

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190594** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.06.16

(51) Int. Cl. **A61K 38/21** (2006.01)
A61K 47/60 (2017.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.08.23

**(54) ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ГЕПАТИТА ДЕЛЬТА ИНТЕРФЕРОНОМ
ЛЯМБДА**

(31) **62/721,763; 62/823,530; 62/831,548**

(72) Изобретатель:
**Чоонг Ингрид, Мартинс Эдуардо
Бруно (US)**

(32) **2018.08.23; 2019.03.25; 2019.04.09**

(33) **US**

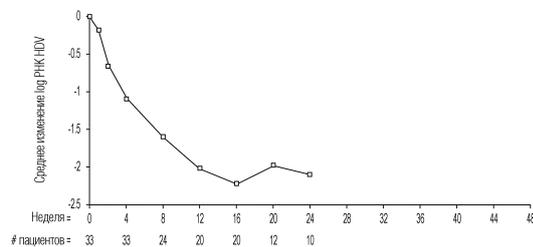
(86) **PCT/US2019/048038**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(87) **WO 2020/041778 2020.02.27**

(71) Заявитель:
**ЭЙГЕР БАЙОФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(57) Изобретение относится к способам лечения вирусной инфекции гепатита дельта (HDV) у субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления способ включает подкожное введение субъекту терапевтически эффективного количества пегилированного интерферона лямбда-1a в течение по меньшей мере 48 недель.



202190594

A1

A1

202190594

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-567290EA/025

ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ГЕПАТИТА ДЕЛЬТА ИНТЕРФЕРОНОМ ЛЯМБДА

Область техники, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее изобретение относится к способам лечения вирусного гепатита, являющегося результатом инфекции вирусом гепатита дельта (HDV), и таким образом, относится к области химии, медицинской химии, медицины, молекулярной биологии и фармакологии.

Перекрестная ссылка

[0002] По этой заявке испрашивается приоритет временных заявок № 62/831548 (поданной 9 апреля 2019 года), № 62/823530 (поданной 25 марта 2019 года) и № 62/721763 (поданной 23 августа 2018 года), каждая из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

Ссылка на перечень последовательностей, представленный в виде текстового файла через EFS-WEB

[0003] Официальная копия перечня последовательностей представлена в электронном виде через EFS-Web как ASCII отформатированный перечень последовательностей, с названием файла 097854-1152075-002410PC_SL.TXT, созданным 8 августа 2019 года и имеющим размер 1,97 MB, и подана одновременно с описанием изобретения. Перечень последовательностей, содержащийся в этом ASCII отформатированном документе, является частью описания изобретения и полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки.

Предпосылки к созданию изобретения

[0004] Вирус гепатита дельта (HDV) вызывает наиболее тяжелую форму хронического вирусного гепатита. HDV представляет собой коинфекцию с вирусом гепатита В (HBV). Хроническая коинфекция HDV и HBV усугубляет ранее существовавшие повреждения печени, связанные с HBV, и приводит к циррозу печени, печеночной декомпенсации и гепатоцеллюлярной карциноме. См. Negro, Cold Spring Harb Perspect Med, 2014, 4:a021550; Höner zu Siederdisen, Visc Med, 2016, 32:86-94; Lau, Hepatology, 1999, 30:546-549. Субъекты, коинфицированные HDV и HBV, с большей вероятностью умрут от осложнений, вызванных заболеванием печени, по сравнению с субъектами, инфицированными только HBV. См. Alavian et al., J Res Med Sci, 2012, 17:967-974.

[0005] Описана терапия интерфероном альфа для лечения HDV. В исследовании Hep-Net International Delta Intervention Trial 1 (HIDIT-1), опубликованном в 2011 году, было обнаружено, что 28% субъектов, получавших терапию пегинтерфероном альфа-2а, имели клиренс РНК HDV через 24 недели после окончания лечения. Wedemeyer et al., N Engl J Med, 2011, 364:322-331. Однако пятилетнее долгосрочное наблюдение за субъектами, получавшими лечение в исследовании HIDIT-1, показало, что у более чем

50% субъектов имел место поздний рецидив РНК HDV. Heidrich et al., *Hepatology*, 2014, 60:87-97.

[0006] В отличие от интерферона альфа, который опосредует свои эффекты, передавая сигналы через рецепторы интерферона альфа, которые широко экспрессируются многими различными типами клеток, интерферон лямбда передает сигналы через другой класс рецепторов (рецепторы интерферона лямбда), которые имеют ограниченный паттерн клеточной экспрессии. Интерферон лямбда также проявляет противовирусную активность, отличную от интерферона альфа, отчасти из-за различий в экспрессии рецепторов интерферона. В сравнительном исследовании пегилированного интерферона альфа и пегилированного интерферона лямбда для лечения HBV (Chan et al., *J. Hepatology*, 2016, 64:1011-1019) было обнаружено, что, хотя пегилированный интерферон лямбда вызывал более выраженное снижение виремии по сравнению с пегилированным интерфероном альфа в середине лечения (24 недели), к концу периода лечения не было разницы между лечением пегилированным интерфероном альфа и пегилированным интерфероном лямбда, а после лечения наблюдался больший вирусологический отскок в группе лечения пегилированным интерфероном лямбда. Коинфицированные HBV/HDV мыши, получавшие пегилированный интерферон альфа в течение четырех недель, демонстрировали снижение уровней РНК HDV на 2,2 log, тогда как у мышей, получавших пегилированный интерферон лямбда в течение четырех недель, наблюдалось снижение уровней РНК HDV на 1,5 log (Giersch et al., 2013).

[0007] На сегодняшний день эффективность длительной терапии пегилированным интерфероном лямбда для лечения HDV не описана. По-прежнему существует потребность в средствах для лечения инфекции HDV.

Сущность изобретения

[0008] В одном аспекте изобретение относится к способам лечения инфекции вирусом гепатита дельта (HDV) у субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления способ включает подкожное введение субъекту терапевтически эффективного количества пегилированного интерферона лямбда-1a в течение по меньшей мере 48 недель.

[0009] В некоторых вариантах осуществления пегилированный интерферон лямбда-1a вводят при дозе 180 микрограммов раз в неделю (QW). В некоторых вариантах осуществления пегилированный интерферон лямбда-1a вводят при дозе 120 микрограммов QW. В некоторых вариантах осуществления (i) вводят 160-180 микрограммов пегилированного интерферона лямбда-1a в неделю в течение первого периода лечения, а затем 150-70 микрограммов в неделю в течение второго периода лечения; или (ii) 180 микрограммов в неделю в течение первого периода лечения, а затем между 170-120 микрограммов в неделю в течение второго периода лечения, при этом дозы для каждого из (i) и (ii) можно разделить на несколько доз в неделю.

[0010] В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пегилированного интерферона лямбда-1a при дозе 180 микрограммов QW в течение

первого периода лечения, а затем при дозе 120 микрограммов QW в течение второго периода лечения. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пегилированного интерферона лямбда-1а при дозе 120 микрограммов QW в течение первого периода лечения, а затем при дозе 80 микрограммов QW в течение второго периода лечения. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения является более продолжительным, чем второй период лечения. В некоторых вариантах осуществления второй период лечения является более продолжительным, чем первый период лечения. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения и второй период лечения являются по времени одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 8 недель. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения имеет продолжительность 8-12 недель. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение пегилированного интерферона лямбда-1а при дозе 80 микрограммов QW в течение третьего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пегилированного интерферона лямбда-1а при дозе 180 микрограммов QW в течение первого периода лечения, а затем при дозе 120 микрограммов QW в течение второго периода лечения, с последующим введением дозы 60 микрограммов - 110 микрограммов QW в течение третьего периода лечения.

[0011] В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пегилированного интерферона лямбда-1а при первой дозе 180 микрограммов QW в течение первого периода лечения, при второй дозе 120 микрограммов QW в течение второго периода лечения и при третьей дозе 110-80 микрограммов QW в течение третьего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 8 недель. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения имеет продолжительность 8-12 недель, или 1-8 недель, или 2-12 недель.

[0012] В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению HDV вирусной нагрузки у субъекта по меньшей мере $2,0 \log$ РНК HDV МЕД./мл сыворотки. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к HDV вирусной нагрузке, которая ниже уровня обнаружения. В некоторых вариантах осуществления перед началом лечения субъект имеет уровень аланинаминотрансферазы (ALT) в сыворотке, который выше верхнего предела нормы (ULN), и курс лечения приводит к улучшению уровня ALT в сыворотке у субъекта до уровня в пределах ULN.

[0013] В некоторых вариантах осуществления перед лечением субъект имеет исходный уровень вирусной нагрузки до около 10^4 копий РНК HDV на мл сыворотки или плазмы.

[0014] В некоторых вариантах осуществления субъекты, имеющие низкую вирусную нагрузку, имеют более высокий процент BLQ ответа через 48 недель и через 24 недели после лечения.

[0015] В одном варианте осуществления в группе лечения, получавшей 80 мкг

Лямбда, частота ответов различалась между субъектами с высокой ($> 4 \log_5$) и низкой ($\leq 4 \log_5$) исходной вирусной нагрузкой. В одном варианте осуществления на неделе 48 38-43% с высокой и 33-40% субъектов с низкой исходной вирусной нагрузкой, соответственно, достигали BLQ уровней РНК HDV. В другом варианте осуществления на неделе 72 разница между этими двумя группами становилась более заметной, с 50-60% субъектов с низкой исходной вирусной нагрузкой, достигающими BLQ, против 25-29% субъектов с высокой исходной вирусной нагрузкой, соответствующих этой конечной точке.

[0016] В одном варианте осуществления на 48-й неделе 25-29% и 33-40% субъектов с высокой vs низкой исходными вирусными нагрузками, соответственно, достигали неопределяемых уровней РНК HDV. В одном варианте осуществления на неделе 72 различия между этими двумя группами находились в соответствии со значениями на неделе 48, с 33-40% субъектов с низкой исходной вирусной нагрузкой, достигающими BLQ, против 25-29% субъектов с высокой исходной вирусной нагрузкой, соответствующих этой конечной точке.

[0017] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту нуклеозидного или нуклеотидного аналога. В некоторых вариантах осуществления нуклеозидный или нуклеотидный аналог представляет собой ламувидин, адефовир, телбивудин, энтекавир или тенофовир.

[0018] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет компенсированное заболевание печени с циррозом или без цирроза. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет компенсированное заболевание печени с циррозом.

[0019] Другие аспекты и варианты осуществления раскрыты ниже.

Краткое описание чертежей

[0020] Фиг. 1. Интерферон лямбда демонстрирует быстрое снижение РНК HDV на неделе 24. Среднее изменение \log РНК HDV показано до недели 24.

[0021] Фиг. 2. Интерферон лямбда демонстрирует быстрое снижение РНК HDV на неделе 48. Среднее изменение \log РНК HDV показано до недели 48. Вставленная таблица показывает количество и процент субъектов, имеющих $\geq 2 \log_{10}$ снижение РНК HDV, и количество и процент субъектов, имеющих уровень РНК HDV ниже предела количественного определения на неделе 4, 8, 12, 24 и 48.

[0022] Фиг. 3. Интерферон лямбда при 180 мкг приводит к более высокой частоте ответа по сравнению с интерфероном лямбда при 120 мкг. График показывает среднее снижение РНК HDV до недели 48 для субъектов, получавших 180 мкг или 120 мкг интерферона лямбда. Вставленная таблица показывает среднее \log снижение РНК HDV, количество и процент субъектов, имеющих $\geq 2 \log_{10}$ снижение РНК HDV, и количество и процент субъектов, имеющих уровень РНК HDV ниже предела количественного определения, при дозах 120 мкг и 180 мкг.

[0023] Фиг. 4. Демонстрирует устойчивость вирусологического ответа.

[0024] Фиг. 5. Демонстрирует нормализацию ALT интерфероном лямбда.

[0025] Фиг. 6. Демонстрирует вместе с Таблицей 5, что ответ на Интерферон лямбда является устойчивым.

[0026] Фиг. 7. Демонстрирует снижение уровня HBsAg интерфероном лямбда.

[0027] Фиг. 8. Временная динамика РНК HDV у пациентов, отвечающих на лечение, на неделе 48 лечения.

[0028] Фиг. 9. Дополнительно демонстрирует устойчивость вирусологического ответа.

[0029] Фиг. 10. Демонстрирует комбинированную конечную точку нормализации ALT и $\geq 2 \log_{10}$ снижения или BLQ.

[0030] Фиг. 11. Сравнение Лямбда с ПЭГ INF альфа, демонстрирующее 0% устойчивый вирусологический ответ (SVR), достигаемый с ПЭГ INF альфа, и 36% устойчивый вирусологический ответ (DVR), достигаемый с Лямбда.

Подробное описание изобретения

I. Определения

[0031] Используемая в настоящей заявке терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения, поскольку объем настоящего изобретения будет ограничен только прилагаемой формулой изобретения. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится настоящее изобретение. В настоящем описании и в представленной ниже формуле изобретения будет сделана ссылка на ряд терминов, которые должны иметь следующие значения, если явно не предполагается иное. В некоторых случаях термины с общепринятыми значениями определены в настоящей заявке для ясности и/или для справки, и включение таких определений в настоящую заявку не следует истолковывать как существенное отличие по сравнению с определением термина, которое общеизвестно в данной области техники.

[0032] Хотя любые методы и материалы, подобные или эквивалентные описанным, могут использоваться при осуществлении на практике или испытании настоящего изобретения, в настоящей заявке описаны предпочтительные методы, устройства и материалы. Все цитируемые технические и патентные публикации полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки. Ничто в настоящей заявке не должно толковаться как признание того, что изобретение не имеет права датировать такое раскрытие задним числом на основании предшествующего изобретения.

[0033] Все числовые значения, например pH, температура, время, концентрация и молекулярная масса, включая диапазоны, являются приблизительными, которые варьируются (+) или (-) с шагом 0,1 или 1,0, в зависимости от ситуации. Следует понимать, хотя не всегда прямо указывается, что всем числовым обозначениям предшествует термин “около”.

[0034] Формы единственного числа включают множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на “соединение”

включает множество соединений.

[0035] Термин “введение” относится к введению соединения, композиции или средства по настоящему изобретению хозяину, такому как человек. В контексте настоящего раскрытия одним из предпочтительных способов введения средств является подкожное введение. Другие пути введения включают внутривенное введение и пероральное введение.

[0036] Термин “исходный уровень”, если не указано иное или не очевидно из контекста, относится к определению (например, вирусной нагрузки, состояния субъекта, уровня ALT), сделанному до курса терапии.

[0037] Термин “включающий” означает, что соединения, композиции и способы включают перечисленные элементы, но не исключают другие. “Состоящий по существу из”, при использовании для определения соединений, композиций и способов, должен означать исключение других элементов, которые могли бы существенно влиять на базовые и новые характеристики заявленного изобретения. Варианты осуществления, определенные каждым из этих переходных терминов, охватываются объемом настоящего изобретения.

[0038] Термины “курс лечения” и “курс терапии” используются взаимозаменяемо в настоящей заявке и относятся к медицинским вмешательствам, предпринимаемым после того, как у субъекта определено, например, что он инфицирован HDV и нуждается в медицинском вмешательстве. Медицинские вмешательства включают, без ограничения, введение лекарственных средств в течение периода времени, обычно для HDV-инфицированных субъектов, составляющего по меньшей мере один, но обычно несколько или много месяцев или даже лет.

[0039] Термин “вирусная нагрузка РНК HDV” или “вирусная нагрузка” образца сыворотки или плазмы человека относится к количеству РНК HDV в данном количестве образца сыворотки или плазмы человека. РНК HDV, как правило, определяют методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (qRT-PCR). В таких анализах величина сигнала, генерируемого во время анализа, пропорциональна количеству РНК HDV в образце. Сигнал из испытываемого образца сравнивают с сигналом из серии разведений установленного стандарта РНК Гепатита Дельта и рассчитывают количество копий генома. См., например, Kodani et al., 2013, *J. Virol. Methods*, 193(2), 531; Karatayli et al., 2014, *J. Clin. Virol*, 60(1), 11. Вирусная нагрузка РНК HDV может быть указана как количество копий РНК на мл сыворотки (или плазмы), или с использованием Международных Единиц (МЕд.) на мл сыворотки (или плазмы). См., Chudy et al., 2013, Collaborative Study to establish a World Health Organization International standard for hepatitis D virus RNA for nucleic acid amplification technique (NAT)-based assays.” WHO Expert Committee on Biological Standardization WHO/BS/2013.2227. Коммерчески доступный анализ доступен от ARUP Laboratories (Salt Lake City, UT). Предел детекции для ARUP анализа РНК HDV указан как 31 МЕд./мл. Analytik Jena AG (Germany) предлагает набор для количественного определения RoboGene® РНК HDV

Quantification Kit 2.0, который сертифицирован CE-IVD со ссылками на стандарты ВОЗ, для оценки ответа на противовирусное лечение. Предел детекции для RoboGene® анализа указан как 6 МЕд./мл. Ссылка на “вирусную нагрузку” без указания единиц (например, “вирусная нагрузка меньше чем 100”) относится к копиям РНК HDV на мл сыворотки, если не указано иное или не очевидно из контекста. Если не указано иное, ссылка на “ниже уровня детекции” означает ниже 8 МЕд./мл.

[0040] HDV уровни, как правило, представляют с использованием \log_{10} единиц. Уровни РНК HDV могут быть представлены в единицах “число копий РНК на мл” или в виде “Международных Единиц (МЕд.) на мл.” См., Chudy et al., 2013, Collaborative Study to establish a World Health Organization International standard for hepatitis D virus RNA for nucleic acid amplification technique (NAT)-based assays.” WHO Expert Committee on Biological Standardization WHO/BS/2013.2227. В настоящем описании используются обе единицы. В контексте настоящей заявки указание “копий РНК HDV на мл” (когда не определено иначе и не включая обсуждение, связанное с результатами клинических испытаний, например, как представлено в примерах) следует понимать, для целей письменного описания или основы, как относящееся к “числу копий РНК HDV/мл или HDV МЕд./мл.” Когда указано конкретное количество копий РНК HDV на мл, может применяться коэффициент 1,2, для целей письменного описания и подтверждения, для преобразования количества копий РНК HDV/мл в количество МЕд./мл. Например, “120 копий РНК HDV на мл” должно означать “120 копий/мл или 100 МЕд./мл”.

[0041] Изменение уровней РНК HDV может быть представлено как “log уменьшение” в соответствии с правилами, общепринятыми в вирусологии. Например, 1 \log_{10} уменьшение (т.е. $-1 \log_{10}$) вирусной нагрузки (например, от 7 \log_{10} до 6 \log_{10}) представляет собой 10-кратное уменьшение, а 2 \log_{10} уменьшение (т.е. $-2 \log_{10}$) вирусной нагрузки (например, от 7 \log_{10} до 5 \log_{10}) представляет собой 100-кратное уменьшение. Уменьшение от 4 \log_{10} копий РНК/мл до 3 \log_{10} копий РНК/мл эквивалентно уменьшению от 4 \log_{10} МЕд./мл до 3 \log_{10} МЕд./мл.

[0042] Термин “инфекция HDV” по отношению к человеку (хозяину) относится к тому факту, что хозяин страдает от HDV инфекции. Типично, HDV-инфицированный хозяин, являющийся человеком, будет иметь вирусную нагрузку РНК HDV по меньшей мере около 2 \log_{10} копий РНК HDV/мл сыворотки или плазмы хозяина, или 10^2 копий HDV-РНК/мл сыворотки или плазмы хозяина, часто по меньшей мере около 3 \log_{10} копий РНК HDV/мл сыворотки или плазмы хозяина, или 10^3 копий HDV-РНК/мл сыворотки или плазмы хозяина, и часто, особенно для субъектов не принимающих никакую терапию, по меньшей мере около 4 \log_{10} копий РНК HDV/мл сыворотки или плазмы хозяина, или 10^4 копий HDV-РНК/мл сыворотки или плазмы хозяина, например от около 4 \log_{10} копий РНК HDV/мл сыворотки или плазмы хозяина до 8 \log_{10} копий РНК HDV/мл сыворотки или плазмы хозяина, или 10^4 - 10^8 копий HDV-РНК/мл сыворотки или плазмы хозяина. В контексте настоящей заявки термин “хроническая HDV инфекция” по отношению к хозяину-человеку относится к HDV инфекции, которая присутствует в организме человека

в течение по меньшей мере 6-месяцев, как документально подтверждено положительным тестом на антитела к HDV (Ab) и/или определяемой РНК HDV методом qRT-PCR. Диагностика и патогенез HDV описаны, например, в Wedemeyer et al., Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol, 2010, 7:31-40.

[0043] Термин “нижний предел количественного определения” относится к наименьшей концентрации вещества аналита (например, вирусный титр), которую можно достоверно определить при помощи конкретного анализа в установленном доверительном интервале.

[0044] Термины “субъект”, “хозяин” или “субъект” используются взаимозаменяемо и относятся к человеку, инфицированному HDV, включая субъектов, ранее инфицированных HDV, у которых вирус устранен.

[0045] Термин “фармацевтическая композиция” охватывает композицию, подходящую для введения субъекту. Как правило, “фармацевтическая композиция” является стерильной и предпочтительно не содержит примесей, которые могут вызывать нежелательный ответ у субъекта (например, соединение(соединения) в фармацевтической композиции имеет фармацевтическую степень чистоты). Фармацевтические композиции могут быть разработаны для введения субъектам или субъектам, нуждающимся в этом, множеством различных путей введения, включая пероральный, внутривенный, буккальный, ректальный, парентеральный, интраперитонеальный, интрадермальный, интратрахеальный, внутримышечный, подкожный, ингаляционный и т.п.

[0046] “Устойчивое снижение” вирусной нагрузки HDV означает уменьшение вирусной нагрузки (например, уменьшение по меньшей мере $1,5 \log_{10}$ РНК HDV МЕд./мл сыворотки, по меньшей мере $2,0 \log_{10}$ копий РНК HDV/мл сыворотки или по меньшей мере $2,5 \log_{10}$ РНК HDV МЕд./мл сыворотки, или уменьшение РНК HDV до неопределяемых уровней) в течение периода времени (например, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 1 год или больше). Устойчивое уменьшение может представлять собой период времени, в течение которого курс лечения еще продолжается, или период времени после окончания курса лечения.

[0047] Термин “терапевтически эффективное количество” в контексте настоящей заявки относится к такому количеству варианта осуществления вводимого средства (например, соединения, ингибитора или лекарственного средства), которое будет лечить до некоторой степени заболевание, расстройство или состояние, например, облегчать один или несколько симптомов заболевания, т.е. инфекции, подлежащей лечению, и/или такое количество, которое будет предотвращать, до некоторой степени, один или несколько симптомов заболевания, т.е. инфекции, которая имеется, или имеется риск ее развития, у субъекта, подлежащего лечению.

[0048] Термины “лечение”, “осуществлять лечение” и “лечить” определяются как действие на заболевание, расстройство или состояние с использованием средства для уменьшения или улучшения фармакологических и/или физиологических эффектов заболевания, расстройства или состояния и/или его симптомов. “Лечение” в контексте

настоящей заявки охватывает любое лечение заболевания у человека и включает: (а) снижение риска возникновения заболевания у субъекта, у которого определена предрасположенность к заболеванию, но еще не диагностировано инфицирование заболеванием, (b) задержку развития заболевания и/или (с) облегчение заболевания, т.е. вызывая регрессию заболевания и/или облегчение одного или более симптомов заболевания. “Лечение” также означает доставку ингибирующего средства для обеспечения фармакологического эффекта даже при отсутствии заболевания или состояния. Например, “лечение” включает доставку средства, которое обеспечивает усиленные или желательные эффекты у субъекта (например, снижение вирусной нагрузки, уменьшение симптомов заболевания и т.д.).

[0049] Термины “неопределяемый” или “ниже предела обнаружения”, или “BLD”, используемые в отношении уровней РНК HDV, означают, что никакие копии РНК HDV не могут быть обнаружены при помощи применяемой методики определения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения анализ представляет собой количественную ПЦР в реальном времени.

[0050] Термин “стойкий вирусологический ответ”, или “DVR”, в контексте настоящей заявки относится к ответу после лечения у субъекта с РНК HDV ниже предела количественного определения (BLQ) в течение одной или нескольких недель после окончания лечения, или от 2 до 12 недель после окончания лечения, или от 12 до 24 недель после окончания лечения, или от 12 до 48 недель после окончания лечения.

II. Способы лечения

[0051] В одном аспекте настоящее раскрытие относится к способам лечения HDV инфекции путем введения HDV-инфицированному субъекту терапии интерфероном лямбда. В некоторых вариантах осуществления вводят пегилированную форму интерферона лямбда (например, пегилированный интерферон лямбда-1a). В некоторых вариантах осуществления субъектов, принимающих лечение интерфероном лямбда (например, лечение пегилированным интерфероном лямбда), также лечат противовирусным нуклеозидным или нуклеотидным аналогом (например, анти-HBV нуклеотидным или нуклеозидным аналогом). В некоторых вариантах осуществления субъектов, принимающих лечение интерфероном лямбда (например, лечение пегилированным интерфероном лямбда), также лечат лонафарнибом или лонафарнибом и ритонавиром, например, вводят на протяжении периода лечения интерфероном лямбда или на протяжении части периода лечения интерфероном лямбда. В некоторых вариантах осуществления субъектам, принимающим лечение интерфероном лямбда (например, лечение пегилированным интерфероном лямбда), не назначают лечение противовирусным нуклеозидным или нуклеотидным аналогом. В некоторых вариантах осуществления субъектам, принимающим лечение интерфероном лямбда (например, лечение пегилированным интерфероном лямбда), не назначают лечение лонафарнибом или ритонавиром.

Интерферон лямбда

[0052] Интерфероны представляют собой полипептиды, которые ингибируют вирусную репликацию и клеточную пролиферацию и модулируют иммунный ответ. На основании типа рецептора, через который они передают сигналы, человеческие интерфероны подразделяют на три основных типа (Типы I, II и III). Все IFN I типа связываются с специфическим рецепторным комплексом клеточной поверхности, известным как IFN-альфа рецептор (IFNAR), который состоит из IFNAR1 и IFNAR2 цепей. Интерфероны I типа, присутствующие в организме человека, представляют собой IFN-альфа, IFN-бета, IFN-эпсилон и IFN-омега. IFN II типа связываются с IFN-гамма рецептором (IFNGR), который состоит из IFNGR1 и IFNGR2 цепей. Интерферон II типа в организме человека представляет собой IFN-гамма. Группа интерферонов III типа состоит из трех IFN-лямбда молекул, называемых IFN-лямбда1, IFN-лямбда2 и IFN-лямбда3 (также называемых IL29, IL28A и IL28B, соответственно). Эти IFN передают сигналы через рецепторный комплекс, состоящий из IL10R2 (также называемый CRF2-4) и IFNLR1 (также называемый CRF2-12).

[0052] Термин "интерферон-лямбда" или "IFN- λ " в контексте настоящей заявки включает природный IFN- λ ; синтетический IFN- λ ; дериватизированный IFN- λ (например, пегилированный IFN- λ , гликозилированный IFN- λ , и т.п.); и аналоги природного или синтетического IFN- λ . В некоторых вариантах осуществления IFN- λ представляет собой производное IFN- λ , которое дериватизировано (например, химически модифицировано по сравнению с природным пептидом) для изменения некоторых свойств, таких как период полужизни в сыворотке. Таким образом, термин "IFN- λ " включает IFN- λ , дериватизированный полиэтиленгликолем ("пегилированный IFN- λ "), и т.п. Пегилированный IFN- λ (например, пегилированный IFN- λ -1a) и способы его получения обсуждаются, например, в Патентах США №№ 6927040, 7038032, 7135170, 7157559 и 8980245; и публикациях PCT №№ WO 2005/097165, WO 2007/012033, WO 2007/013944 и WO 2007/041713; которые все включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте. В некоторых вариантах осуществления IFN- λ представляет собой IFN- λ , раскрытый в заявке PCT/US2017/018466, которая включена в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления пегилированный IFN- λ -1a имеет структуру, описанную в патенте США № 7157559, который включен в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

[0054] В некоторых вариантах осуществления интерферон для применения в способе лечения, описанном в настоящей заявке, представляет собой пегилированный IFN- λ 1 (например, пегилированный IFN- λ -1a), пегилированный IFN- λ -2 или пегилированный IFN- λ -3. В некоторых вариантах осуществления интерферон представляет собой пегилированный IFN- λ 1 (например, пегилированный IFN- λ -1a).

[0055] В некоторых вариантах осуществления пегилированный IFN- λ 1 имеет аминокислотную последовательность, показанную ниже (линии показывают межцепочечные дисульфидные связи)[SEQ ID NO:1]:

```

1 MKPTTTGKGC HIGRFKSLSP QELASFKKAR DALEESLKLK NWSCSSPVFF
51 GNWDLRLIQV REREVALEAE LALTLEKVEA AAGPALEDVL DQPLHTLHFI
101 LSQLOACIQP QPTAGPRPRG RLHNLHRLQ EAPKESAGC LEASVTFNLF
151 RLLTRDLKYV ADGNLSLRTS THPEST

```

Популяция субъектов

[0056] В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению интерфероном лямбда, описанным в настоящей заявке, представляет собой субъекта, имеющего HDV инфекцию, острую HDV инфекцию или хроническую HDV инфекцию. В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению, имеет хроническую HDV инфекцию на протяжении по меньшей мере 6 месяцев, документально подтвержденную положительным тестом на антитела к HDV (Ab), и/или определяемый уровень РНК HDV согласно данным qRT-PCR. В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению терапевтическим способом, описанным в настоящей заявке, представляет собой субъекта, имеющего острую HDV инфекцию, которая впервые диагностирована, либо считается, что ее не было у субъекта в течение более чем шести месяцев. Диагноз и патогенез HDV описаны, например, в Wedemeyer et al., Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol, 2010, 7:31-40. Известно, что HDV существует в различных подтипах; способы, описанные в настоящей заявке, являются подходящими для лечения всех HDV субъектов, независимо от подтипа HDV. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой взрослого субъекта (18 лет или старше), и в других вариантах осуществления субъект представляет собой субъекта детского возраста.

[0057] В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению, имеет исходную вирусную нагрузку по меньшей мере 10^2 копий РНК HDV на мл сыворотки или плазмы, или по меньшей мере 10^2 МЕд./мл сыворотки или плазмы, например, по меньшей мере 10^3 копий РНК HDV на мл или по меньшей мере 10^3 МЕд./мл сыворотки или плазмы, по меньшей мере 10^4 копий РНК HDV на мл или по меньшей мере 10^4 МЕд./мл сыворотки или плазмы, по меньшей мере 10^5 копий РНК HDV на мл или по меньшей мере 10^5 МЕд./мл сыворотки или плазмы, по меньшей мере 10^6 копий РНК HDV на мл или по меньшей мере 10^6 МЕд./мл сыворотки или плазмы, по меньшей мере 10^7 копий РНК HDV на мл или по меньшей мере 10^7 МЕд./мл сыворотки или плазмы, или по меньшей мере 10^8 копий РНК HDV на мл или по меньшей мере 10^8 МЕд./мл сыворотки или плазмы. В некоторых вариантах осуществления HDV вирусную нагрузку измеряют с использованием образцов сыворотки, полученных от субъекта. В некоторых вариантах осуществления HDV вирусную нагрузку измеряют с использованием образцов плазмы, полученных от субъекта. В некоторых вариантах осуществления вирусную нагрузку

измеряют методом количественной RT-PCR. qRT-PCR анализы для количественного определения РНК HDV в сыворотке или плазме известны в данной области техники, например, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению, имеет исходную вирусную нагрузку до около 10^4 копий РНК HDV на мл сыворотки или плазмы, или до около 10^4 МЕд./мл сыворотки или плазмы. В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению, имеет исходную вирусную нагрузку до около 10^5 копий РНК HDV на мл сыворотки или плазмы, или до около 10^5 МЕд./мл сыворотки или плазмы. В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению, имеет исходную вирусную нагрузку до около 10^6 копий РНК HDV на мл сыворотки или плазмы, или до около 10^6 МЕд./мл сыворотки или плазмы.

[0058] В некоторых вариантах осуществления HDV вирусную нагрузку измеряют с использованием образцов сыворотки, полученных от субъекта. В некоторых вариантах осуществления HDV вирусную нагрузку измеряют с использованием образцов плазмы, полученных от субъекта. В некоторых вариантах осуществления вирусную нагрузку измеряют методом количественной RT-PCR. qRT-PCR анализы для количественного определения РНК HDV в сыворотке или плазме известны в данной области техники, например, как описано выше.

[0059] В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению, демонстрирует один или несколько симптомов дисфункции печени. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует один или несколько параметров функции печени, которые выходят за пределы нормальных параметров для здорового контрольного субъекта (например, субъекта, который не инфицирован HDV или HBV). В некоторых вариантах осуществления параметр функции печени выбран из группы, состоящей из сывороточного альбумина, билирубина, аланинаминотрансферазы (ALT), аспаратаминотрансферазы (AST) и активности протромбина. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет уровень ALT в сыворотке, который по меньшей мере в два раза выше чем верхний предел нормы (ULN) (например, по меньшей мере 2-кратно, по меньшей мере 3-кратно, по меньшей мере 4-кратно, по меньшей мере 5-кратно, по меньшей мере 6-кратно, по меньшей мере 7-кратно, по меньшей мере 8-кратно, по меньшей мере 10-кратно или более превышающий ULN). Параметры функции печени описаны в предшествующем уровне техники. См., например, Limdi et al., *Postgrad Med J*, 2003, 79:307-312. Способы измерения этих параметров функции печени известны в данной области техники, а также коммерчески доступны.

[0060] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет компенсированное заболевание печени (например, в соответствии с классификацией по Системе классификации Чайлда-Туркотта-Пью) с циррозом печени или без него. Специалистам в данной области будет понятно, что система классификации Чайлда-Туркотта-Пью используется для классификации тяжести заболевания печени, которую определяют путем оценки уровней сывороточного альбумина, уровней билирубина, международного нормализованного отношения уровней протромбинового времени, образования асцитов и

энцефалопатии. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет оценку 5-6 по шкале Чайлда-Туркотта-Пью (класс А). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет оценку по шкале Чайлда-Туркотта-Пью от 1 до 6. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет оценку по шкале Чайлда-Туркотта-Пью 1-2, или 1-3, или 2-4, или 3-4, или 2-5, или 3-5, или 2-6. В вариантах осуществления изобретения субъект имеет компенсированное заболевание печени с циррозом печени. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет компенсированное заболевание печени без цирроза печени.

[0061] В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностирован хронический гепатит, как определено, например, при помощи одного или более из следующих: биопсия печени, тест на функции печени, ультразвук, измерение градиента печеночного венозного давления (HVPG), уровень ALT, другие анализы крови или уровень альбумина. В некоторых вариантах осуществления биопсия делается в пределах 6 месяцев до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления биопсия делается в пределах 18 месяцев до начала лечения в соответствии со способами, представленными в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления биопсия делается в пределах от 1 дня до 24 месяцев до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта подтвержден хронический гепатит на основании биопсии печени, сделанной в срок не более 6 месяцев до скрининга. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет уровень аланинаминотрансферазы (ALT) в сыворотке, который выше верхнего предела нормы (ULN) в течение 24 недель перед лечением и/или в начале лечения, в течение 24 месяцев перед лечением, 24 месяцев - 1 месяца перед лечением, или в течение 12 месяцев - 1 дня перед лечением. В различных вариантах осуществления субъект соответствует одному или нескольким независимо выбранным критериям включения в исследование в Примере 1.

Схемы введения интерферона лямбда

[0062] В некоторых вариантах осуществления терапия интерфероном лямбда включает введение субъекту интерферона лямбда (например, пегилированного интерферона лямбда-1а) при дозе 180 микрограммов (мкг) в неделю, 120 мкг в неделю, 110 мкг в неделю, 100 мкг в неделю, 90 мкг в неделю, 80 мкг в неделю, 120-70 мкг в неделю, 200-120 мкг в неделю, 170-130 мкг в неделю. В некоторых вариантах осуществления интерферон лямбда вводят при дозе 180 мкг QW(раз в неделю). В некоторых вариантах осуществления интерферон лямбда вводят при дозе 90 мкг два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления интерферон лямбда вводят при дозе 90 мкг каждые 3-4 дня. В некоторых вариантах осуществления интерферон лямбда вводят при дозе 80 мкг два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления интерферон лямбда вводят при дозе 80 мкг каждые 3-4 дня. В некоторых вариантах осуществления интерферон лямбда вводят при дозе 100-70 мкг два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления интерферон лямбда вводят при дозе 100-70 мкг каждые 3-4 дня. В некоторых вариантах осуществления интерферон лямбда вводят при дозе 120 мкг QW. В некоторых вариантах осуществления интерферон лямбда вводят при дозе 80 мкг QW.

[0063] В некоторых вариантах осуществления субъект, проходящий лечение от инфекции HDV, получает корректировку схемы введения интерферона лямбда во время курса лечения. В некоторых вариантах осуществления субъект получает снижение дозы интерферона лямбда, т.е. одна или несколько последующих доз являются более низкими, чем одна или несколько предыдущих доз. В некоторых вариантах осуществления дозу уменьшают, если субъект демонстрирует неприемлемые побочные эффекты. В некоторых вариантах осуществления субъект может получить многократное снижение дозы во время курса лечения интерфероном лямбда. В некоторых вариантах осуществления дозу, вводимую субъекту, не снижают до 8 недель лечения при первой дозе (например, при первой дозе 180 мкг QW), или до 1 недели, или 2 недель, или 3 недель, или 4 недель, или 5 недель, или 6 недель, или 7 недель лечения при первой дозе. В некоторых вариантах осуществления дозу, вводимую субъекту, не уменьшают вплоть до 9-12 недель лечения при первой дозе (например, при первой дозе 180 мкг QW).

[0064] В некоторых вариантах осуществления терапия интерфероном лямбда включает введение субъекту интерферона лямбда при дозе 180 микрограммов в неделю в течение первого периода лечения с последующим введением субъекту интерферона лямбда при дозе 120 микрограммов в неделю в течение второго периода лечения. В некоторых вариантах осуществления продолжительность времени для первого периода лечения является такой же, как продолжительность времени для второго периода лечения. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения и второй период лечения отличаются по продолжительности. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения (т.е. интерферон лямбда при дозе 180 мкг в неделю) является более продолжительным, чем второй период лечения (т.е. интерферон лямбда при дозе 120 мкг в неделю). В некоторых вариантах осуществления второй период лечения (т.е. интерферон лямбда при дозе 120 мкг в неделю) является более продолжительным, чем первый период лечения (т.е. интерферон лямбда при дозе 180 мкг в неделю). В некоторых вариантах осуществления терапия интерфероном лямбда дополнительно включает введение субъекту интерферона лямбда при дозе 110-80 микрограммов в неделю в течение третьего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления продолжительность времени для третьего периода лечения является такой же, как продолжительность времени для первого и/или второго периода лечения. В некоторых вариантах осуществления третий период лечения и первый и/или второй период лечения отличаются по продолжительности. В некоторых вариантах осуществления третий период лечения (т.е. интерферон лямбда при дозе 110-80 мкг в неделю) является более продолжительным, чем первый и/или второй период лечения. В некоторых вариантах осуществления третий период лечения (т.е. интерферон лямбда при дозе 80 мкг в неделю) короче первого и/или второго периода лечения.

[0065] В некоторых вариантах осуществления терапия интерфероном лямбда включает введение интерферона лямбда при дозе 120 микрограммов в неделю в течение первого периода лечения с последующим введением интерферона лямбда при дозе 110-80

микрограммов в неделю в течение второго периода лечения. В некоторых вариантах осуществления продолжительность времени для первого периода лечения является такой же, как продолжительность времени для второго периода лечения. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения и второй период лечения отличаются по продолжительности. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения (т.е. интерферон лямбда при дозе 120 мкг в неделю) является более продолжительным, чем второй период лечения (т.е. интерферон лямбда при дозе 80 мкг в неделю). В некоторых вариантах осуществления второй период лечения (т.е. интерферон лямбда при дозе 80 мкг в неделю) является более продолжительным, чем первый период лечения (т.е. интерферон лямбда при дозе 120 мкг в неделю).

[0066] В некоторых вариантах осуществления терапия интерфероном лямбда включает введение интерферона лямбда при первой дозе 180 микрограммов QW в течение первого периода лечения, при второй дозе 170-120 микрограммов QW в течение второго периода лечения и при третьей дозе 110-80 микрограммов QW в течение третьего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 8 недель, или 1-8 недель, или 1-12 недель. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения имеет продолжительность 8-12 недель.

[0067] В некоторых вариантах осуществления терапия интерфероном лямбда включает введение интерферона лямбда при первой дозе 160-180 микрограммов в неделю в течение первого периода лечения, при второй дозе 170-120 микрограммов в неделю в течение второго периода лечения и при третьей дозе 110-60 микрограммов в неделю в течение третьего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 8 недель, или 1-8 недель, или 1-12 недель. В некоторых вариантах осуществления первый период лечения имеет продолжительность 8-12 недель. Дозы можно вводить в виде нескольких дробных доз в неделю, при этом количество микрограммов должно соответствовать недельной дозе.

[0068] В некоторых вариантах осуществления период лечения (например, первый период лечения, второй период лечения и/или третий период лечения) составляет по меньшей мере 1 неделю, например, по меньшей мере 2, 3, 4 недели или больше. В некоторых вариантах осуществления период лечения (например, первый период лечения, второй период лечения и/или третий период лечения) составляет по меньшей мере 2 недели, например, по меньшей мере 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 недель или больше. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 8 недель. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет до около 4 недель или до около 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 или 48 недель. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет до около 8 недель. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет до около 12 недель.

[0069] Для субъекта, получающего уменьшение дозы, в некоторых вариантах

осуществления после периода лечения при первой дозе следует пауза или остановка перед началом следующего периода лечения при второй более низкой дозе. Например, в некоторых вариантах осуществления после первого периода лечения (например, при дозе 180 мкг в неделю) следует пауза или остановка на период по меньшей мере 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели или больше перед началом второго периода лечения (например, при дозе 120 мкг в неделю).

[0070] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят первую дозу 180 микрограммов QW в течение по меньшей мере 8 недель перед тем, как уменьшить дозу. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят первую дозу 180 микрограммов QW в течение по меньшей мере 8-12 недель перед тем, как уменьшить дозу.

[0071] В некоторых вариантах осуществления, если субъект имеет абсолютное число нейтрофилов (ANC) между $\geq 500/\text{мм}^3$ и $< 750/\text{мм}^3$, или между $\geq 400/\text{мм}^3$ и $< 650/\text{мм}^3$, или между $\geq 400/\text{мм}^3$ и $< 850/\text{мм}^3$, субъект может начинать второй период лечения.

[0072] В некоторых вариантах осуществления, если субъект имеет $\text{ANC} < 500/\text{мм}^3$, введение субъекту следует остановить до тех пор, пока у субъекта не будет $\text{ANC} > 1000/\text{мм}^3$, а затем введение возобновляется в течение второго периода лечения. В другом варианте осуществления, если субъект имеет $\text{ANC} < 400/\text{мм}^3$, введение субъекту следует остановить до тех пор, пока у субъекта не будет $\text{ANC} > 750/\text{мм}^3$, а затем введение возобновляется в течение второго периода лечения.

[0073] В некоторых вариантах осуществления, если субъект имеет уровень тромбоцитов < 50000 , тогда субъект может начать второй период лечения, или если субъект имеет уровень тромбоцитов < 25000 , тогда субъект должен прекратить лечение.

[0074] В некоторых вариантах осуществления, если субъект имеет общий билирубин (TBILI) $> 2,5 \times$ верхний предел нормы (ULN) и прямой билирубин (DB) $> 3 \times$ ULN, введение субъекту следует остановить, пока субъект не будет иметь $\text{TBILI} \leq 1,5 \times$ ULN, а затем введение возобновляют в течение второго периода лечения.

[0075] В некоторых вариантах осуществления, если субъект имеет $\text{TBILI} > 3 \times$ ULN и $\text{DB} > 3 \times$ ULN, введение субъекту следует приостановить, пока не будет $\text{TBILI} \leq 1,5 \times$ ULN, а затем введение возобновляют в течение второго периода лечения.

[0076] В некоторых вариантах осуществления, если субъект имеет ALT (или AST) $\geq 20 \times$ ULN и TBILI и/или международное нормализованное отношение (INR) < 2 степени, введение субъекту следует приостановить, пока не будет $\text{ALT/AST} < 10 \times \text{ULN}$, а затем введение возобновляют в течение второго периода лечения. В некоторых вариантах осуществления, если субъект имеет абсолютное число нейтрофилов (ANC) при аланинаминотрансферазе (ALT) (или аспаратаминотрансферазе (AST)) $\geq 20 \times$ ULN и TBILI и/или INR < 2 степени второй раз, введение субъекту следует приостановить, а затем введение возобновляют в течение второго периода лечения.

[0077] В некоторых вариантах осуществления, если субъект имеет ALT (или AST) $\geq 15-20 \times$ ULN и TBILI и/или INR < 2 степени, введение субъекту следует приостановить,

пока не будет ALT/AST <10XULN, а затем введение возобновляют в течение второго периода лечения; или, если субъект имеет ANC при ALT (или AST) $\geq 15-20 \times \text{ULN}$ и TBILI и/или INR < 2 степени второй раз, введение субъекту следует приостановить, пока не будет ALT/AST <10XULN, а затем введение возобновляют в течение второго периода лечения.

[0078] В некоторых вариантах осуществления продолжение введения после прерывания или остановки возобновляют через одну неделю, две недели, три недели или четыре недели после прерывания или остановки.

[0079] В некоторых вариантах осуществления, если субъект имеет ALT (или AST) $\geq 15 \times \text{ULN}$ и TBILI и/или INR < 2 степени, введение субъекту следует приостановить, пока не будет ALT/AST <10 $\times \text{ULN}$, а затем введение возобновляют в течение второго периода лечения. В некоторых вариантах осуществления, если субъект имеет ANC при ALT (или AST) $\geq 15 \times \text{ULN}$ и TBILI и/или INR < 2 степени второй раз, введение субъекту следует приостановить, а затем введение возобновляют в течение второго периода лечения.

[0080] В некоторых вариантах осуществления, если субъект имеет ALT (или AST) $\geq 5 \times \text{ULN}$ и TBILI и/или INR ≥ 2 степени, лечение субъекта должно быть прекращено.

[0081] В некоторых вариантах осуществления, если субъект имеет ALT (или AST) $\geq 10 \times \text{ULN}$ и TBILI и/или INR ≥ 3 степени, лечение субъекта должно быть прекращено.

[0082] В некоторых вариантах осуществления, если субъект испытывает нежелательное явление ≥ 3 степени, введение субъекту следует остановить до тех пор, пока явление не будет устранено или не будет ≤ 1 степени, и введение возобновляют в течение второго периода лечения.

[0083] В некоторых вариантах осуществления, если субъект испытывает второе нежелательное явление ≥ 3 степени, введение субъекту следует приостановить, и затем возобновить введение в течение третьего периода лечения.

[0084] В некоторых вариантах осуществления, если субъект имеет уровень клиренса креатинина < 50 мл/мин, лечение субъекта прекращают.

[0085] В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекты, которые соответствуют критериям прерывания, сокращения и/или прекращения лечения на основании гепатобилиарных аномалий, могут проходить клиническое обследование, которое включает одно или более из следующих: аутоиммунные маркеры (антиядерные антитела [ANA], антитело к гладкой мускулатуре [например, анти-SMA], анти-LC1 антитело, антитело к SLA микросомам почек-печени типа I и типа III [например, анти-LKM1,3]); C3, C4 и CH50; острый вирусный гепатит; Серологии на острый гепатит A и E (IgM); ПЦР на HCV, гепатит E (стул и кровь); цитомегаловирус (CMV), вирус Эпштейна-Барра (EBV) или вирусы простого герпеса 1 и 2 (HSV), например, с использованием ПЦР; исследование холестаза при помощи доплеровского УЗИ печени; обзор ранее существовавшего заболевания печени (за исключением HBV); обзор сопутствующего лекарственного лечения (лечений) или фитотерапии и веществ, которые, как известно,

являются гепатотоксичными, тесты на алкоголь и ацетаминофен и препараты, вызывающие зависимость, при наличии показаний; необходимо ультразвуковое исследование печени, в том числе доплерографическое, для субъектов с уровнем билирубина более чем в 1,5 раза выше исходного уровня; если это клинически возможно, нужно сделать биопсию печени; когда чрескожная биопсия противопоказана, можно рассмотреть возможность трансъюгулярной биопсии; лабораторные исследования и биохимический анализ печени следует осуществлять еженедельно (минимально включают ALT, AST, билирубин, INR, щелочную фосфатазу и гамма-GT) до тех пор, пока билирубин не вернется к исходному значению; ДНК HBV и РНК HDV следует контролировать еженедельно до достижения билирубина $<1,5 \times \text{ULN}$; необходимо собрать 5 мл сыворотки плюс 5 мл плазмы для возможного последующего анализа биомаркеров.

[0086] В некоторых вариантах осуществления субъектам с повышением $4 \times$ исходного уровня GGT, ALT/AST или щелочных фосфатаз, или билирубином $> 1,5$ мг/дл, прямым билирубином $>0,6$ (если присутствует синдром Жильбера) во время любого периода лечения может быть прописана урсодезоксихолевая кислота для “защиты печени”.

[0087] В некоторых вариантах осуществления субъекту также вводят Тенофовир DF или энтекавир для лечения гепатита В.

[0088] В некоторых вариантах осуществления для субъектов со стадией 0-III заболевания, где субъект имеет $\leq 11,4$ кПа на исходном уровне и ему требуется временное прекращение лечения, затем уменьшение вводимых доз, затем прекращение лечения, последовательность является следующей: у субъектов с Alb $>3,5$ г/дл и INR $<1,5$ и общим билирубином <3 мг/дл временное прекращение лечения 1 при ALT $>20 \times \text{ULN}$ (>1000 МЕд./мл) и возобновление при следующей более низкой дозе лямбда, когда ALT $< 10 \times \text{ULN}$ (<500 МЕд./мл), и следующее временное прекращение лечения 2 при ALT $20 \times \text{ULN}$ (>1000 МЕд./мл), затем возобновление при следующей более низкой дозе лямбда, когда ALT $< 10 \times \text{ULN}$ (<500 МЕд./мл), или прекращение, если при 80-мг дозе уровень билирубина 3,0 мг/дл или выше.

[0089] В контексте настоящей заявки, используются следующие аббревиатуры: AE - нежелательное явление; ALT -аланинаминотрансфераза; ANC - абсолютное число нейтрофилов; AST - аспартатаминотрансфераза; CТСАЕ - Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений; DB - прямой билирубин; DILI - лекарственно-индуцированное повреждение печени; PT - протромбиновое время; SAE - серьезное нежелательное явление; TBIIL - общий билирубин; ULN - верхний предел нормы.

Продолжительность лечения и конечные точки лечения

[0090] Субъекты могут получать лечение интерфероном лямбда в течение заданного времени, в течение неопределенного времени или до достижения конечной точки. Лечение может продолжаться на непрерывной ежедневной основе в течение по меньшей мере двух-трех месяцев. В некоторых вариантах осуществления терапия продолжается в течение по меньшей мере 30 дней, по меньшей мере 60 дней, по меньшей

мере 90 дней, по меньшей мере 120 дней, по меньшей мере 150 дней или по меньшей мере 180 дней. В некоторых вариантах осуществления лечение продолжается в течение по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере одного года, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, или по меньшей мере 2 лет. В некоторых вариантах осуществления терапия продолжается в течение по меньшей мере 6 недель, 12 недель, 18 недель, 24 недель, 30 недель, 36 недель, 42 недель, 48 недель, 60 недель, 72 недель, 84 недель или 96 недель. В других вариантах осуществления лечение продолжается на протяжении всей оставшейся жизни субъекта или до тех пор, пока введение больше не будет эффективным для поддержания вируса на достаточно низком уровне для обеспечения значимой терапевтической пользы.

[0091] В соответствии со способами, раскрытыми в настоящей заявке, некоторые субъекты с HDV будут отвечать на терапию, описанную в настоящей заявке, с устранением вируса до неопределяемых уровней. В некоторых вариантах осуществления для субъектов, у которых уровни РНК HDV ниже уровня детекции, лечение приостанавливают до тех пор, пока уровни HDV не вернуться к определяемым уровням. Другие субъекты будут испытывать уменьшение вирусной нагрузки и улучшение симптомов, но у них вирус не будет выводиться до неопределяемых уровней, но они будут продолжать лечение в течение определенного периода времени (например, около 1 года, около 2 лет, около 3 лет или дольше) или до тех пор, пока оно обеспечивает терапевтическую пользу.

[0092] В некоторых вариантах осуществления лечение с использованием терапии интерфероном лямбда приводит к уменьшению HDV вирусной нагрузки у субъекта по меньшей мере на $1,5 \log_{10}$ копий РНК HDV/мл сыворотки, как измерено после 48 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления лечение с использованием терапии интерфероном лямбда приводит к уменьшению HDV вирусной нагрузки у субъекта по меньшей мере на $2,0 \log_{10}$ копий РНК HDV/мл сыворотки, как измерено после 48 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления лечение с использованием терапии интерфероном лямбда приводит к уменьшению HDV вирусной нагрузки у субъекта по меньшей мере на $2,5 \log_{10}$ копий РНК HDV/мл сыворотки, как измерено после 48 недель лечения.

[0093] В некоторых вариантах осуществления лечение с использованием терапии интерфероном лямбда приводит к устойчивому уменьшению HDV вирусной нагрузки (например, уменьшению на по меньшей мере $1,5 \log_{10}$ РНК HDV МЕд./мл сыворотки, по меньшей мере $2,0 \log_{10}$ копий РНК HDV/мл сыворотки или по меньшей мере $2,5 \log_{10}$ РНК HDV МЕд./мл сыворотки, или уменьшение уровня РНК HDV до неопределяемых уровней), которое является устойчивым в течение определенного периода времени (например, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 1 год или больше), при этом курс лечения продолжается. В некоторых вариантах осуществления лечения с использованием терапии интерфероном лямбда приводит к устойчивому уменьшению HDV вирусной нагрузки,

которое является устойчивым в течение определенного периода времени (например, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 1 год или больше), после того, как курс лечения завершен. В некоторых вариантах осуществления курс лечения приводит к уровням РНК HDV (например, уровням РНК HDV в сыворотке или уровням РНК HDV в плазме) ниже 1000 копий/мл. В некоторых вариантах осуществления уровни РНК HDV остаются ниже 1000 копий/мл в течение по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере трех месяцев, по меньшей мере одного года или дольше. В некоторых вариантах осуществления курс лечения приводит к уровням РНК HDV (например, уровням РНК HDV в сыворотке или уровням РНК HDV в плазме) ниже 100 копий/мл. В некоторых вариантах осуществления уровни РНК HDV остаются ниже 100 копий/мл в течение по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере трех месяцев, по меньшей мере одного года или дольше. Фраза "остается ниже" относится к остающейся ниже исходного измеренного значения (например, 100 копий/мл или 100 МЕд./мл) в течение определенного периода времени, например, через 1 месяц (или другой определенный период времени) величине вирусной нагрузки, измеренной по меньшей мере через 1 месяц (или другой определенный период времени) после определения начального измеренного значения, которая не выше начального значения. В некоторых вариантах осуществления субъект не получает терапию интерфероном лямбда в течение указанного времени. В некоторых вариантах осуществления субъект не получает никакого анти-HDV лечения в течение указанного времени.

[0094] В некоторых вариантах осуществления терапия, раскрытая в настоящей заявке, продолжается в течение определенного периода времени до тех пор, пока уровни РНК HDV не будут ниже $3 \log_{10}$ копий РНК HDV/мл (ниже 1000 копий/мл), или иногда до тех пор, пока уровни РНК HDV не будут ниже $2 \log_{10}$ копий РНК HDV/мл (ниже 100 копий/мл) или ниже уровня детекции. В некоторых вариантах осуществления терапия продолжается в течение определенного периода времени (такого как 1-3 месяца или дольше) после снижения вирусной нагрузки до приемлемо низких уровней (например, неопределяемых уровней). В некоторых вариантах осуществления терапия продолжается до тех пор, пока HDV вирусная нагрузка не снизится до неопределяемых уровней.

[0095] В некоторых вариантах осуществления субъект, проходящий лечение в соответствии с способами, описанными в настоящей заявке, демонстрирует уменьшение HDV вирусной нагрузки до неопределяемых уровней во время курса лечения, и у субъекта поддерживается уменьшение HDV вирусной нагрузки до неопределяемых уровней в течение по меньшей мере 12 недель после окончания лечения. В некоторых вариантах осуществления субъект, проходящий лечение в соответствии с способами, описанными в настоящей заявке, демонстрирует уменьшение HDV вирусной нагрузки до неопределяемых уровней во время курса лечения, и у субъекта поддерживается уменьшение HDV вирусной нагрузки до неопределяемых уровней в течение по меньшей мере 24 недель после окончания лечения.

[0096] В некоторых вариантах осуществления титр HDV у субъекта повышается от

исходного уровня перед падением ниже исходного уровня во время курса лечения. В некоторых вариантах осуществления уровень HDV у субъекта повышается до более чем 150% от исходного уровня, или более чем 200% от исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления повышение титра составляет 25-50% от исходного уровня, или 25-100% от исходного уровня, или 50-200% от исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления повышение титра происходит в течение 2 недель после начала терапии. В некоторых вариантах осуществления повышенный титр у субъекта опускается до ниже исходного уровня в течение 2 недель, или в течение 3 недель, после начала терапии.

[0097] В некоторых вариантах осуществления субъект, проходящий лечение в соответствии с способами, описанными в настоящей заявке, демонстрирует улучшение одного или более параметров функции печени. В некоторых вариантах осуществления улучшенная функция печени представляет собой улучшение уровня одного или более сывороточных маркеров (например, одного, двух, трех, четырех, пяти, шести или более маркеров), таких как сывороточный альбумин, билирубин, аланинаминотрансфераза (ALT), аспартатаминотрансфераза (AST), протромбин, альфа2-макроглобулин, апополипротеин, гаптоглобин, гамма-глутамилтранспептидаза (GGT). В некоторых вариантах осуществления субъект, проходящий лечение в соответствии с способами, описанными в настоящей заявке, демонстрирует улучшение фиброза печени (например, как определено при помощи биопсии с гистологическим анализом, транзитной ультразвуковой эластографии (например, FibroScan) или магнитной резонансной эластографии). В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к улучшению на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 100%, или 5-50%, или 10-80%, или 50-100% улучшению одного или более параметров функции печени (например, улучшению уровня сывороточного маркера(маркеров) или улучшению фиброза печени) у субъекта по сравнению с параметрами перед началом лечения. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к улучшению одного или более параметров функции печени (например, улучшению уровня сывороточного маркера(маркеров) или улучшению фиброза печени) до уровня, определенного у здорового контрольного субъекта, который не инфицирован HDV или HBV. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует улучшение уровней ALT в сыворотке до уровня в пределах верхнего предела нормы.

[0098] В некоторых вариантах осуществления субъект, проходящий лечение в соответствии с способами, описанными в настоящей заявке, демонстрирует уменьшение HBV вирусной нагрузки по сравнению с исходным уровнем в начале лечения и/или по сравнению с таким же инфицированным субъектом, не принимающим лечение, эффективное для уменьшения HDV вирусной нагрузки у субъекта. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к уменьшению HBV вирусной нагрузки по меньшей мере на $1 \log_{10}$.

[0099] В некоторых вариантах осуществления субъект, проходящий лечение в

соответствии с способами, описанными в настоящей заявке, демонстрирует улучшение одного или более параметров, описанных в Примере 1. В некоторых вариантах осуществления субъекты, проходящие лечение в соответствии со способами по изобретению, демонстрируют уменьшение HDV и/или HBV вирусной нагрузки. Перед лечением у субъекта измеряют HDV и/или HBV вирусную нагрузку для определения исходного уровня вирусной нагрузки. После периода лечения (например, после 12 недель лечения) вирусная нагрузка у субъекта уменьшается по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления после периода лечения (например, после 12 недель лечения) вирусная нагрузка у субъекта существенно уменьшается по сравнению с исходным уровнем, например до очень низкого уровня или до неопределяемого уровня. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к по меньшей мере $2 \log_{10}$ уменьшению HBV вирусной нагрузки. В некоторых вариантах осуществления субъекты, проходящие лечение в соответствии со способами, описанными в настоящей заявке, демонстрируют уменьшение уровней HBsAg или улучшение клиренса HBsAg антигена. Перед лечением уровень HBsAg у субъекта измеряют для определения исходного уровня. После периода лечения (например, после 12 недель лечения) уровень HBsAg у субъекта уменьшается по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления субъекты, проходящие лечение в соответствии со способами, описанными в настоящей заявке, демонстрирует присутствие анти-HBs антител.

[0100] В одном варианте осуществления в популяции субъектов, принимавших 180 мкг интерферона лямбда, частота ответов различалась между субъектами с высокой исходной вирусной нагрузкой ($> 4 \log_{10}$) и субъектами с низкой ($\leq 4 \log_{10}$) исходной вирусной нагрузкой. В одном варианте осуществления на неделе 48 у 38-43% и 33-40% субъектов с высокой vs низкой исходной вирусной нагрузкой, соответственно, достигались BLQ уровни РНК HDV. В другом варианте осуществления на неделе 72 разница между этими двумя группами становилась более заметной, с 50-60% субъектов с низкой исходной вирусной нагрузкой, достигающими BLQ, против 25-29% субъектов с высокой исходной вирусной нагрузкой, соответствующих этой конечной точке.

[0101] В одном варианте осуществления субъект имеет вероятность от около 11% до около 14%, что лечение приведет к нормализации уровней ALT. В другом варианте осуществления субъект имеет вероятность от около 12,1% до около 42,4%, что лечение приведет к $2 \log_{10}$ или большему снижению уровня РНК HDV. В другом варианте осуществления субъект имеет вероятность от около 15,1% до около 39,4%, что лечение приведет к BLQ уровню РНК HDV. В другом варианте осуществления снижение вирусной нагрузки между около $-1,18 \log_{10}$ РНК HDV и около $-2,35 \log_{10}$ РНК HDV наблюдается через 48 недель лечения. В одном варианте осуществления субъект имеет повышенную вероятность достижения нормализации ALT и $> 2 \log_{10}$ снижения после последнего введения, а не в процессе введения, и в некоторых случаях последнее введение осуществляют между неделями 4 и неделями 48 введения. В другом варианте осуществления субъект имеет вероятность приблизительно 36-45%, что лечение приведет к нормализации

ALT через 24 недели после введения доз при введении 180 мкг/неделя. В одном варианте осуществления субъект имеет вероятность приблизительно 26-36%, что будет уменьшение до второй дозы в процессе лечения; вероятность временных прекращений лечения приблизительно 5-9%, или вероятность прекращения лечения приблизительно 21-26%.

[0102] В одном варианте осуществления процент субъектов, которым вводят дозу 180 мкг/неделя, имеют одно или более из следующих: уменьшение доз (около 30-36%), прерывание лечения (около 7-9%) и прекращение лечения (около 21-24%). В другом варианте осуществления процент субъектов, которым вводят дозу 120 мкг/неделя, имеют одно или более из следующих: уменьшение доз (около 26-30%), прерывание лечения (около 5-9%), и прекращение лечения (около 24-26%). В другом варианте осуществления 38-43% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, и которые после последнего введения имели высокую ($> 4 \log_{10}$) исходную вирусную нагрузку, достигали BLQ уровней РНК HDV на неделе 48. В другом варианте осуществления 25-29% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, и которые после последнего введения имели высокую ($> 4 \log_{10}$) исходную вирусную нагрузку, достигали BLQ уровней РНК HDV через 24 недели после лечения. В другом варианте осуществления 33-40% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, и которые после последнего введения имели низкую ($\leq 4 \log_{10}$) исходную вирусную нагрузку, достигали BLQ уровней РНК HDV на неделе 48. В другом варианте осуществления 50-60% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, и которые после последнего введения имели низкую ($\leq 4 \log_{10}$) исходную вирусную нагрузку, достигали BLQ уровней РНК HDV через 24 недели после лечения. В другом варианте осуществления 25-29% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, и которые после последнего введения имели высокую ($> 4 \log_{10}$) исходную вирусную нагрузку, достигали неопределяемых уровней РНК HDV на неделе 48 и через 24 недели после лечения. В другом варианте осуществления 33-40% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, и которые после последнего введения имели низкую ($\leq 4 \log_{10}$) исходную вирусную нагрузку, достигали неопределяемых уровней РНК HDV на неделе 48 и через 24 недели после лечения.

[0103] В другом варианте осуществления после последней дозы одно или более из следующего: 16-21% субъектов, принимающих начальную дозу 120 микрограммов в неделю, достигали BLQ уровней РНК HDV; : 21-29% субъектов, принимающих начальную дозу 120 микрограммов в неделю, достигали $>2 \log_{10}$ снижения; 11-14% субъектов, принимающих начальную дозу 120 микрограммов в неделю, достигали нормализации ALT; 5-7% субъектов, принимающих начальную дозу 120 микрограммов в неделю, достигали нормализации ALT + $>2 \log_{10}$ снижения. В другом варианте осуществления через 24 недели после последней дозы одно или более из следующего: 16-21% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали BLQ уровней РНК HDV; : 11-14% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали $>2 \log_{10}$ снижения; 26-36% субъектов, принимающих

начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали нормализации ALT; 11-14% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали нормализации ALT + $>2 \log_{10}$ снижения. В другом варианте осуществления после последней дозы одно или более из следующего: 36-45% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали BLQ уровней РНК HDV; : 50-64% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали $>2 \log_{10}$ снижения; 14-18% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали нормализации ALT; 14-18% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали нормализации ALT + $>2 \log_{10}$ снижения. В другом варианте осуществления через 24 недели после последней дозы одно или более из следующего: 36-45% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали BLQ уровней РНК HDV; : 36-45%% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали $>2 \log_{10}$ снижения; 36-45% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали нормализации ALT; 29-36% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали нормализации ALT + $>2 \log_{10}$ снижения.

Совместный прием противовирусных препаратов

[0104] В некоторых вариантах осуществления субъекта, получающего терапию интерфероном лямбда в соответствии с настоящим раскрытием, также можно лечить одним или более другими противовирусными средствами, такими как нуклеозидные и нуклеотидные аналоги, соединения, используемые для лечения HBV инфекций, и другие средства.

[0105] В некоторых вариантах осуществления субъекта, получающего терапию интерфероном лямбда, лечат противовирусным средством, которое используется для лечения HBV. Анти-HBV лекарственные средства, которые в настоящее время одобрены для лечения, за исключением интерферонов, ингибируют обратную транскриптазу и представляют собой нуклеозидные или нуклеотидные аналоги. Эти лекарственные средства, хотя и эффективны против HBV, не эффективны против HDV, поскольку они не устраняют HBsAg, который необходим для репликации HDV. В настоящее время одобренные для лечения анти-HBV нуклеозидные/нуклеотидные аналоги включают ламивудин (EpiVir-HBV®, Zeffix® или Heptodin®), адефовир дипивоксил (Hepsera®), энтекавир (Baraclude®), телбивудин (Tyzeka® или Sebivo®), клевудин (Korea/Asia), тенофовир (Viread® или Vemlidy®). В некоторых вариантах осуществления субъекту, получающему терапию интерфероном лямбда, также вводят нуклеозидный или нуклеотидный аналог, такой как, но не ограничиваясь этим, ламувидин, адефовир, телбивудин, энтекавир, тенофовир или клевудин. В некоторых вариантах осуществления субъект принимает лечение нуклеозидным или нуклеотидным аналогом до начала лечения интерфероном лямбда. В некоторых вариантах осуществления лечение нуклеозидным или нуклеотидным аналогом начинают в начале лечения интерфероном лямбда или во время курса лечения интерфероном лямбда.

[0106] В некоторых вариантах осуществления субъекта, получающего терапию интерфероном лямбда, лечат лонафарнибом. Терапия лонафарнибом для лечения HDV раскрыта в US 2017/0042862, включенном в настоящую заявку посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления субъект, получающий терапию интерфероном лямбда, также получает лечение лонафарнибом при общей суточной дозе 50-200 мг в день, например 50 мг в день, 75 мг в день, 100 мг в день, 150 мг в день или 200 мг в день. Лонафарниб можно вводить один раз в день (QD) или два раза в день (BID). В некоторых вариантах осуществления субъект, получающий терапию интерфероном лямбда, также получает лечение лонафарнибом при дозе 25 мг BID, 50 мг BID, 75 мг BID, 100 мг BID, 50 мг QD, 75 мг QD или 100 мг QD. В некоторых вариантах осуществления лечение лонафарнибом начинают в начале лечения интерфероном лямбда или во время курса лечения интерфероном лямбда.

[0107] В некоторых вариантах осуществления субъект, получающий терапию интерфероном лямбда, получает совместную терапию лонафарнибом и ингибитором СУРЗА, таким как ритонавир или кобицистат. В некоторых вариантах осуществления ингибитор СУРЗА представляет собой ритонавир. Совместная терапия лонафарнибом и ритонавиром раскрыта в WO 2015/168648 и в WO 2017/079009, включенных в настоящую заявку посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления субъект, получающий терапию интерфероном лямбда, также получает совместную терапию лонафарнибом-ритонавиром при общей суточной дозе 50-200 мг лонафарниба в день (например, 50 мг в день, 75 мг в день, 100 мг в день, 150 мг в день или 200 мг в день лонафарниба) и 100-200 мг ритонавира в день (например, 100 мг в день, 150 мг в день, или 200 мг в день ритонавира). Совместную терапию лонафарнибом-ритонавиром можно вводить один раз в день (QD) или два раза в день (BID). В некоторых вариантах осуществления субъекту, получающему терапию интерфероном лямбда, также вводят лонафарниб при дозе 25 мг BID, 50 мг BID, 75 мг BID, 100 мг BID, 50 мг QD, 75 мг QD или 100 мг QD, и ритонавир при дозе 50 мг BID или 100 мг BID. В некоторых вариантах осуществления совместную терапию лонафарнибом-ритонавиром начинают в начале терапии интерфероном лямбда или во время курса терапии интерфероном лямбда.

[0108] Другие терапевтические соединения, которые можно вводить с благоприятным эффектом HDV-инфицированному субъекту, получающему терапию интерфероном лямбда, включают тиазолид; ингибитор протеазы; ингибитор полимеразы; ингибитор геликазы; антагонист toll-подобного рецептора 7 и/или 9 класса C CpG; разрушитель амфипатической спирали или ингибитор NS4B; статин или другой ингибитор HMG CoA-редуктазы; иммуномодулятор; противовоспалительное средство; второй ингибитор пренилирования; ингибитор циклофилина; и ингибитор альфа-глюкозидазы.

[0109] В различных вариантах осуществления изобретения интерферон лямбда вводят со стандартными нуклеозидными лекарственными средствами против HBV, а также с многообещающей новой анти-HDV терапией, описанной в US 2017/0042862,

например, терапией лонафарнибом, необязательно вводимой в комбинации с усиливающим средством, таким как ритонавир, для оптимальной терапевтической эффективности. При введении в комбинации с другими лекарственными средствами против HBV или HDV врач может, в соответствии с изобретением, начать введение интерферона лямбда при любой суточной дозе в общем диапазоне 80-180 мкг, с начальными дозами, например, 180, 120 или 80 мкг/день. У некоторых субъектов пакистанского происхождения наблюдались нежелательные побочные эффекты (высокий уровень билирубина) от терапии интерфероном лямбда, описанной в настоящей заявке, возможно, из-за генетических вариаций в генах, влияющих на транспорт билирубина, и врач может сначала выбрать другие схемы лечения и, в любом случае, осуществлять тщательный мониторинг таких субъектов, отслеживая появление таких побочных эффектов, чтобы принять соответствующие меры, такие как прекращение или уменьшение дозировки, для их устранения.

Композиция и введение

[0110] Интерферон лямбда можно сформулировать в композицию для введения любым терапевтически подходящим путем. В некоторых вариантах осуществления интерферон лямбда формулируют в композицию для внутривенного или подкожного введения. Можно использовать другие пути, подходящие для доставки лекарственного средства, включая системный и локализованные пути введения.

[0111] В некоторых вариантах осуществления интерферон лямбда вводят подкожным путем (например, подкожной инъекцией). Место инъекции включает, но не ограничивается этим, инъекцию в бедро, брюшную полость, плечо или верхнюю часть бедра.

[0112] В вариантах осуществления интерферон лямбда (например, пегилированный интерферон лямбда) представлен в виде фармацевтической композиции, включающей интерферон лямбда и один или несколько эксципиентов, таких как консерванты, поверхностно-активные вещества (например, полисорбат или поллоксамер) или красители (например, фармацевтически приемлемые красители, неорганические пигменты и натуральные красители). В данной области техники известно большое количество различных фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтически приемлемые эксципиенты подробно описаны в различных публикациях, включая, например, A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds., 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; и Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc., каждая из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

[0113] В некоторых вариантах осуществления интерферон лямбда можно сформулировать в виде препарата для инъекций путем растворения, суспендирования или эмульгирования интерферона лямбда в водном или неводном растворителе, таком как растительные или другие аналогичные масла, синтетические глицериды алифатических

кислот, сложные эфиры высших алифатических кислот или пропиленгликоля; и, если желательно, с обычными добавками, такими как солюбилизаторы, изотонические агенты, суспендирующие агенты, эмульгаторы, стабилизаторы и консерванты. Стандартные лекарственные формы для инъекции или внутривенного введения могут включать композицию в виде раствора в стерильной воде, физиологическом растворе или другом фармацевтически приемлемом носителе. В настоящей заявке представлены соответствующие количества активного фармацевтического ингредиента для стандартных лекарственных форм интерферона лямбда.

[0114] В некоторых вариантах осуществления интерферон лямбда (например, интерферон лямбда 1, такой как интерферон лямбда 1a) или его аналог формулируют в композицию и/или вводят и/или модифицируют, как описано в одной из следующих патентных публикациях, включенных в настоящую заявку посредством ссылки: патенты США №№ 6927040, 7038032, 7135170, 7157559 и 8980245, US 2009/0326204, US 2010/0222266, US 2011/0172170 или US 2012/0036590.

III. ПРИМЕРЫ

[0115] Следующие примеры представлены для иллюстрации, а не ограничения, заявленного изобретения.

Пример 1. Протокол клинического исследования для лечения субъектов с HDV пегилированным интерфероном лямбда

[0116] Этот пример описывает протокол клинического исследования фазы 2 для оценки безопасности, переносимости и фармакодинамики монотерапии пегилированным интерфероном лямбда у субъектов с хронической HDV инфекцией.

Таблица 1

Краткое описание протокола

Продукт	Пегилированный интерферон лямбда-1a (PEG-IFN-λ)
Фаза исследования	Фаза 2
Показание	Хронический вирусный гепатит D
Цели	Для оценки безопасности и переносимости лечения с 2 дозовыми уровнями Лямбда в течение 48-недельного периода лечения Для оценки доли субъектов с неопределяемым уровнем РНК HDV через 12 недель после окончания лечения Для оценки эффекта лечения с 2 дозовыми уровнями Лямбда на следующее: уровни HDV уровни ALT уровни поверхностного антигена вируса гепатита В (HbsAg) Для оценки эффектов Лямбда-лечения на иммунологические

	<p>параметры</p> <p>Параметры гистологии печени</p>
План исследования	<p>Рандомизированное открытое исследование подкожной (п/к) инъекции Лямбда 120 или 180-мг еженедельно в течение 48 недель у субъектов с хронической HDV инфекцией. Субъекты также будут принимать анти-HBV нуклеозидный/нуклеотидный аналог (NUC) с начала исследования (День 1) вплоть до окончания исследования. Визиты в клинику в начале исследования (День 1), Недели 1, 4 и каждые 4 недели вплоть до Недели 48. PD/эффективность Лямбда будут оценивать путем измерения HDV и HBV вирусных нагрузок, вирусной серологии. Безопасность и переносимость Лямбда будут оценивать путем мониторинга АЕ, при помощи клинических лабораторных тестов, физического обследования, оценки жизненно важных функций, массы тела и сопутствующих лечений. Всех зачисленных в исследование субъектов будут наблюдать в течение дополнительных 24 недель без лечения. Все ежемесячные визиты последующего наблюдения будут включать оценки вирусной нагрузки (HDV и HBV), количественный анализ HbsAg (qHBsAg) и все оценки безопасности, перечисленные выше.</p>
Исследуемая популяция и количество субъектов	<p>В исследование будут зачислены тридцать три субъекта, по 16-17 в каждой группе лечения (120 или 180 мг в день), с хронической HDV инфекцией и с уровнем РНК HDV, определяемым методом количественной полимеразной цепной реакции (qPCR).</p> <p>Субъектов, которые выбывают из исследования до Недели 12 по причинам, отличным от нежелательного явления (АЕ), можно заменить при согласовании со спонсором.</p>
Испытываемый продукт, доза и способ введения	<p>Пегилированный интерферон лямбда-1a (ПЭГ-IFN-λ) (Лямбда), 120 или 180-мкг, еженедельно п/к введение</p>
Продолжительность лечения	48 недель
Оценка	Конечные точки включают следующие:

	<p>Доля субъектов с неопределяемым уровнем РНК HDV через 12 недель после EOT (SVR-12)</p> <p>Изменение от исходного уровня HDV вирусной нагрузки на неделе 48 (EOT(окончание лечения))</p> <p>Дополнительные конечные точки PD/эффективности включают:</p> <p>Доля субъектов с неопределяемым уровнем РНК HDV через 12 недель после EOT (SVR-24)</p> <p>Изменение от исходного уровня вирусной нагрузки HDV</p> <p>Изменение уровней HBsAg от исходного уровня</p> <p>Клиренс HbsAg</p> <p>Изменение Fibroscan от исходного уровня</p> <p>Улучшение биопсии печени от исходного уровня на Неделе 72 (EOFU)</p> <p>Конечные точки безопасности включают:</p> <p>Возникшие в ходе лечения АЕ и SAE</p> <p>Возникшие в ходе лечения связанные с лечением АЕ и SAE</p> <p>АЕ, приводящие к преждевременному прекращению исследуемого лечения</p> <p>АЕ, приводящие к уменьшению дозы</p> <p>Возникшие в ходе лечения изменения данных клинических лабораторных исследований</p> <p>Возникшие в ходе лечения изменения результатов оценки жизненно важных функций</p> <p>Возникшие в ходе лечения изменения данных ЭКГ</p> <p>Возникшие в ходе лечения изменения результатов физического обследования</p> <p>Применение сопутствующих лекарственных средств в процессе исследования</p>
--	--

[0117] По меньшей мере один субъект из когорты субъектов, которые принимают по меньшей мере 80% общей дозы исследуемого лекарственного средства на протяжении всего 48-недельного периода лечения и у которых имеются данные о HDV вирусной нагрузке на момент визита исследования в День 1 (исходный уровень) и окончания лечения (Неделя 48), показывает улучшение одной или нескольких конечных точек, описанных в протоколе. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует уменьшение HDV вирусной нагрузки на момент окончания лечения по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует

уменьшение HBV вирусной нагрузки на момент окончания лечения по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления терапия интерфероном лямбда существенно снижает HDV вирусную нагрузку, например до неопределяемого уровня, как измерено через 12 недель после окончания лечения. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует уменьшение уровня HBsAg на момент окончания лечения по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует улучшенный клиренс антигена HBsAg. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует уменьшение уровня аланинаминотрансферазы (ALT). В некоторых вариантах осуществления субъект, имеющий уровень сывороточной ALT выше верхнего предела нормы (ULN) до начала лечения, демонстрирует улучшение уровня ALT в сыворотке до уровня в пределах ULN.

Пример 2. Монотерапия пегилированным интерфероном лямбда для лечения HDV

[0118] Этот пример описывает промежуточные данные через 24 недели фазы 2 клинического исследования пегилированного интерферона лямбда-1а (LIMT), осуществляемой в соответствии с протоколом, описанным в Примере 1.

[0119] Общие сведения: 15-20 миллионов человек в мире одновременно инфицированы вирусами гепатита дельта (HDV) и гепатита В (HBV). Интерферон (IFN) или пегилированный (PEG) IFN-альфа был протестирован на пациентах с хроническим HDV. До 25% пациентов могут стать HDV-отрицательными на основании ПЦР, но в большинстве случаев рецидивы возникают после прекращения терапии и профиль переносимости неудовлетворителен. ПЭГ-IFN лямбда-1а ("Лямбда") представляет собой IFN III типа. Основываясь на более ограниченном распределении рецепторов Лямбда, предполагается, что Лямбда может индуцировать HDV ответы, но с меньшими побочными эффектами, чем IFN-альфа. LIMT HDV является первым исследованием Лямбда у субъектов с хронической инфекцией HDV, включая субъектов с циррозом.

[0120] Рандомизированное открытое исследование 120 или 180-мкг подкожных инъекций Лямбда, вводимых еженедельно в течение 48 недель, у субъектов с хроническим HDV. Основными критериями включения были следующие: положительный кПЦР тест на РНК HDV, повышенный уровень ALT < 10xULN, компенсированное заболевание печени и тромбоциты ≥ 90000 клеток/мкл. РНК HDV (Robogene 2,0, LLOQ 14 МЕд./мл), ALT, билирубин и другие параметры оценивали при каждом визите. Тенофовир или энтекавир начинали вводить с момента включения в исследование (BL) и продолжали вплоть до окончания исследования. Первичной конечной точкой было изменение от исходного уровня HDV вирусной нагрузки.

[0121] В общей сложности 33 субъекта были зачислены в исследование. Подкожные инъекции Лямбда (120 мкг или 180 мкг) вводили еженедельно в течение 48 недель субъектам с хроническим HDV. 16 субъектов были рандомизированно распределены в группу введения Лямбда 180 мкг/неделя, и 17 субъектов были рандомизированно распределены в группу введения 120 мкг/неделя. Медианные

характеристические значения на исходном уровне для субъектов показаны в Таблице 2 ниже. Из-за повышенной частоты связанных с печенью SAE в исследовательском центре в Карачи, Пакистан (наблюдаемых у 7/15 [46,7%] субъектов), 6 субъектам, рандомизированно распределенным в группу введения 180 мкг/неделя в исследовательском центре в Карачи, всем уменьшали дозировку до 120 мкг/неделя (перед первой дозой). В результате этих изменений схемы введения, для оценки эффективности и безопасности, представленной ниже, субъектов подразделяли на группы на основании их начальной Лямбда дозы, а не рандомизации по группам лечения: 14/33 субъектов при 180-мкг Лямбда (“180 доза”) и 19/33 субъектов при 120-мкг Лямбда (“120 доза”).

Таблица 2

Исходные характеристики

Медианные характеристические значения	Значения
N	33
Возраст (пределы)	36 (20,63)
Мужчины, n (%)	22 (66,7%)
Раса, n (%)	13 (39,4%)
Белая	1 (3,0%)
Черная	4 (12,1%)
Уроженцы островов Тихого океана	15 (45,5%)
Другие	
Индекс массы тела (BMI), кг/м ² (диапазон)	24,7 (14,0, 37,1)
HDV-РНК, log ₁₀ МЕд./мл (пределы)	4,4 (2,4, 5,9)
ALT, Ед./мл (пределы) ¹	84 (35, 364)
Тромбоциты, x10 ⁹ /L (пределы)	170 (95, 281)
Альбумин, г/дл (пределы)	4,4 (3,7, 5,2)
INR	1,2 (1,0, 1,5)
Билирубин, мг/дл (пределы) ²	0,5 (0,2, 1,2)

¹ Пределы нормы для ALT=10-35 Ед./мл (женщины); 10-50 Ед./мл (мужчины)

² Пределы нормы для билирубина=0-1,2 мг/дл

[0122] На момент промежуточного анализа, все субъекты достигли по меньшей мере недели 4 терапии, и некоторые субъекты достигли недели 8, 12, или 24 терапии. Фиг. 1 показывает, что субъекты, которых лечили интерфероном лямбда, демонстрировали быстрое снижение РНК HDV. Как показано в Таблице 3 ниже, для субъектов, которые достигли недели 24 терапии, 50% достигали $\geq 2,0$ снижения РНК HDV. 40% субъектов были HDV-отрицательными согласно данным ПЦР. Головная боль от легкой до умеренной, повышение температуры, слабость и миалгия были наиболее часто отмечаемыми АЕ. Уменьшения доз по протоколу (12%), прерывания лечения (12%) и

прекращения лечения (15%) были преимущественно из-за связанных с печенью АЕ (внезапные повышения ALT и/или гипербилирубинемия). Внезапные повышения ALT и нарушения функции печени, как правило, коррелировали со снижением HDV вирусной нагрузки. Не наблюдали никаких случаев клинической декомпенсации.

Таблица 3

Анти-HDV активность

Неделя	N	$\geq 2 \log_{10}$ снижение	ПЦР-отрицательные
4	33	7 (21,2%)	3 (9,1%)
8	32	12 (36,4%)	5 (15,6%)
12	23	9 (39,1%)	4 (17,4%)
24	10	5 (50,0%)	4 (40,0%)

[0123] Этот промежуточный анализ показывает, что еженедельное введение Лямбда - 120 мкг или 180 мкг - обладает противовирусной активностью против HDV, при этом некоторые субъекты уже становятся ПЦР-отрицательными к Неделе 8 терапии. Лямбда демонстрирует сопоставимую анти-HDV активность с ранее используемым ПЭГ-альфа после 24 недель лечения. Кроме того, Лямбда терапия была хорошо переносимой у большинства субъектов.

Пример 3. Монотерапия пегилированным интерфероном лямбда для лечения HDV

[0124] Этот пример описывает данные, полученные на момент окончания лечения на 48 неделе, фазы 2 клинического исследования пегилированного интерферона лямбда-1а (LIMT), описанной в Примере 1 и Примере 2. Способы и исходные характеристики для субъектов описаны в Примере 2 и Таблице 2 выше.

[0125] 23 из 33 субъектов достигли Недели 48 (окончание лечения), и 10 субъектов прекратили лечение. Как показано в Фиг. 2, субъекты, которых лечили интерфероном лямбда, демонстрировали быстрое снижение РНК HDV. Из 33 субъектов, 20 (60,6%) были пациентами, отвечающими на лечение на неделе 48, у которых было определено $\geq 2 \log_{10}$ снижение РНК HDV или РНК HDV ниже предела количественного определения или ниже предела детекции (BLQ/BLD). Для BLQ предел количественного определения был 14 МЕд./мл. Для BLD предел детекции был 8 МЕд./мл. Данные РНК HDV также показаны в Таблице 4 ниже. Анти-HDV активность интерферона лямбда сопоставима с ранее известными данными для пегилированного интерферона-альфа.

Таблица 4

Оценка анти-HDV активности по окончании лечения (Неделя 48)

Неделя	Среднее снижение вирусной нагрузки	$\geq 2 \log_{10}$ снижение	# BLQ/BLD* (%)

Оценка анти-HDV активности по окончании лечения (Неделя 48)

Неделя	Среднее снижение вирусной нагрузки	$\geq 2 \log_{10}$ снижение	# BLQ/BLD* (%)
4	-1,09	4 (12,1%)	5 (15,1%)
8	-1,58	9 (27,3%)	9 (27,3%)
12	-1,76	11 (33,3%)	10 (30,3%)
16	-1,76	11 (33,3%)	13 (39,4%)
20	-1,42	12 (36,4%)	11 (33,3%)
24	-1,69	14 (42,4%)	11 (33,3%)
28	-1,90	11 (33,3%)	9 (27,3%)
32	-1,85	11 (33,3%)	8 (24,2%)
36	-1,95	12 (36,4%)	9 (27,3%)
40	-2,04	13 (39,4%)	10 (30,3%)
44	-2,08	14 (42,4%)	9 (27,3%)
48 (окончание лечения)	-1,96	12 (36,4%)	8 (24,2%)

* BLQ=ниже предела количественного определения (14 МЕд./мл); BLD=ниже предела детекции (8 МЕд./мл)

[0126] Как показано в Фиг. 3, было обнаружено, что субъекты, которых лечили при дозе 180 мкг лямбда, демонстрировали более высокую частоту ответа, чем субъекты, которых лечили при дозе 120 мкг лямбда, независимо от уменьшений доз по протоколу. Для субъектов, получавших 180 мкг интерферона лямбда, среднее снижение составляло -2,35 \log_{10} РНК HDV на неделе 48, по сравнению с -1,18 \log_{10} РНК HDV для субъектов, получавших 120 мкг интерферона лямбда. Большее количество субъектов в 180 мкг группе лечения показали $\geq 2 \log_{10}$ снижение РНК HDV (6 субъектов, 37,5%) и имели РНК HDV BLD/BLQ (5 субъектов, 31,2%). Обобщая вышесказанное, лечение интерфероном лямбда хорошо переносится и демонстрирует анти-HDV активность, сопоставимую с пегилированным интерфероном альфа.

Пример 4. Результаты по завершении исследования, полученные из LIT HDV исследования: 36% устойчивый вирусологический ответ через 24 недели после лечения с использованием монотерапии пегилированным интерфероном лямбда у субъектов с хронической вирусной инфекцией гепатита дельта.

[0127] Общие сведения: Инфекция, вызванная вирусом гепатита Дельта (HDV), приводит к наиболее агрессивной форме вирусного гепатита человека. Нет одобренной терапии. Распространенность инфекции HDV во всем мире составляет 15-20 миллионов. ПЭГ IFN-лямбда-1а (Лямбда) ранее продемонстрировал хороший профиль переносимости у >3000 субъектов с HBV и HCV с меньшим количеством цитопений, гриппоподобных и психических симптомов по сравнению с ПЭГ IFN-альфа (Альфа). Это исследование, LИMT, было разработано для оценки безопасности и эффективности монотерапии интерфероном лямбда ("Лямбда") у субъектов с HDV.

[0128] Это было рандомизированное открытое исследование Лямбда 120 или 180 мкг при еженедельном введении п/к инъекций в течение 48 недель с последующими 24 неделями после лечения у субъектов с хроническим HDV.

[0129] Критерии включения включали положительный кПЦР тест на РНК HDV (Robogene® 2,0, BLQ 14 МЕд./мл), ALT<10×ULN и компенсированное заболевание печени. Тенофовир или энтекавир начинали вводить с момента включения в исследование (BL).

[0130] В этом исследовании 33 субъекта были рандомизированно распределены в группы введения Лямбда 180 мкг (N=14) или 120 мкг (N=19). BL средние значения: РНК HDV 4,1 log₁₀ МЕд./мл (SD±1,4); ALT 106 МЕд./л (35-364) и билирубин 0,5 мг/дл (0,2-1,2). См. Таблицу 5 ниже.

Таблица 5

48-недельное лечение и 24-недельный период после лечения; ответ РНК HDV (BLQ) в соответствии с исходной вирусной нагрузкой (группа Лямбда 180 мкг); и ответ РНК HDV (неопределяемый уровень) в соответствии с исходной вирусной нагрузкой (группа Лямбда 180 мкг)

Доза	N	48 недель лечения				24 недели после лечения			
		Среднее за 48 недель Log ₁₀ снижен ие РНК HDV	≥2 Log Сниже ние или BLQ	BLQ	Неоп редел яемы й урове нь	≥2 Log ₁₀ Сниж ение или BLQ	BLQ	Неоп редел яемы й урове нь	
180 мкг	14**	-2,3	9/14	5/14	4/14	7/14	5/14	4/14	
	11**		64%	36%	29%	50%	36%	29%	
	*		9/11	5/11	4/11	7/11	5/11	4/11	
			82%	45%	36%	64%	45%	36%	

Высокая исходная вирусная нагрузка	8**	7/8 88%	3/8 38%	2/8 25%	4/8 50%	2/8 25%	2/8 25%
	7***	7/7 100%	3/7 43%	2/7 29%	4/7 57%	2/7 29%	2/7 29%
Низкая исходная вирусная нагрузка*	6**	2/6 33%	2/6 33%	2/6 33%	3/6 50%	3/6 50%	2/6 33%
	4***	2/4 50%	2/5 40%	2/5 40%	3/5 60%	3/5 60%	2/5 40%

*Низкая исходная вирусная нагрузка=РНК HDV $\leq 4 \log_{10}$ МЕд./мл

**Все субъекты в испытании на этой начальной дозе

*** Все субъекты, которые завершили испытание и не прекращали введение препарата

[0131] На неделе 48 36%-45% (субъектов в группе Лямбда 180 мкг имели уровень РНК HDV ниже LLOQ (BLQ). Доля этих субъектов с BLQ уровнем РНК HDV была сопоставима с субъектами с высокой vs низкой исходной вирусной нагрузкой (38% [3/8] и 33% [2/6], соответственно) (Таблица 5).

[0132] На неделе 24 после введения препарата BLQ процент оставался таким же, как при ЕОТ для группы 180-мкг Лямбда (36-45%) и в целом был сопоставим с результатами при ЕОТ для субъектов с высокой vs низкой вирусной нагрузкой на исходном уровне (25% [2/8] и 50% [3/6]), соответственно) (Таблица 5).

[0133] После лечения при введении Лямбда 180 мкг/неделя 29-36% (4/14 общего количества субъектов, 4/11 завершивших лечение субъектов) субъектов показали неопределяемый уровень РНК HDV на неделе 48, а также на неделе 24 после завершения введения препарата (Таблица 8), дополнительно демонстрируя устойчивость вирусологического ответа на Лямбда.

[0134] ИТТ проценты стойкого вирусологического ответа (DVR=BLQ через 24 недели после лечения) для Лямбда 180 мкг (5 из 14, 36%) выгодно отличаются от исторически известных процентов, что касается неопределяемости, с использованием Альфа 180 мкг (0%) (Wedemeyer, 2019). 50% DVR у субъектов с низкой исходной вирусной нагрузкой (VL) ($\leq 4 \log_{10}$) было продемонстрировано с Лямбда 180 мкг QW.

[0135] Обычные АЕ во время лечения включали гриппоподобные симптомы от легких до умеренных и повышенные уровни трансаминаз. Субъекты, ранее получавшие Альфа, отметили значительно меньшее количество побочных эффектов на Лямбда. В пакистанской когорте наблюдались случаи желтухи и повышенного уровня билирубина. Ни у одного из субъектов не было симптомов декомпенсации, и все положительно отреагировали на снижение дозы или отмену дозы. Моделирование DILIsym® динамики ALT и билирубина указывает на механизм, основанный на транспортере, для наблюдаемого повышения билирубина

[0136] Введение Лямбда 180 мкг имело лучшую противовирусную активность с

лучшей переносимостью по сравнению с исторически известными данными для Альфа 180 мкг. Устойчивые BLQ вирусологические ответы наблюдали через 24 недели после лечения с использованием Лямбда 180 мкг.

[0137] Фиг. 4 демонстрирует устойчивые вирусологические ответы (DVR) через 24 недели после лечения (Неделя 72) как с Лямбда 180, так и 120 мкг QW. Устойчивые вирусологические ответы (DVR) были определены как ответы BLQ РНК HDV на 24 неделе после лечения. Считают, что снижение РНК HDV на $2 \log_{10}$ может представлять собой клинически значимое уменьшение HDV вирусной нагрузки, которое может привести к улучшенной выживаемости (Farci et al 2004). ПЭГ IFN-альфа продемонстрировал неопределяемый уровень РНК HDV у 23% субъектов на неделе 48, при этом 0% пациентов оставались с неопределяемым уровнем через 24 недели после лечения.

[0138] К удивлению, как здесь показано, Лямбда-лечение имело лучший процент устойчивого ответа около 36-45%, что лучше, чем около 25% ответа, получаемого с альфа. Фиг. 9 и Таблица 6 также демонстрируют, что у 36-45% субъектов, получавших лечение лямбда, которые достигали BLQ после 48 недель лечения, поддерживался BLQ уровень РНК HDV через 24 недели после лечения.

[0139] 50-64% субъектов в группе Лямбда 180 мкг/неделя на неделе 48 продемонстрировали снижение РНК HDV от исходного уровня $> 2 \log_{10}$. На неделе 24 после последней дозы 36-45% продемонстрировали снижение РНК HDV от исходного уровня на $> 2 \log_{10}$ (Фиг. 9 и Таблица 6), которое является клинически значимым.

[0140] Субъекты, получавшие лечение Лямбда 120 мкг/неделя, имели частоту ответа при ЕОТ и на Неделе 24 после последней дозы, которая была ниже по сравнению с частотой ответа, наблюдаемой в группе 180 мкг/неделя. Однако частота ответа при ЕОТ поддерживалась при последующем наблюдении без лечения. На неделе 72 16-21% (3/19) субъектов в группе 120 мкг/неделя демонстрировали BLQ уровень РНК HDV и 11-14% (2/19) продемонстрировали снижение РНК HDV от исходного уровня на $> 2 \log_{10}$ (Фиг. 9 и Таблица 6).

[0141] На неделе 48 14-18% и 11-14% субъектов, получавших лечение Лямбда при дозе 180 мкг/неделя и 120 мкг/неделя, соответственно, показали нормализацию ALT. На неделе 24 после последней дозы эти показатели улучшились до 36-45% и 26-36%, соответственно.

[0142] Большинство случаев уменьшения доз по протоколу (26-36% субъектов), прерывания лечения (3-15% субъектов) и прекращения лечения (21-26% субъектов) в основном связаны с отклонениями от нормы лабораторных показателей гепатобилиарной системы (повышения уровней ALT, AST, GGT и/или билирубина). Из 8 (24,2%) субъектов, которые прекратили лечение исследуемым лекарственным средством, 5 (62,5%) были из исследовательского центра в Карачи, Пакистан, что можно было отнести за счет потенциальных фармакогеномных и/или экологических факторов. Не наблюдали никаких случаев клинической декомпенсации. Процент субъектов, которым вводят дозу 180 мкг/неделя, имеют одно или более из следующих: уменьшение дозы (около 12-35%),

прерывание лечения (около 7-15%) и прекращение лечения (около 15-21%).

[0143] Процент субъектов, которым вводят дозу 120 мкг/неделя, имеют одно или более из следующих: уменьшение дозы (около 12-35%), прерывание лечения (около 7-15%) и прекращение лечения (около 15-21%).

[0144] Фиг. 10 и Таблица 6 демонстрируют, что субъекты действительно достигают комбинированной конечной точки нормализации ALT и $\geq 2 \log_{10}$ снижения через 24 недели после лечения, что также является клинически значимым. Кроме того, доля субъектов, достигающих комбинированной конечной точки, увеличивается даже после прекращения лечения, демонстрируя удивительное обнаружение пользы лечения HDV с использованием Лямбда. При объединении нормализации ALT с РНК HDV ответом, определяемым либо по снижению вирусной нагрузки от исходного уровня $\geq 2 \log_{10}$, либо по BLQ уровню РНК HDV, в группе Лямбда 180 мкг/неделя 14-18% субъектов на неделе 48 и 29-36% субъектов на неделе 72 достигали комбинированного ответа. Для группы Лямбда 120 мкг/неделя частота комбинированного ответа на неделе 48 и 72 составила 5-7% и 11-14%, соответственно. У некоторых субъектов происходило резкое повышение ALT от исходного уровня (например, транзистное повышение), где резкое повышение представляет собой 4X одного или более из следующих: исходный уровень, от значения по окончании лечения или от верхнего предела нормы. В этом исследовании около 24-32% субъектов имели резкое повышение ALT от значения на исходном уровне. Как измерено от окончания лечения, 12-16% субъектов имели резкое повышение. Из всех субъектов, которые испытывали резкое повышение, либо измеренное от исходного уровня, либо измеренное от окончания лечения через 48 недель, 44-92% субъектов испытывали нормализацию ALT после резкого повышения. В некоторых вариантах осуществления транзистные повышения ALT представляют собой между около 300-1100% выше предшествующего уровня или исходного уровня.

Таблица 6

Устойчивый вирусологический ответ и нормализация ALT и уменьшение уровня РНК HDV

Доза (мкг/неделя) *	Неделя 48				Неделя 72			
	BLQ	$\geq 2 \log_{10}$ снижение	Нормализация ALT	Нормализация ALT + $\geq 2 \log_{10}$ снижение	BLQ	$\geq 2 \log_{10}$ снижение	Нормализация ALT	Нормализация ALT + $\geq 2 \log_{10}$ снижение
120**	3/19 (16%)	4/19 (21%)	2/19 (11%)	1/19 (5%)	3/19 (16%)	2/19 (11%)	5/19 (26%)	2/19 (11%)

120***	3/14 (21%)	4/14 (29%)	2/14 (14%)	1/14 (7%)	3/14 (21%)	2/14 (14%)	5/14 (36%)	2/14 (14%)
180**	5/14 (36%)	7/14 (50%)	2/14 (14%)	2/14 (14%)	5/14 (36%)	5/14 (36%)	5/14 (36%)	4/14 (29%)
180***	5/11 (45%)	7/11 (64%)	2/11 (18%)	2/11 (18%)	5/11 (45%)	5/11 (45%)	5/11 (45%)	4/11 (36%)

Начальная доза. Из-за повышенной частоты связанных с печенью SAE в исследовательском центре в Карачи, Пакистан (наблюдаемых у 7/15 [46,7%] субъектов), 6 субъектам, рандомизированно распределенным в группу введения 180 мкг/неделя в исследовательском центре в Карачи, всем снижали дозу до 120 мкг/неделя (перед первой дозой, когда это возможно). В результате этих изменений схемы введения для оценки эффективности и безопасности, представленной в этом важном отчете, субъектов подразделяли на группы на основании их начальной дозы Лямбда, а не рандомизации по группам лечения: 14/33 субъектов при Лямбда 180 мкг и 19/33 субъектов при Лямбда 120 мкг.

*Начальная доза

** Все субъекты в испытании

*** Все субъекты, которые завершили испытание и не прекращали введение препарата

[0145] В Лямбда 180-мкг группе лечения частота ответов различалась между субъектами с высокой ($> 4 \log_{10}$) vs низкой ($\leq 4 \log_{10}$) исходной вирусной нагрузкой. На 48-й неделе 38-43% и 33-40% субъектов с высокой vs низкой исходной вирусной нагрузкой, соответственно, достигали BLQ уровнем РНК HDV. На неделе 72 разница между этими двумя группами становилась более заметной, с 50-60% субъектов с низкой исходной вирусной нагрузкой, достигающими BLQ, против 25-29% субъектов с высокой исходной вирусной нагрузкой, соответствующих этой конечной точке (Таблица 6).

[0146] На 48-й неделе 25-29% и 33-40% субъектов с высокой vs низкой исходной вирусной нагрузкой, соответственно, достигали неопределяемых уровней РНК HDV. На неделе 72 различия между этими двумя группами находились в соответствии со значениями на неделе 48, с 33-40% субъектов с низкой исходной вирусной нагрузкой, достигающих BLQ, против 25-29% субъектов с высокой исходной вирусной нагрузкой, соответствующих этой конечной точке (Таблица 6).

[0147] Поддержание этого ответа после лечения может указывать на то, что иммунный ответ субъекта получает контроль над репликацией вируса. К удивлению, наблюдается более высокий процент пациентов с неопределяемым уровнем РНК HDV через 24 недели после лечения, составляющий 29% для Лямбда 180 мкг QW, по сравнению с пегилированным интерфероном альфа-2а, о котором сообщалось в

предыдущем исследовании HDV (0% в Mуг203 исследовании).

[0148] Фиг. 5 демонстрирует нормализацию ALT при использовании Лямбда. Нормализация уровня аланинаминотрансферазы (ALT) является признаком улучшения здоровья печени. Нормализацию ALT наблюдали по окончании лечения у 14% и 11% субъектов, получавших лечение Лямбда 180 мкг QW и Лямбда 120 мкг QW, соответственно. Нормализация ALT продолжала увеличиваться 24 недели после лечения (Неделя 72).

[0149] Фиг. 4 и 6 и Таблицы 7 и 8 демонстрируют, что Лямбда 180 мкг QW приводит к большему снижению уровня РНК HDV по сравнению с дозой Лямбда 120 мкг QW, не смотря на уменьшения доз в процессе лечения (от 180 мкг до 120 мкг, или от 120 мкг до 80 мкг).

Таблица 7

Доза*	Неделя 48		Неделя 72	
	BLQ	$\geq 2 \text{ Log}_{10}$ снижение или BLQ	BLQ	$\geq 2 \text{ Log}_{10}$ снижение или BLQ
120 мкг**	3/19 16%	5/19 26%	3/19 16%	4/19 21%
120 мкг***	3/14 21%	5/14 36%	3/14 21%	4/14 29%
180 мкг**	5/14 36%	9/14 64%	5/14 36%	5/14 36%
180 мкг***	5/11 45%	9/11 82%	5/11 45%	5/11 45%

* Начальная доза. Из-за повышенной частоты связанных с печенью SAE в исследовательском центре в Карачи, Пакистан (наблюдаемых у 7/15 субъектов), 6 субъектам, рандомизированно распределенным в группу введения 180 мкг/неделя в исследовательском центре в Карачи, всем снижали дозу до 120 мкг/неделя (перед первой дозой, когда это возможно). В результате этих изменений схемы введения для оценки эффективности и безопасности, представленной в этом важном отчете, субъектов подразделяли на группы на основании их начальной дозы Лямбда, а не рандомизации по группам лечения: 14/33 субъектов при Лямбда 180 мкг и 19/33 субъектов при Лямбда 120 мкг.

** Все субъекты в испытании

*** Все субъекты, которые завершили испытание и не прекращали введение препарата

[0150] Фиг. 7 демонстрирует, что Лямбда-лечение приводит к тому, что некоторые

субъекты показывают $> 1 \log_{10}$ снижение HBsAg. Уровни HBsAg продолжают снижаться у некоторых субъектов после лечения. Более низкие уровни HBsAg могут отражать потерю HBeAg и инфекционность HBV.

[0151] Фиг. 8 демонстрирует РНК HDV у пациентов, отвечающих на лечение, на неделе 48 лечения. Пациентов, отвечающих на лечение, определяют по снижению уровня РНК HDV на $\geq 2 \log_{10}$ или ниже предела количественного определения (BLQ) на неделе 48.

[0152] Таблица 8 показывает распределение субъектов в процессе исследования. Например, 19 субъектов начинали при дозе 120 мкг, а 14 субъектов при дозе 180 мкг. Однако 14 субъектов оставались в исследовании до недели 72 при дозе 120 мкг, а 11 при дозе 180 мкг. Некоторые данные рассчитаны с количеством зачисленных в исследование и начавших лечение субъектов (модифицированная популяция начавших лечение субъектов) (указанная в графе “N” в Таблице 8), а некоторые данные рассчитаны со ссылкой на количество “оставшихся в исследовании” (По протоколу) в Таблице 8

Таблица 8

Распределение субъектов в исследовании

Доза*	N	Уменьшения доз	Прекращение лечения	Временное прекращение лечения	Завершили исследование при начальной дозе	Остались в исследовании	Высокая вирусная нагрузка	Низкая вирусная нагрузка
120 мкг	19	5	5	1	9	14	-	-
180 мкг	14	5	3	2	6	11	8	6

* Начальная доза (см. выше)

[0153] Таблица 9 показывает, что при применении Лямбда-лечения в этом исследовании гриппоподобные и психиатрические симптомы преимущественно являются симптомами 1 степени. Цитопении и тромбоцитопении (тромбоцитопений не было) встречались значительно реже по сравнению с применяемым ранее пегилированным интерфероном альфа. Гриппоподобные и психиатрические симптомы были менее выраженными более редкими при применении Лямбда в исследовании, и не было никаких тромбоцитопенических событий. Были повышенные уровни билирубина и ALT, которые нормализовались при уменьшении дозы или прекращении лечения.

Таблица 9

Симптомы при применении Лямбда менее тяжелые (более низкой степени) по сравнению с пегилированным интерфероном альфа

АЕ	% сообщающих о событии субъектов
Гриппоподобные симптомы ^a	97% (32/33)
Психиатрические симптомы ^b	3% (1/33)
Цитопения	15% (5/33)
Тромбоцитопения	0% (0/33)
Повышенный билирубин ^{c, d}	30% (10/33)
Повышенный уровень ALT ^d	27% (9/33)

^a Гриппоподобные симптомы: повышение температуры, кашель, боль в горле, насморк/заложенность носа, миалгия/боль в суставах, головная боль, астения, тошнота, диарея

^b Психиатрические симптомы: депрессия, раздражительность, бессонница

^c 11 из 18 событий, испытанных 4 субъектами в исследовательском центре в Пакистане

^d Лабораторные показатели, нормализованные при уменьшении дозы или прекращении лечения

Таблица 10

Нежелательные явления

Классификация	Нежелательное явление	Количество субъектов, испытывающих АЕ (N=33)			
		Степени 1	Степени 2	Степени 3	Степени 4
Общие	слабость, астения	10	2	-	-
Гриппоподобные	повышение температуры, озноб, боль в груди, гриппоподобные симптомы	5	1	-	-

Неврологические	головокружение, головная боль	13	6	2	-
Скелетно-мышечные	боль в суставах, миалгия, боль в спине, скелетно-мышечная боль	15	5	1	-
Психиатрические	депрессия, раздражительность, бессонница	1	-	-	-
Гематологические	пониженное число нейтрофилов	1	1	-	1
Отклонения лабораторных показателей от нормы	повышение билирубина/ ALT/AST/GGT	2	1	11	1

[0154] Таблица 10 показывает, что в этом исследовании были более легкие гриппоподобные и психиатрические симптомы при использовании Лямбда по сравнению с предыдущими исследованиями с альфа. Не было никаких явлений тромбоцитопении, никакого использования гематopoэтических факторов роста и не было повышенных уровней билирубина и ALT, нормализующихся после снижения дозы или прекращения лечения. В непосредственном исследовании Лямбда vs Альфа в исследовании фазы 2 у 176 HBV-инфицированных субъектов (LIRA-B) общая частота событий, представляющих клинический интерес (общие симптомы, неврологические события, гриппоподобные симптомы, скелетно-мышечные симптомы и психиатрические события), была выше в группе альфа (72,3%), чем в Лямбда 180-мкг группе (50,0%).

[0155] Отклонения от нормы показателей клинических лабораторных тестов соответствовали известным профилям безопасности Лямбда и альфа, с повышенной частотой ALT, АСТ и билирубина (степени 1-4 и степени 3/4) в Лямбда 180-мкг группе, по сравнению с альфа группой; и повышенной частотой цитопении, особенно лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении (степени 1-4) в альфа группе по сравнению с Лямбда 180-мкг группой. Менее выраженные и менее частые гриппоподобные и психиатрические симптомы наблюдались в Лямбда по сравнению с другими интерферонами, такими как Альфа. Не было никаких сообщений о событиях тромбоцитопении, и не использовались никакие гематopoэтические факторы роста. Что касается повышенных уровней билирубина, ALT и/или АСТ, во всех случаях уровни нормализовались после снижения дозы или прекращения лечения.

[0156] Нежелательные явления, о которых сообщали субъекты в группе Лямбда 180 мкг/неделя, были более тяжелыми, что касается общих (слабость, астения) и неврологических (головокружение, головная боль) АЕ, но менее тяжелыми, что касается отклонений лабораторных показателей от нормы (повышенный билирубин, ALT, AST, GGT или INR; DILI; пониженный уровень альбумина в крови; отклонение от нормы LFT (функциональные пробы печени)), по сравнению с группой Лямбда 120 мкг/неделя. См. Таблицы 11 и 12.

Таблица 11

Возникшие в ходе лечения нежелательные явления, представляющие особый интерес, максимальная тяжесть и классификация (комбинированные дозовые группы Лямбда [180 мкг и 120 мкг])

Классификация	Нежелательное явление	Количество субъектов, испытывающих АЕ, по максимальной тяжести (N=33)			
		G1	G2	G3	G4
Общие	слабость, астения	10 (30,3)	3 (9,1)	-	-
Гриппоподобные 1	гриппоподобные	5 (15,2)	1 (3,0)	-	-
Неврологические	головокружение, головная боль	13 (39,4)	6 (18,2)	2 (6,1)	-
Скелетно-мышечные	боль в суставах, миалгия, боль в спине, скелетно-мышечные боли	15 (45,5)	5 (15,2)	1 (3,0)	-
Психиатрические	депрессия, раздражительность, бессонница	1 (3,0)	-	-	-
Гематологические	пониженное число нейтрофилов	1 (3,0)	1 (3,0)	-	1 (3,0)
Отклонения лабораторных показателей от нормы	повышенный билирубин, ALT, AST, GGT или INR; DILI; пониженный уровень альбумина в крови; отклонение от нормы LFT	2 (6,1)	1 (3,0)	11 (33,3)	1 (3,0)

Аббревиатуры: АЕ=нежелательное явление; ALT=аланинаминотрансфераза; AST=аспартатаминотрансфераза; DILI=лекарственно-индуцированное повреждение

печени; GGT=гамма-глутамилтрансфераза; INR=международное нормализованное отношение; LFT=тест на функции печени

Таблица 12

Возникшие в ходе лечения нежелательные явления, представляющие особый интерес, максимальная тяжесть и классификация (дозовая группа Лямбда 180 мкг)

Классификация	Нежелательное явление	Количество субъектов, испытывающих АЕ, по максимальной тяжести (N=14)			
		G1	G2	G3	G4
Общие	слабость, астения	6 (42,9)	3 (21,4)	-	-
Гриппоподобные 1	гриппоподобные	1 (7,1)	-	-	-
Неврологические	головокружение, головная боль	5 (35,7)	6 (42,9)	1 (7,1)	-
Скелетно-мышечные	боль в суставах, миалгия, боль в спине, скелетно-мышечные боли	7 (50,0)	2 (14,3)	1 (7,1)	-
Психиатрические	депрессия, раздражительность, бессонница	1 (7,1)	-	-	-
Гематологические	пониженное число нейтрофилов	-	1 (7,1)	-	1 (7,1)
Отклонения лабораторных показателей от нормы	повышенный билирубин, ALT, AST, GGT или INR; DILI; пониженный уровень альбумина в крови; отклонение от нормы LFT	-	-	5 (35,7)	1 (7,1)

Аббревиатуры: АЕ=нежелательное явление; ALT=аланинаминотрансфераза; AST=аспартатаминотрансфераза; DILI=лекарственно-индуцированное повреждение печени; GGT=гамма-глутамилтрансфераза; INR=международное нормализованное отношение; LFT=тест на функции печени

[0157] В этом исследовании более высокая частота случаев гипербилирубинемии была в пакистанской когорте. Например, следующие параметры отличались от других когорт: гипербилирубинемия у 4/15 (27%) в пакистанской vs 2/18 (11%) в не-пакистанской когорте; желтуха, наблюдаемая у 3/15 (20%) субъектов из пакистанской когорты vs 0/18

(0%) субъектов из не-пакистанской когорты; частота случаев/тяжесть в не-пакистанской когорте соответствовали предыдущим данным для Лямбда и Альфа при HBV. То есть, субъекты с повышенными уровнями билирубина не испытывали признаков или симптомов декомпенсации, и уровни билирубина реагировали на уменьшение дозы/временное прекращение лечения, и субъекты демонстрировали нормальную функцию печени (PT) в периоды повышения билирубина.

[0158] Вкратце, из 24 субъектов, которые достигли Недели 48: 120-мкг Группа (N=14) имела среднее снижение РНК HDV=1,5 log₁₀; ≥2 log₁₀ снижение у 6 из 14 (42,9%); 180-мкг Группа (N=10) имела среднее снижение РНК HDV=2,4 log₁₀; и ≥2 log₁₀ снижение у 6 из 10 (60,0%). Препарат Лямбда в целом был хорошо переносимым, и повышенную частоту случаев клинической желтухи и повышений билирубина наблюдали в пакистанской когорте. Это приводило к более низкому по сравнению с ожидаемым проценту субъектов, завершивших исследование (9 из 15, 60%) для пакистанского исследовательского центра, но ни у одного из субъектов с повышением уровней билирубина не было симптомов декомпенсации. Все благоприятно реагировали на уменьшение дозы или прекращение лечения.

[0159] Лямбда при дозе 180 мкг/неделя обеспечивал лучшую эффективность, чем Лямбда при дозе 120 мкг/неделя, независимо от временных прекращений лечения или уменьшения доз в процессе лечения или прекращения введения препарата. У около 35-45% субъектов на дозе 180 мкг/неделя было снижение до 120 мг дозы. У около 7-9% субъектов на дозе 180 мкг/неделя дозу уменьшали два раза.

[0160] После 48 недель лечения с использованием Лямбда 180 мкг/неделя 36-45% субъектов достигали BLQ уровня РНК HDV (29-36% с неопределяемым уровнем) и 50% демонстрировали снижение РНК HDV на > 2 log₁₀ от исходного уровня.

[0161] Через 24 недели после введения препарата (например, после конечной или последней дозы) этот вирусологический ответ сохранялся, с 36-45% субъектов, демонстрирующих BLQ уровень РНК HDV (29% с неопределяемым уровнем), при лечении с использованием Лямбда 180 мкг/неделя.

[0162] Для сравнения, согласно данным недавнего исследования с использованием того же RoboGene анализа (Набор 2.0) для измерения РНК HDV для определения эффективности Myrcludex B в комбинации с ПЭГ-IFNα у субъектов с хронической HBV/HDV ко-инфекцией, было 13% (2/15) субъектов с неопределяемой РНК HDV на неделе 48 и 0% на неделе 24 после использования препарата (72 недели). (Wedemeyer et al, 2019), ILC 2019; GS-13

[0163] Что касается субъектов в группе Лямбда 180 мкг/неделя, 36-45% сообщили о нормализации ALT через 24 недели после использования препарата, тенденция, наблюдаемая в предыдущих исследованиях с использованием Лямбда у субъектов с HBV и HCV, предположительно связанная с иммуномодулирующими эффектами Лямбда на эффекторные клетки хозяина, приводящими к транзientным повышениям ALT в процессе лечения с последующей нормализацией после лечения. Кроме того, 29-36% субъектов

соответствовали критериям комбинированного ответа, включающего нормализацию ALT и либо BLQ РНК HDV, либо снижение от исходного уровня на $> 2 \log_{10}$ при дозе 180 мкг/неделя.

[0164] На неделе 48 у 7 из 33 субъектов наблюдалось повышение более чем на 1 \log_{10} по сравнению с предыдущим измерением уровней РНК HDV в течение 48-недельного периода. Ни один из 7 субъектов, у которых наблюдался возврат к прежним уровням, не соответствовал BLQ через 48 недель. 21% субъектов, у которых наблюдался возврат к прежним уровням, не отвечали на лечение. 29% субъектов с рецидивом начинали с дозы 180 мкг.

[0165] PK Лямбда была охарактеризована после однократного и многократного п/к введения Лямбда здоровым субъектам и пациентам с HCV (Таблица 12). Среднее время достижения максимальной концентрации (T_{max}) варьировалось от 8,00 до 25,1 часов (диапазон 1-120 часов). После введения однократной дозы Лямбда 180 мкг среднее геометрическое значение максимальной наблюдаемой концентрации (C_{max}) (коэффициент вариации [% CV]) варьировалось от 1,06 (102) до 2,41 (177) нг/мл. После введения нескольких доз среднее геометрическое C_{max} (% CV) составило 1,54 (86,0) нг/мл, что свидетельствует об умеренной аккумуляции. Площадь под кривой концентрация-время от времени ноль с экстраполяцией до бесконечного времени (AUC_{inf}) (%CV) после однократного п/к введения Лямбда 180 мкг здоровым субъектам и пациентам с HCV, варьировалась от 116,9 (73,1) до 221 (59) нг·ч/мл. Как правило, значения экспозиции (площадь под кривой зависимости концентрации от времени [AUC] и C_{max}) были приблизительно дозопропорциональными в диапазоне доз от 80 до 240 мкг. Средний (стандартное отклонение [SD]) конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) составлял от 50,43 (20,47) до 74,0 (42,7) часов.

Таблица 12

Фармакокинетические параметры Лямбда, PK параметры

PK параметр	Значения
T_{max} Медианное значение (пределы)	Диапазон 8,00-25,1 ч (1-120 ч)
C_{max} Среднее геометрическое значение(%CV)	Однократная доза: 1,06(102)-2,41 (177) нг/мл Многократное введение: 1,54 (86,0) нг/мл
AUC_{inf} Среднее геометрическое значение(%CV)	Однократная доза 180 мкг здоровым субъектам или пациентам с HCV: 116,9 (73,1) - 221 (59) нг.ч/мл

T _{1/2} Среднее значение (SD)	50,43(20,47) - 74,0(42,7) ч
---	-----------------------------

[0166] Популяционное PK моделирование продемонстрировало, что масса тела влияет на клиренс, что согласуется со стандартной аллометрией; однако, хотя масса тела оказывает значительное влияние на клиренс, этот эффект невелик по сравнению с общей вариабельностью между субъектами и, таким образом, не требует дозирования на основе массы тела. Предварительные результаты показали, что почечная дисфункция увеличивает экспозицию; C_{max} и AUC были больше приблизительно на 13% и 20%, соответственно, у субъектов с легким нарушением функции и приблизительно в 2 раза больше в группах с умеренной почечной дисфункцией, тяжелой почечной дисфункцией и терминальной стадией почечной недостаточности (ESRD) по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек. Предварительные клинические результаты показывают, что при введении однократной 180-мкг дозы Лямбда является мягким ингибитором CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4 и умеренным ингибитором CYP2C19 и CYP2D6.

[0167] Все публикации и патенты, процитированные в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально и индивидуально указаны для включения в качестве ссылки и включены в настоящую заявку посредством ссылки для раскрытия и описания методов и/или материалов, в связи с которыми цитируются публикации.

[0168] Должно быть понятно, что, хотя настоящее изобретение было конкретно раскрыто посредством некоторых аспектов, вариантов осуществления и необязательных функций, специалисты в данной области техники могут прибегнуть к модификации, усовершенствованию и изменению таких аспектов, вариантов осуществления и необязательных функций, и что такие модификации, улучшения и вариации считаются входящими в объем настоящего раскрытия.

[0169] Изобретения описаны в настоящей заявке широко и в общих чертах. Каждый из более узких видов и подгрупповых групп, подпадающих под общее раскрытие, также составляет часть изобретения. Кроме того, если признаки или аспекты изобретения описаны в терминах групп Маркуша, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что изобретение также таким образом описано в терминах любого отдельного члена или подгруппы членов группы Маркуша.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения вирусной инфекции гепатита дельта (hdv) у субъекта-человека, включающий подкожное введение субъекту терапевтически эффективного количества пегилированного интерферона лямбда-1а до достижения одного или более из устойчивого снижения hdv вирусной нагрузки или снижения уровня рнк hdv до неопределяемых уровней.

2. Способ по п.1, где пегилированный интерферон лямбда-1а вводят в течение по меньшей мере 12 недель, или 24 недель, или 36 недель, или 48 недель, или 54 недель, или от 12 недель до 96 недель.

3. Способ по п.1, где пегилированный интерферон лямбда-1а вводят при дозе 180 микрограммов раз в неделю (QW) или 90 микрограммов два раза в неделю; или 80 микрограммов два раза в неделю, или 180 микрограммов в неделю.

4. Способ по п.1, где пегилированный интерферон лямбда-1а вводят при дозе 120 микрограммов QW, или 60 микрограммов два раза в неделю, или 70 микрограммов два раза в неделю, или 120 микрограммов в неделю.

5. Способ по п.1, где способ включает введение (i) 160-180 микрограммов пегилированного интерферона лямбда-1а в неделю в течение первого периода лечения, а затем 150-70 микрограммов в неделю в течение второго периода лечения; или (ii) 180 микрограммов в неделю в течение первого периода лечения, а затем 170-120 микрограммов в неделю в течение второго периода лечения, при этом дозы для каждого из (i) и (ii) можно разделить на несколько доз в неделю.

6. Способ по п.1, где, если субъект имеет абсолютное число нейтрофилов (ANC) от $\geq 500/\text{мм}^3$ до $< 750/\text{мм}^3$ или от $\geq 400/\text{мм}^3$ до $< 650/\text{мм}^3$, или от $\geq 400/\text{мм}^3$ до $< 850/\text{мм}^3$ по завершении первого периода лечения, субъекту будут вводить пегилированный интерферон лямбда-1а в течение второго периода лечения.

7. Способ по п.5, где, если субъект имеет $\text{ANC} < 500/\text{мм}^3$, введение субъекту прекращают до тех пор, пока ANC не будет $> 1000/\text{мм}^3$, а затем введение возобновляют в течение второго периода лечения, или, если субъект имеет $\text{ANC} < 400/\text{мм}^3$, введение субъекту приостанавливают, пока ANC не будет $> 750/\text{мм}^3$, а затем введение возобновляют в течение второго периода лечения.

8. Способ по п.5, где, если субъект имеет уровень тромбоцитов < 50000 , субъекту будут вводить пегилированный интерферон лямбда-1а в течение второго периода лечения; или, если субъект имеет уровень тромбоцитов < 25000 ; лечение субъекта будет прекращено.

9. Способ по п.5, где, если субъект имеет $\text{ALT (или AST)} \geq 15-20 \times \text{ULN}$ и TBILI и/или $\text{INR} < 2$ степени, введение субъекту приостанавливают до тех пор, пока не будет $\text{ALT/AST} < 10 \times \text{ULN}$, а затем введение возобновляют в течение второго периода лечения; или, если субъект имеет ANC при $\text{ALT (или AST)} \geq 15-20 \times \text{ULN}$ и TBILI и/или $\text{INR} < 2$ степени второй раз, введение субъекту приостанавливают до тех пор, пока не будет $\text{ALT/AST} < 10 \times \text{ULN}$, а затем введение возобновляют в течение второго периода лечения.

10. Способ по п.5, где, если субъект испытывает нежелательное явление ≥ 3 степени, введение субъекту приостанавливают до тех пор, пока явление не будет устранено или не будет ≤ 1 степени, а затем введение возобновляют в течение второго периода лечения.

11. Способ по п.10, где, если субъект испытывает второе нежелательное явление ≥ 3 степени, введение субъекту приостанавливают, а затем введение возобновляют после того, как нежелательное явление будет устранено или улучшится на одну степень, в течение третьего периода лечения.

12. Способ по п.1, где способ включает введение пегилированного интерферона лямбда-1а 120 микрограммов в неделю в течение первого периода лечения, а затем 80 микрограммов в неделю в течение второго периода лечения; или 180-120 микрограммов в неделю в течение первого периода лечения, а затем 120-80 микрограммов в неделю в течение второго периода лечения, при этом дозы можно разделить на несколько доз в неделю.

13. Способ по п.5 или 12, где первый период лечения является более продолжительным, чем второй период лечения, или второй период лечения является более продолжительным, чем первый период лечения, или первый период лечения и второй период лечения являются по времени одинаковыми.

14. Способ по п.5 или 12, где первый период лечения имеет продолжительность по меньшей мере 1 неделю или по меньшей мере 2 недели, или по меньшей мере 6 недель, или по меньшей мере 8 недель.

15. Способ по п.5, где первый период лечения имеет продолжительность 8-12 недель.

16. Способ по п.5, где способ дополнительно включает введение пегилированного интерферона лямбда-1а от 80 микрограммов до 120 микрограммов в неделю в течение третьего периода лечения.

17. Способ по п.1, где способ включает введение пегилированного интерферона лямбда-1а при первой дозе 180 микрограммов в течение первого периода лечения, при второй дозе 170-120 микрограммов в неделю в течение второго периода лечения, и при третьей дозе 120-80 микрограммов в неделю в течение третьего периода лечения.

18. Способ по п.17, где первый период лечения имеет продолжительность 1-12, или 2-18, или 4-8, или 1-4, или 6-12 недель.

19. Способ по любому из пп. 1-12, где лечение приводит к снижению HDV вирусной нагрузки у субъекта по меньшей мере на $2,0 \log$ РНК HDV МЕд./мл сыворотки.

20. Способ по любому из пп. 1-12, где лечение приводит к HDV вирусной нагрузке, которая ниже уровня обнаружения.

21. Способ по любому из пп. 1-12, где до начала лечения субъект имеет уровень аланинаминотрансферазы (ALT) в сыворотке, который выше верхнего предела нормы (ULN), и курс лечения приводит к улучшению уровня ALT в сыворотке у субъекта до уровня в пределах ULN.

22. Способ по любому из пп. 1-12, где способ дополнительно включает введение субъекту нуклеозидного аналога или нуклеотидного аналога.

23. Способ по п.22, где нуклеозидный аналог или нуклеотидный аналог представляет собой ламувидин, адефовир, телбивудин, энтекавир или тенофовир.

24. Способ по любому из пп. 1-12, где субъект имеет компенсированное заболевание печени с циррозом или без цирроза.

25. Способ по п.24, где субъект имеет компенсированное заболевание печени с циррозом.

26. Способ по любому из пп. 1-12, где перед лечением субъект имеет исходную вирусную нагрузку до приблизительно 10^4 копий РНК HDV на мл сыворотки или плазмы.

27. Способ по п.1, 3 или 4, где после введения у субъекта наблюдается устойчивый вирусологический ответ (DVR).

28. Способ по п.27, где DVR составляет от приблизительно 16 до приблизительно 45% или от около 36 до около 45%.

29. Способ по п.27, где DVR наблюдается у субъекта от приблизительно недели 1 до приблизительно недели 24 после лечения.

30. Способ по п.1, где введение пегилированного интерферона лямбда-1a вызывает более слабые и/или меньше гриппоподобных и психиатрических симптомов по сравнению с лечением интерфероном альфа.

31. Способ по п.5 или 12, где повышенный уровень билирубина и/или уровень ALT, определенный у субъекта, нормализуется при уменьшении дозы.

32. Способ по п.31, где субъект имеет вероятность от приблизительно 11% до приблизительно 14%, что уровни ALT будут нормализованы в процессе лечения.

33. Способ по любому из пп. 1-12, где лечение приводит к снижению у субъекта $\text{РНК HDV} \geq 2 \text{ Log}_{10}$.

34. Способ по любому из пп. 1-12, где лечение приводит к $> 1 \text{ log}_{10}$ снижению HBsAg у субъекта.

35. Способ по п.34, где уровни HBsAg у субъекта продолжают снижаться после лечения.

36. Способ по п.3, где у субъекта наблюдается среднее снижение от -1,63 до -2,35 log_{10} РНК HDV через 48 недель лечения.

37. Способ лечения вирусной инфекции гепатита дельта (HDV), включающий введение от приблизительно 80 до приблизительно 240 мкг пегилированного интерферона лямбда-1a в неделю в течение по меньшей мере четырех недель, при этом между 1 днем и 24 неделями после последнего введения субъекты имеют устойчивый вирусологический ответ (DVR).

38. Способ по п.37, где DVR включает один или более ответов после окончания лечения, включающих BLQ уровень РНК HDV; снижение РНК HDV на 2 log_{10} или более; снижение вирусной нагрузки HDV на 2 log_{10} или более; нормализацию ALT; нормализацию ALT плюс $>2 \text{ log}_{10}$ снижение или клинически значимое снижение вирусной

нагрузки.

39. Способ по п.38, где снижение вирусной нагрузки включает от -1,09 до -2,08 или от -1,63 \log_{10} до -2,3 \log_{10} .

40. Способ по п.38, где субъект имеет вероятность от приблизительно 12,1% до приблизительно 42,4%, что лечение приведет к 2 \log_{10} или большему снижению РНК HDV.

41. Способ по п.38, где субъект имеет вероятность от 15,1% до приблизительно 39,4%, что лечение приведет к BLQ уровню РНК HDV.

42. Способ по п.38, где снижение вирусной нагрузки от приблизительно -1,18 \log_{10} РНК HDV до приблизительно -2,35 \log_{10} РНК HDV наблюдается через 48 недель лечения.

43. Способ по п.38, где субъект имеет повышенную вероятность достижения нормализации ALT и $> 2 \log_{10}$ снижения после последнего введения, чем в процессе введения.

44. Способ по п.43, где последнее введение имеет место между неделями 4 и неделями 48 введения.

45. Способ по п.1, где субъект имеет вероятность приблизительно 36-45%, что лечение приведет к нормализации ALT через 24 недели после введения перепарата при введении 180 мкг/неделя.

46. Способ по п.45, где происходят транзистентные повышения ALT в процессе лечения с последующей нормализацией после лечения.

47. Способ по п.46, где транзистентные повышения ALT представляют собой приблизительно на 300-1100% выше предыдущего уровня или исходного уровня.

48. Способ по п.1, где субъект имеет приблизительно 26-36% вероятности уменьшения до второй дозы в процессе лечения; приблизительно 5-9% вероятности прерывания лечения или приблизительно 21-26% вероятности прекращения лечения.

49. Способ по п.48, где уменьшения, прерывания и прекращения лечения преимущественно вызваны печеночными нежелательными явлениями.

50. Способ по п.48, где процент субъектов, которым вводят дозу 180 мкг/неделя, имеют одно или более из следующих: уменьшения дозы (приблизительно 30-36%), прерывания лечения (приблизительно 7-9%) и прекращения лечения (приблизительно 21-24%).

51. Способ по п.48, где процент субъектов, которым вводят дозу 120 мкг/неделя, имеют одно или более из следующих: уменьшения дозы (приблизительно 26-30%), прерывания лечения (приблизительно 5-9%) и прекращения лечения (приблизительно 24-26%).

52. Способ по п.1, где 38-43% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю и которые после последнего введения имели высокую ($> 4 \log_{10}$) исходную вирусную нагрузку, достигали BLQ уровней РНК HDV на неделе 48.

53. Способ по п.1, где 25-29% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю и которые после последнего введения имели высокую ($> 4 \log_{10}$)

исходную вирусную нагрузку, достигали BLQ уровней РНК HDV через 24 недели после лечения.

54. Способ по п.1, где 33-40% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю и которые после последнего введения имели низкую ($\leq 4 \log_{10}$) исходную вирусную нагрузку, достигали BLQ уровней РНК HDV на неделе 48.

55. Способ по п.1, где 50-60% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю и которые после последнего введения имели низкую ($\leq 4 \log_{10}$) исходную вирусную нагрузку, достигали BLQ уровней РНК HDV через 24 недели после лечения.

56. Способ по п.1, где 25-29% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю и которые после последнего введения имели высокую ($> 4 \log_{10}$) исходную вирусную нагрузку, достигали неопределяемых уровней РНК HDV на неделе 48 и через 24 недели после лечения.

57. Способ по п.1, где 33-40% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю и которые после последнего введения имели низкую ($\leq 4 \log_{10}$) исходную вирусную нагрузку, достигали неопределяемых уровней РНК HDV на неделе 48 и через 24 недель после лечения.

58. Способ по п.1, где после последней дозы одно или более из следующего: 16-21% субъектов, принимающих начальную дозу 120 микрограммов в неделю, достигали BLQ уровней РНК HDV; : 21-29% субъектов, принимающих начальную дозу 120 микрограммов в неделю, достигали $> 2 \log_{10}$ снижения; 11-14% субъектов, принимающих начальную дозу 120 микрограммов в неделю, достигали нормализации ALT; 5-7% субъектов, принимающих начальную дозу 120 микрограммов в неделю, достигали нормализации ALT + $\geq 2 \log_{10}$ снижения.

59. Способ по п.1, где через 24 недели после последней дозы одно или более из следующего: 16-21% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали BLQ уровней РНК HDV; : 11-14% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали $> 2 \log_{10}$ снижения; 26-36% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали нормализации ALT; 11-14% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали нормализации ALT + $\geq 2 \log_{10}$ снижения.

60. Способ по п.1, где после последней дозы одно или более из следующего: 36-45% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали BLQ уровней РНК HDV; : 50-64% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали $\geq 2 \log_{10}$ снижения; 14-18% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали нормализации ALT; 14-18% % субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали нормализации ALT + $\geq 2 \log_{10}$ снижения.

61. Способ по п.1, где через 24 недели после последней дозы одно или более из следующего: 36-45% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в

неделю, достигали BLQ уровней РНК HDV; : 36-45%% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали $>2 \log_{10}$ снижения; 36-45%% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали нормализации ALT; 29-36% субъектов, принимающих начальную дозу 180 микрограммов в неделю, достигали нормализации ALT + $>2 \log_{10}$ снижения.

62. Способ по п.1, где субъект имеет базовую оценку по шкале Чайлда-Туркотта-Пью 5-6 (класс А) или 1-2, или 1-3, или 2-4, или 3-4, или 2-5, или 3-5, или 2-6.

63. Способ по п.1, где у субъекта диагностирован гепатит на основании одного или более из следующих: биопсия печени, тест на функции печени, ультразвук, измерение градиента печеночного венозного давления (HVPG), уровень ALT, другие анализы крови, или уровень альбумина.

64. Способ по п.63, где уровень аланинаминотрансферазы (ALT) в сыворотке определяют в пределах 24 недель до лечения, в начале лечения, в пределах 24 месяцев, 24 месяцев - 1 месяца или в пределах 12 месяцев - 1 дня до лечения.

65. Способ по п.1, где титр HDV у субъекта повышается от исходного уровня до повышенного HDV титра перед падением ниже исходного уровня во время курса лечения, где уровень HDV у субъекта повышается до более чем 10%, более чем 25%, более чем 50%, более чем 75%, более чем 100%, более чем 150% или более чем 200% от исходного уровня, или между около 25-50% от исходного уровня, или от 25-100% от исходного уровня, или от 50-200% от исходного уровня.

66. Способ по п.65, где повышение HDV титра у субъекта происходит в течение 2 недель после начала терапии.

67. Способ по п.66, где повышенный титр у субъекта опускается до ниже исходного уровня в течение 2 недель или в течение 3 недель после начала терапии.

68. Способ по п.69, где субъект демонстрирует улучшение одного или более параметров функции печени, где улучшенная функция печени представляет собой улучшение уровня одного или более сывороточных маркеров.

69. Способ по п.68, где один или более параметров функции печени включают один или более из сывороточного альбумина, билирубина, аланинаминотрансферазы (ALT), аспаратаминотрансферазы (AST), протромбина, альфа2-макроглобулина, аполипопротеина A1, гаптоглобина или гамма-глутамилтранспептидазы (GGT).

70. Способ по п.1, где субъект демонстрирует улучшение фиброза печени после лечения или в процессе лечения.

71. Способ по п.70, где фиброз печени оценивается одним или более из следующих: биопсия с гистологическим анализом, транзитная ультразвуковая эластография или магнитная резонансная эластография.

72. Способ по п.70, где улучшение фиброза печени составляет по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, улучшение 5-40%, 10-50, 50-100%.

73. Способ по п.70, где улучшение измеряют по функциональным параметрам, где

функциональные параметры представляют собой одно или более из улучшения уровня сывороточного маркера(маркеров) или улучшение фиброза печени) по сравнению с исходным уровнем.

74. Способ по п.73, где исходный уровень является одним или более из определенных в момент начала лечения, в другой момент во время курса лечения или по сравнению со здоровым субъектом.

75. Способ по п.1, где, если субъект имеет повышение больше чем на один \log_{10} уровней РНК HDV в процессе лечения, как измерено от исходного уровня, субъект прекращает лечение на одну неделю, две недели, три недели или до тех пор, пока субъект не будет иметь стабилизированную HDV вирусную нагрузку до исходного уровня.

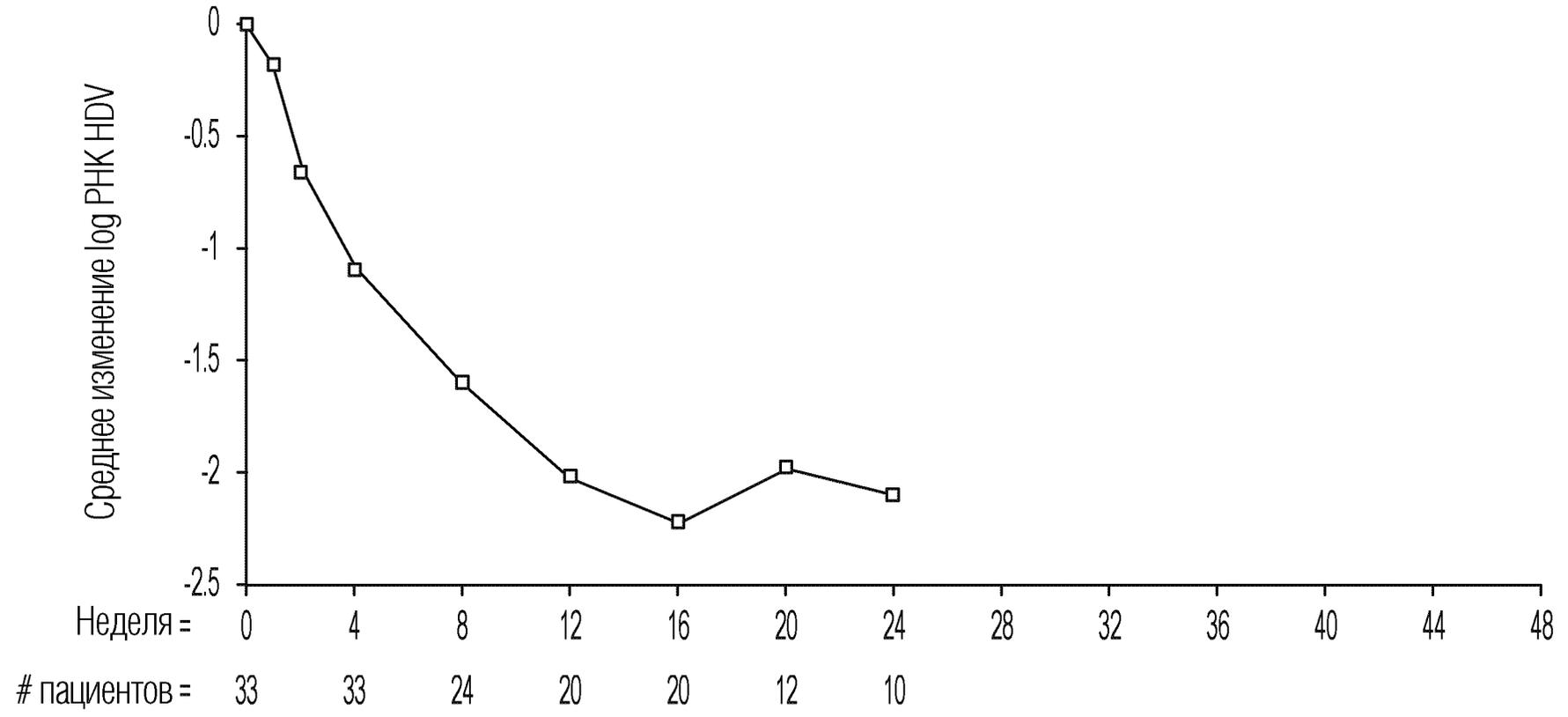
76. Способ по п.1, где после начала лечения субъект имеет приблизительно 24-32% вероятности резкого повышения ALT от исходного значения; или 12-16%, при измерении от окончания лечения.

77. Способ по п.76, где резкое повышение представляет собой транзистное повышение, которое составляет $\geq 4x$: исходного значения, значения по окончании лечения или от верхнего предела нормы.

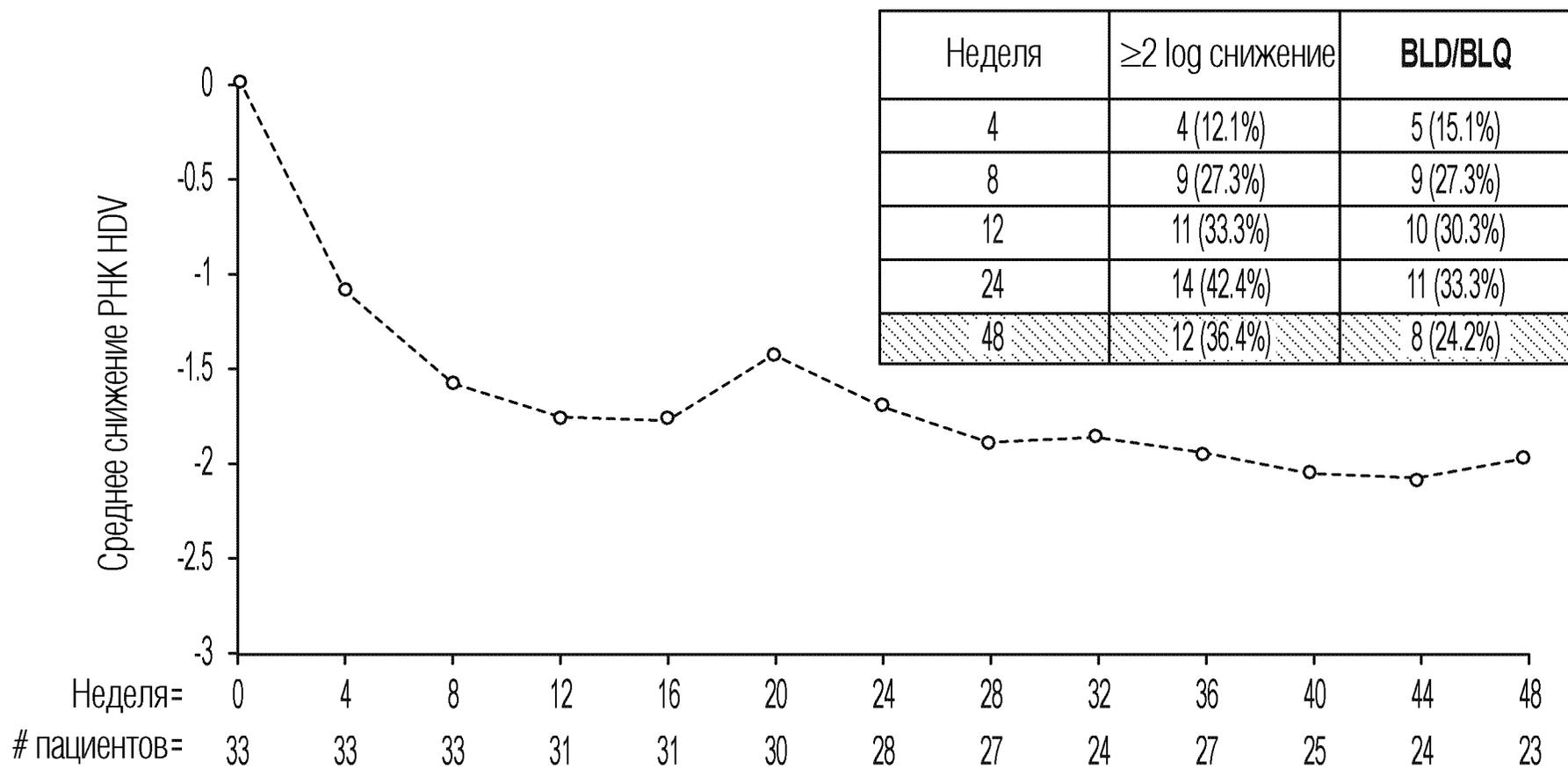
78. Способ по п.76, где 44-92% субъектов испытывали нормализацию ALT после резкого повышения, где резкое повышение измерено от исходного уровня или измерено от окончания лечения.

79. Способ по п.1, где перед началом лечения субъект имеет уровень аланинаминотрансферазы (ALT) в сыворотке, который выше верхнего предела нормы (ULN), и курс лечения приводит к улучшению уровня ALT в сыворотке у субъекта до уровня в пределах ULN.

80. Способ по п.63, где биопсию делают в пределах 6 месяцев до начала лечения; в пределах 18 месяцев до начала лечения; в пределах 1 дня - 24 месяцев до начала лечения.



ФИГ. 1



ФИГ. 2

неделя 48	N	Mean VL Decline	≥2 log снижение**	BLD/BLQ**
120 мкг*	13/17	-1.18 log	4 (24.5%)	3 (17.6%)
180 мкг*	10/16	-2.35 log	6 (37.5%)	5 (31.2%)

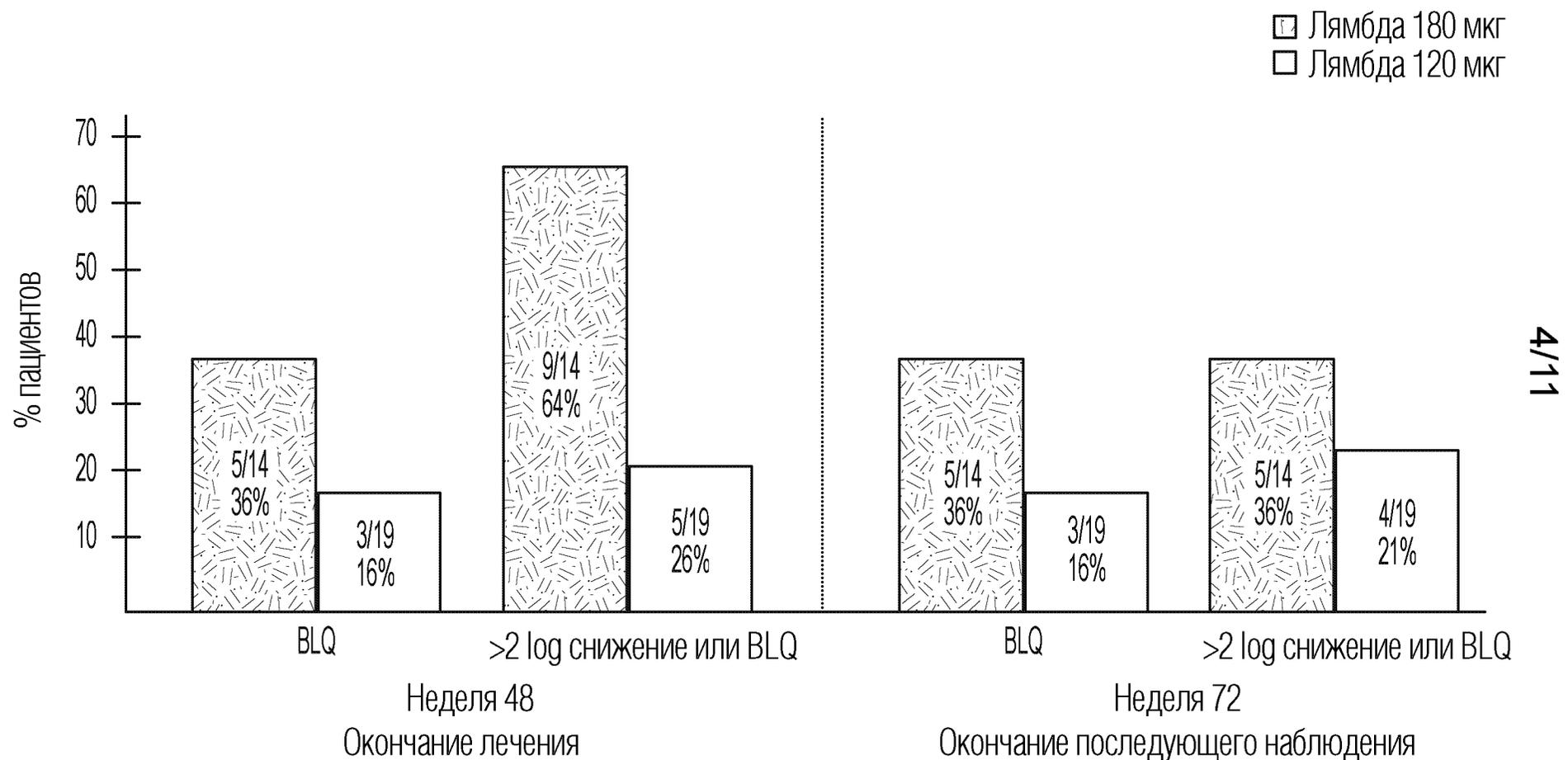


*рандомизированная доза

**По протоколу

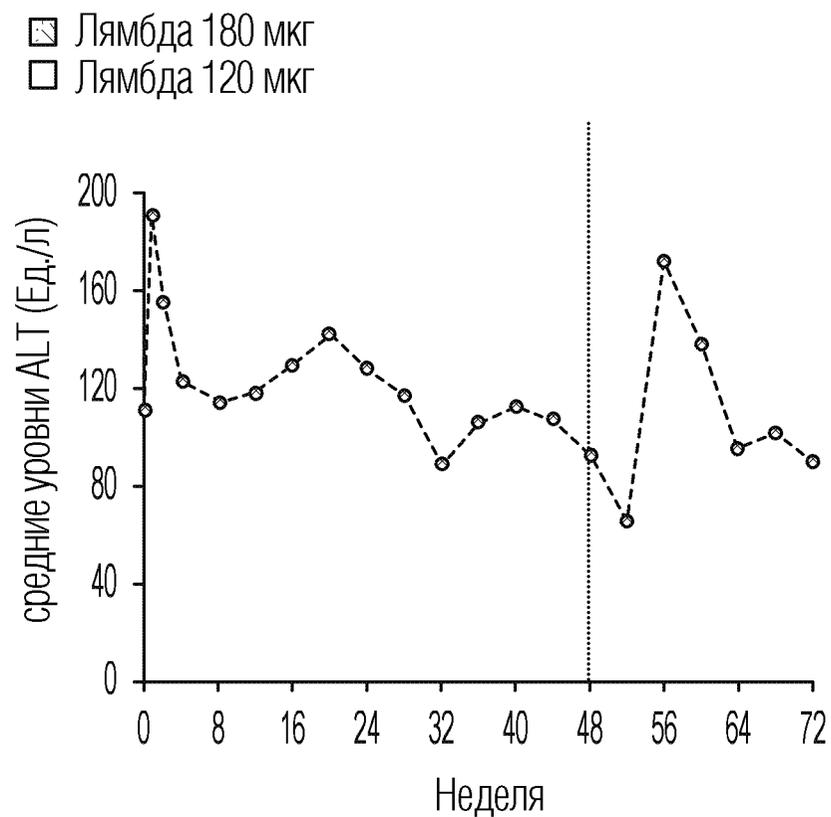
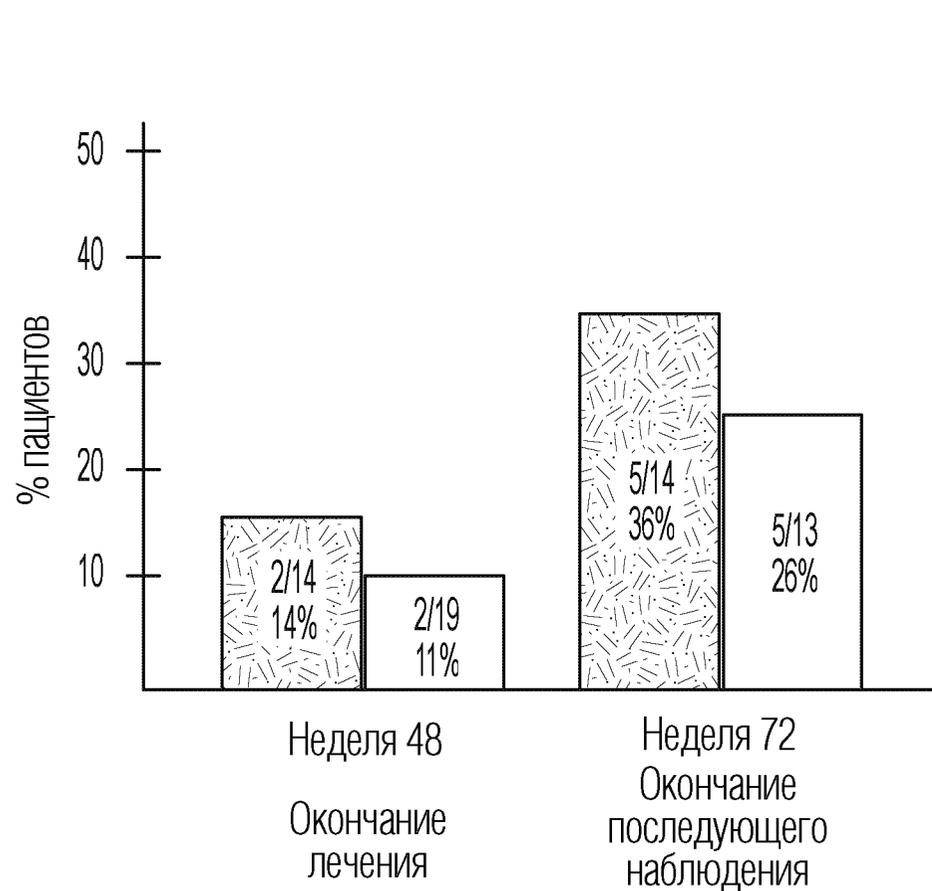
ФИГ. 3

Снижение РНК HDV при использовании Лямбда



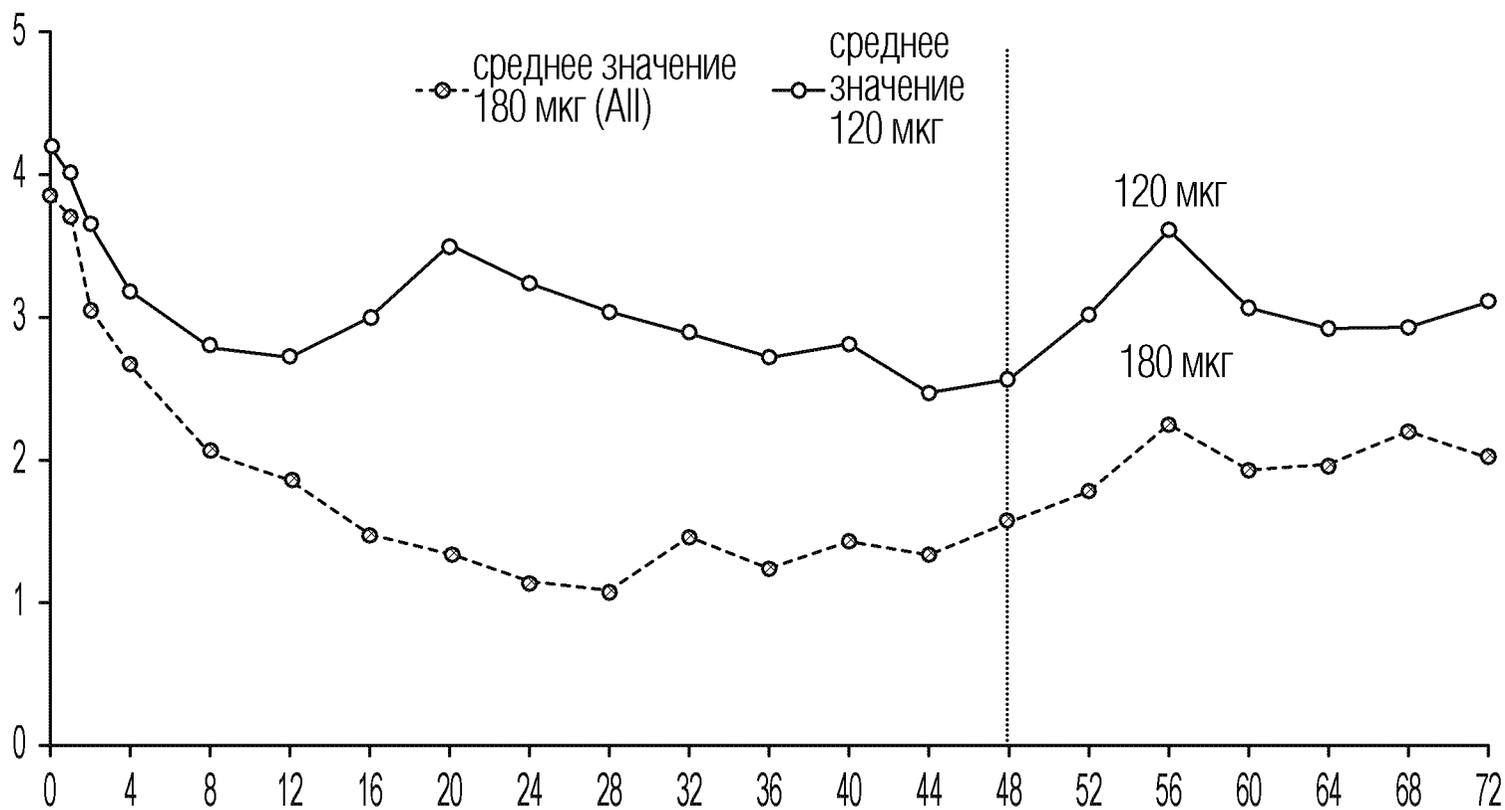
ФИГ. 4

нормализация ALT при введении Лямбда



ФИГ. 5

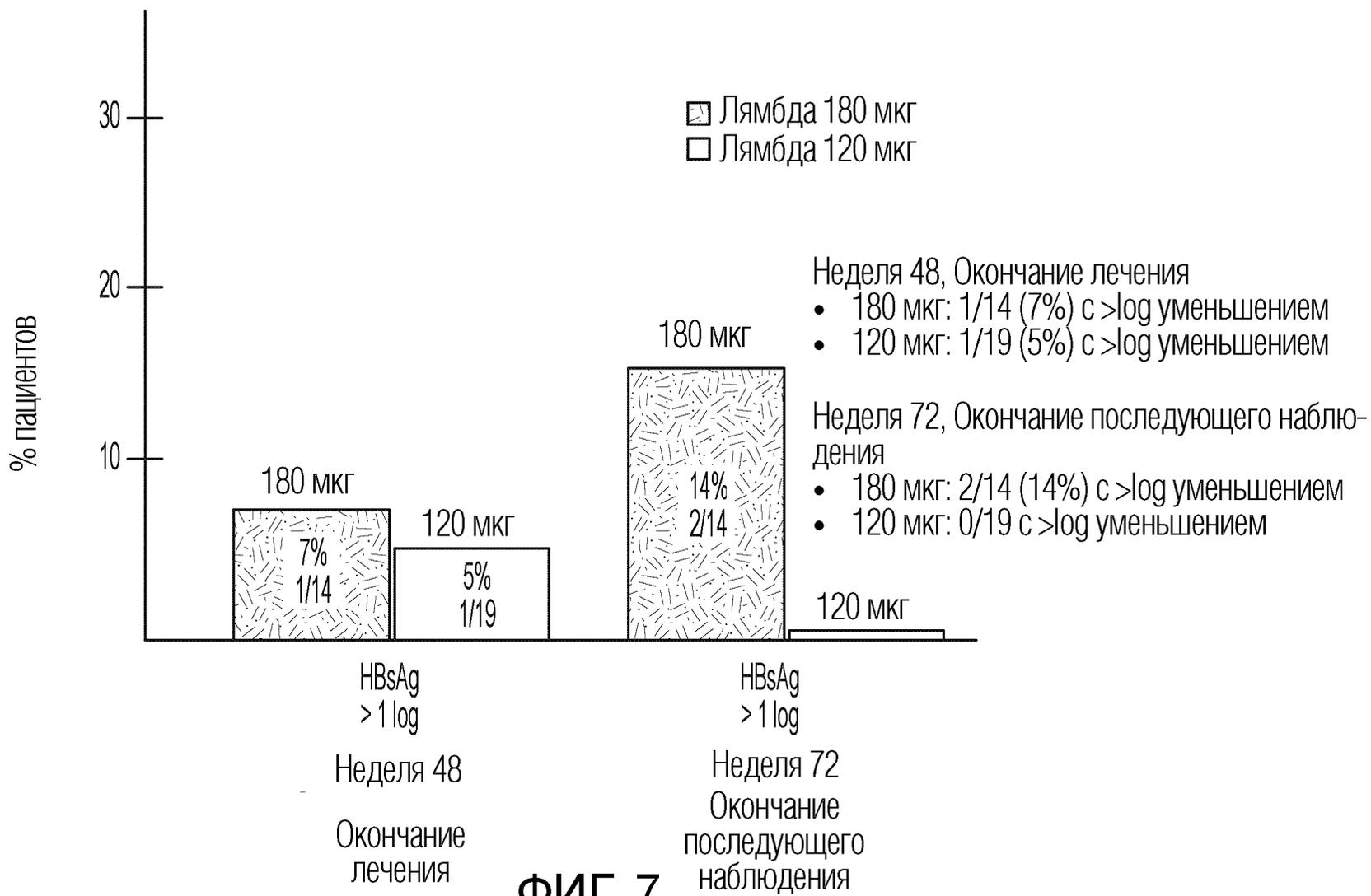
снижение РНК HDV при использовании Лямбда



среднее изменение 48 неделя 120 мкг group = $-1.6 \log_{10}$
среднее изменение 48 неделя 180 мкг group = $-2.3 \log_{10}$

ФИГ. 6

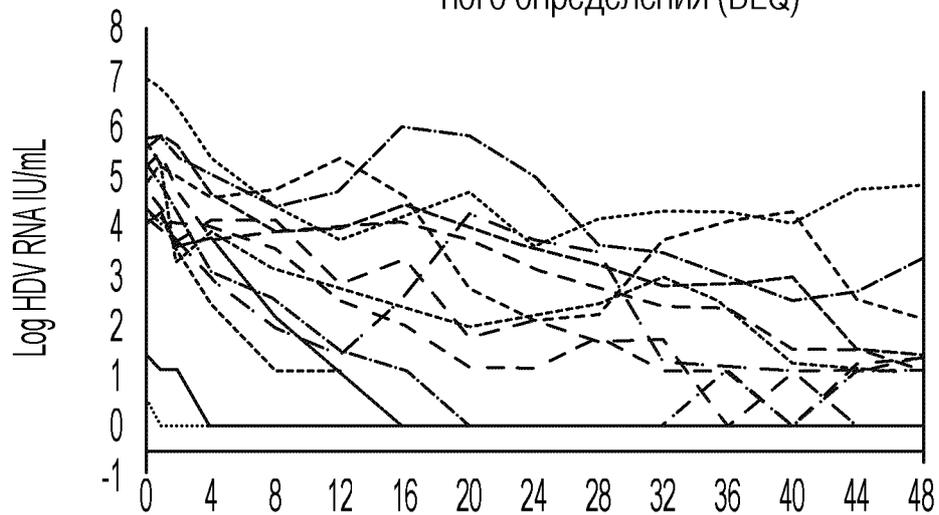
Снижения HBSAG продолжаютя после окончания лечения



ФИГ. 7

Отвечающие на лечение на неделе 48

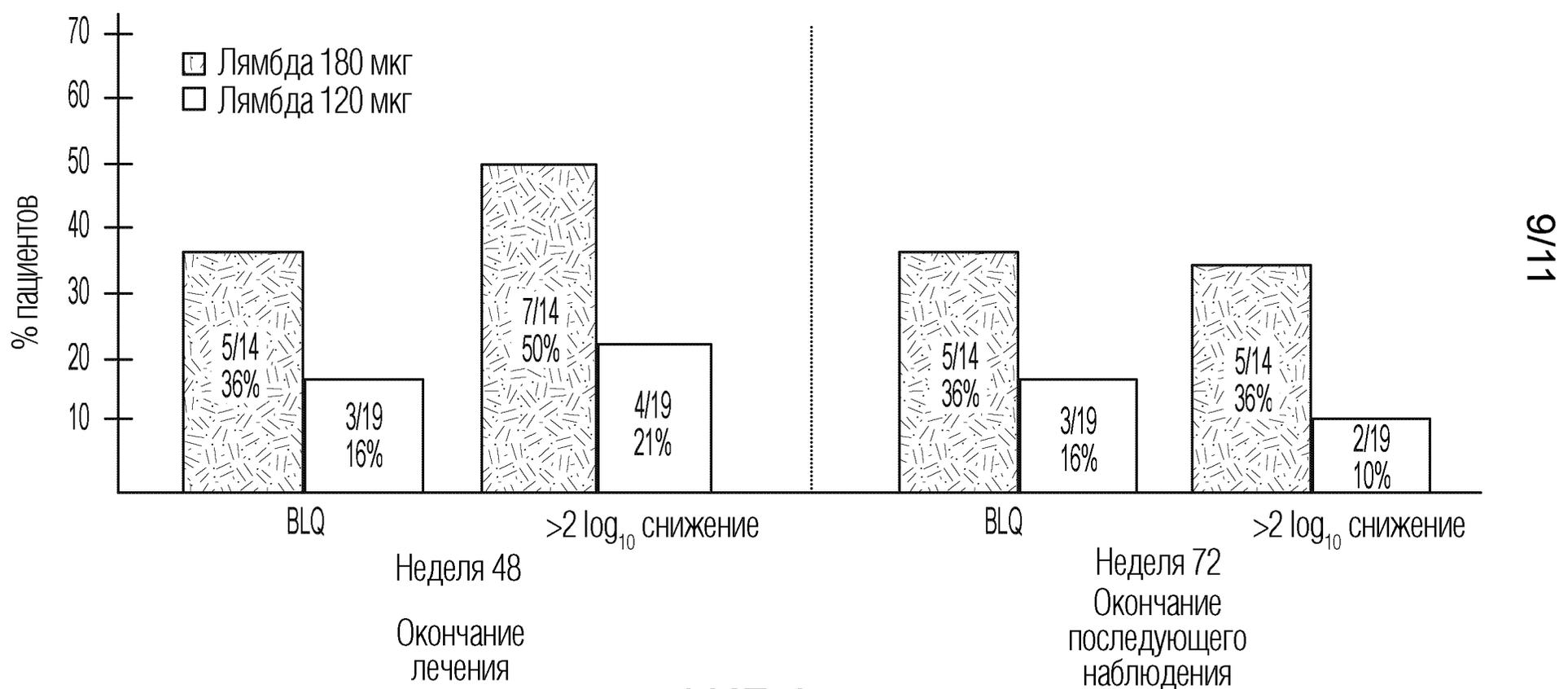
$\geq 2 \log_{10}$ снижение ниже уровня количественного определения (BLQ)



уровень количественного определения=1,1 МЕд./мл

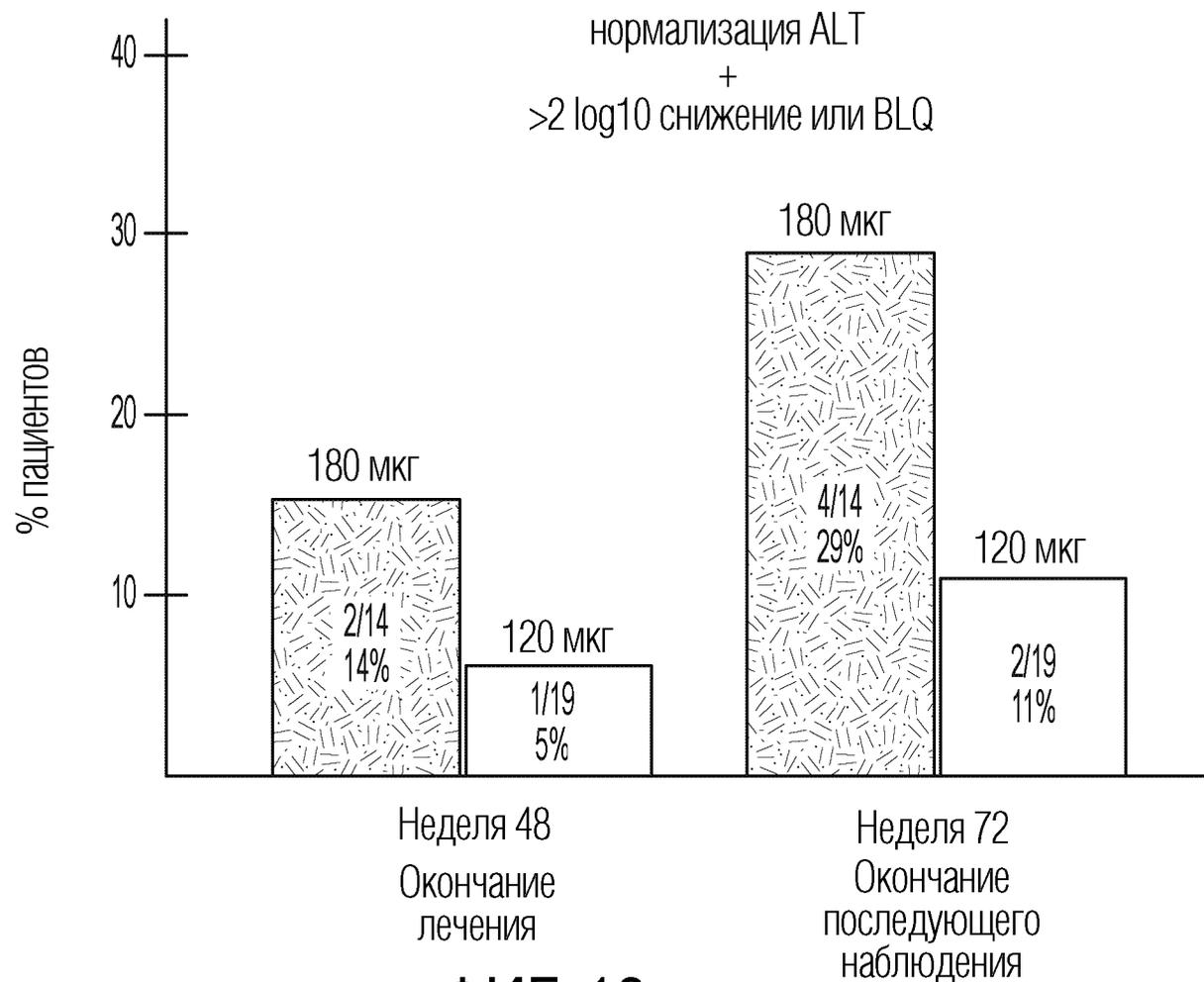
ФИГ. 8

Продemonстрированный устойчивый вирусологический ответ (DVR)
 DVR=36% через 24 недели после лечения при использовании Лямбда 180 мг



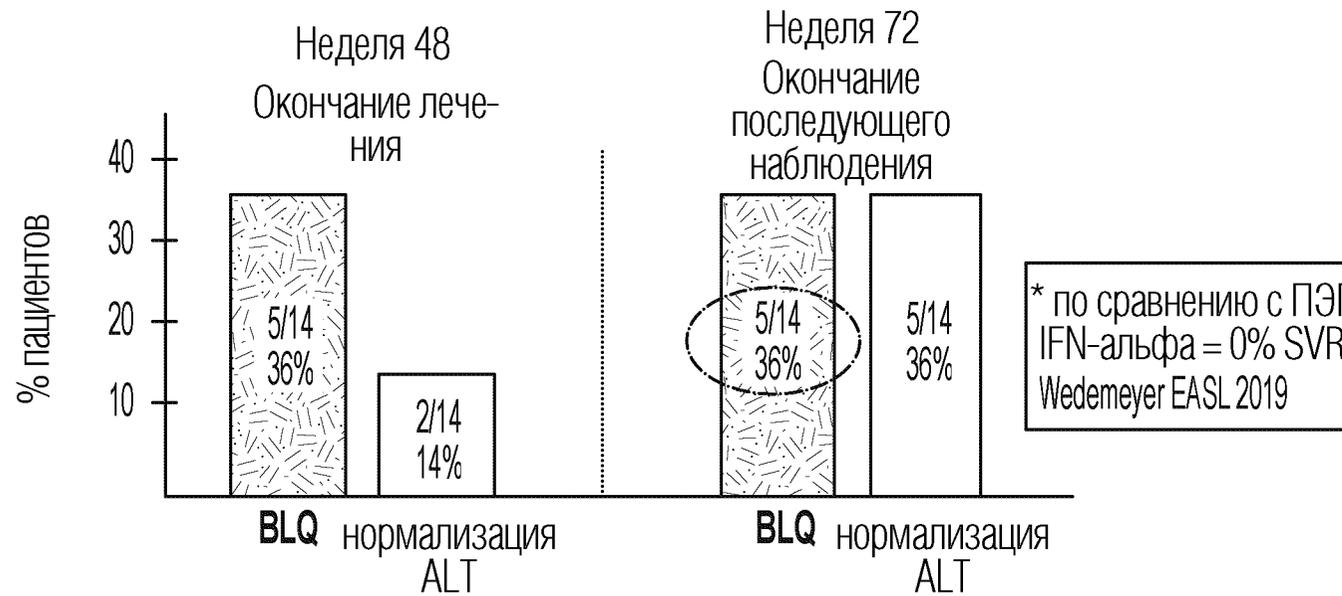
ФИГ. 9

нормализация ALT & снижение уровня РНК HDV
конечные точки для улучшения печени и вирусологический ответ



ФИГ. 10

Лямбда: 36% устойчивый вирусологический ответ



DVR=BLQ через 24 недели после лечения

Etzion et al, EASL 2019

ФИГ. 11