido y un adyuvante poli(I:C), en el que el agente antiviral para la hepatitis B es un agente antiviral oral, en el que el agente antiviral oral es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en Entecavir, Fumarato de Tenofoviridisoproxil (TDF), Fumarato de Tenofoviralaftenamida (TAF), Maleato de Besifovirdipivoxil, Lamivudina, Telbivudina, Clevudina y Adefovirdipivoxil, en el que el antígeno es un antígeno de superficie completo (L-HBsAg) de HBV (Virus de la Hepatitis B), y en el que el lipopéptido es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en Pam3Cys-SKSKK, PHC-SKSKK, Ole2PamCys-SKSKK, Pam2Cys-SKSKK, PamCys(Pam)-SKSKK, Ole2Cys-SKSKK, Myr2Cys-SKSKK, PamDhc-SKSKK, PamCSKSKK y Dhc-SKSKK.

FIG. 1A

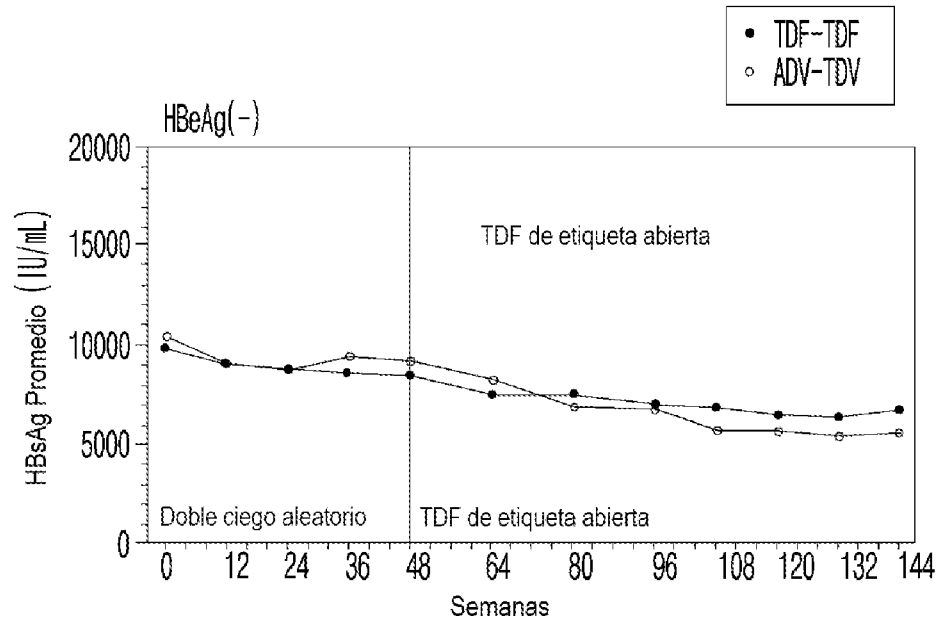


FIG. 1B

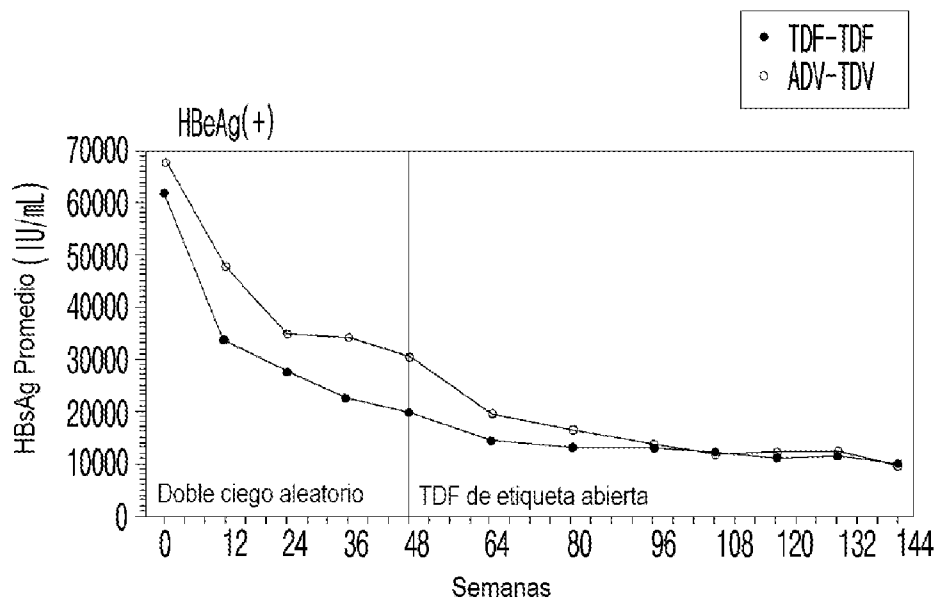


FIG. 2

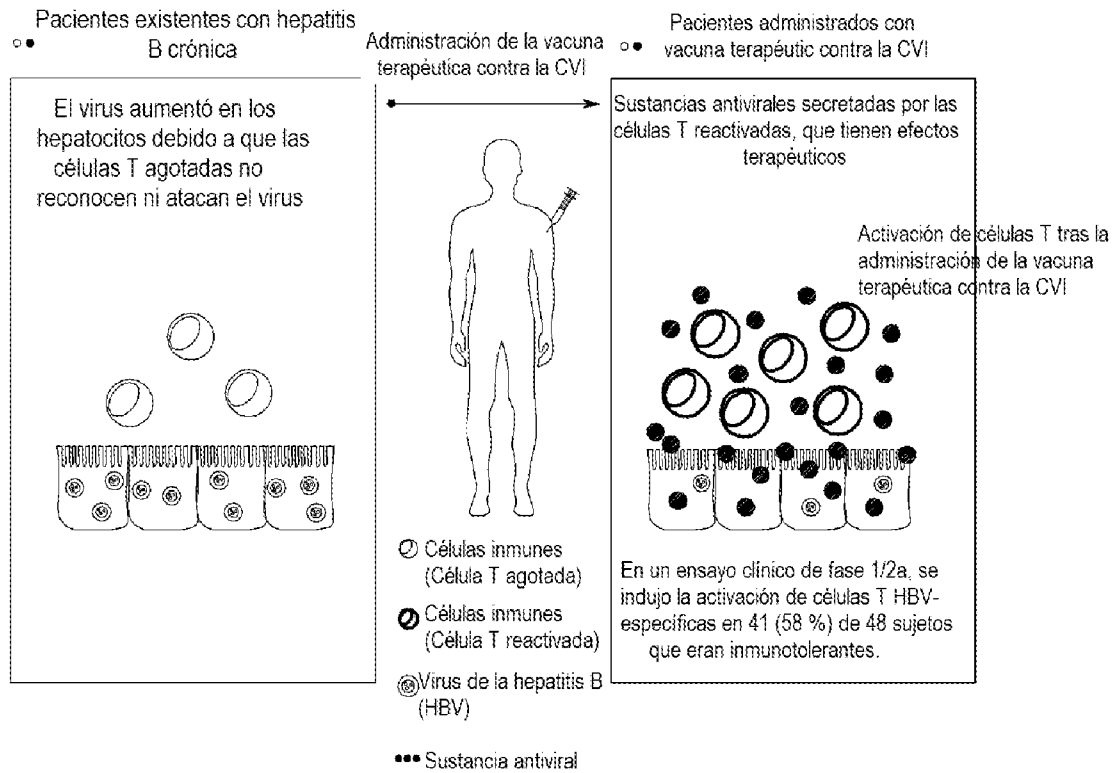


FIG. 3

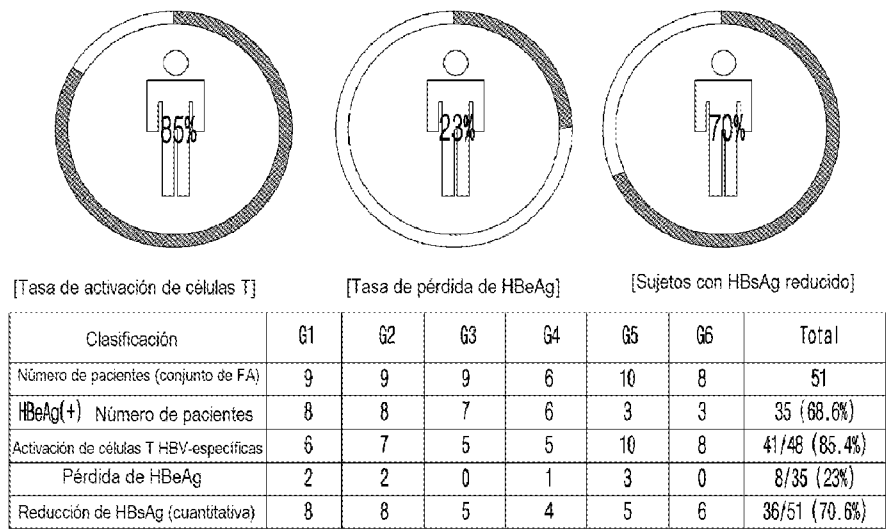


FIG. 4

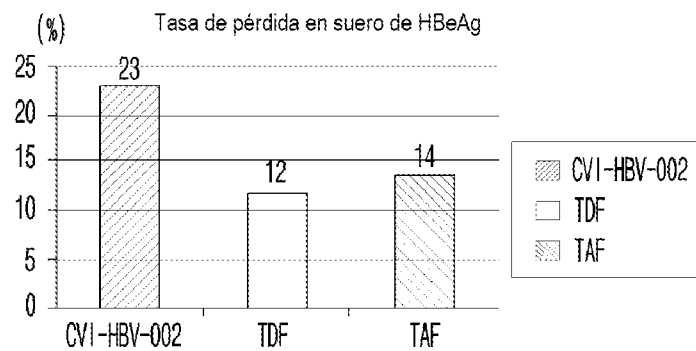


FIG. 5

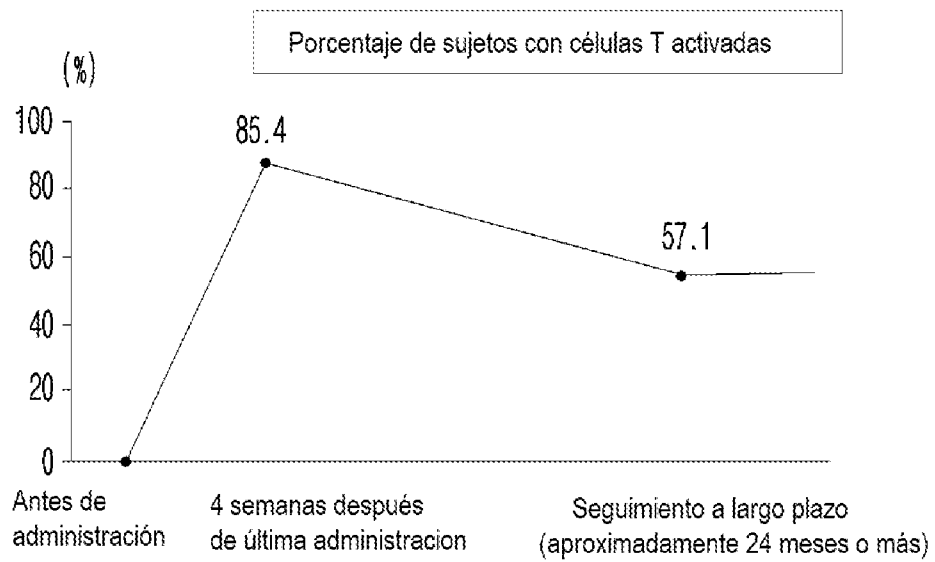


FIG. 6

