

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390073 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.06

(22) Дата подачи заявки
2021.06.22

(51) Int. Cl. C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ
ВИРУСОМ ГЕПАТИТА D

(31) 62/705,318

(32) 2020.06.22

(33) US

(86) PCT/US2021/070742

(87) WO 2021/263271 2021.12.30

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Калмейер Роналд Комелис Мари,
Бирмер Майкл, Ленц Оливер, Бёмон
Мария Глория, Дэвис Хетер Линн,
Какуда Томас Наоки (US)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) В изобретении описаны агенты для РНК-интерференции (РНКи), предназначенные для лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита D (HDV), у субъекта, который нуждается в этом.

A1

202390073

202390073

A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА D

5

Перекрестная ссылка на родственную заявку

Настоящая заявка претендует на приоритет предварительной заявки на патент США, поданной 22 июня 2020 года, описание которой в полном объеме включено в настоящее описание путем ссылки.

10 Ссылка на перечень последовательностей, прилагаемый в электронном виде

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, поданный в электронном виде через EFS-Web в форме перечня последовательностей в формате ASCII с названием файла размером 5 КБ «065814_44WO1_Sequence_Listing» и датой создания 18 июня 2021 года.

15 Перечень последовательностей, поданный через EFS-Web, является частью спецификации и включен в настоящее описание в полном объеме в качестве ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится в целом к композициям и наборам, содержащим компонент, участвующий в РНК-интерференции (РНКi) (компонент РНКi), и/или анти-HBV агент и/или анти-HDV агент, более конкретно анти-HBV агент, где анти-HBV агент представляет собой нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или интерферон (IFN), и их применению для лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита D.

25 Предпосылки создания изобретения

Вирус гепатита D (HDV) представляет собой небольшой сферический вирус. Он имеет внешнюю оболочку, содержащую три типа оболочечных белков вируса гепатита В (HBV) (т.е. большие, средние и малые поверхностные антигены вируса гепатита В), и липиды хозяина, окружающие внутренний нуклеокапсид. Нуклеокапсид каждого генома содержит одноцепочечную
30 кольцевую РНК и примерно 200 молекул антигена вируса гепатита D (HDAg). Установлено, что центральная область HDAg связывает РНК. Несколько

взаимодействий опосредуются также «coiled-coil»-областью на аминоконце HDAg.

Кольцевой геном вируса гепатита D является уникальным среди вирусов животных из-за высокого содержания нуклеотидов GC. Геном HDV находится в виде одноцепочечной замкнутой кольцевой РНК с отрицательной цепью. Нуклеотидная последовательность обладает 70%-ной самокомплементарностью, что позволяет геному формировать частично двухцепочечную палочковидную структуру РНК. Имея геном, состоящий примерно из 1700 нуклеотидов, HDV представляет собой самый маленький вирус из тех, которые заражают животных.

Заражение HDV приводит к хроническому заболеванию печени, для которого отсутствует утвержденное эффективное лечение. Заражение HDV имеет место только в контексте совместной инфекции с HBV, поскольку в случае HDV требуется присутствие HBsAg для образования инфекционных вирусных частиц.

Существует высокая неудовлетворенная потребность в медицинской помощи для пациентов, совместно инфицированных HBV и HDV, поскольку совместная инфекция связана с более ранним развитием цирроза печени, повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) и увеличением смертности, связанной с печенью, и общей смертности. В настоящее время отсутствуют лекарственные средства, одобренные для лечения HDV-инфекции. Доступные в настоящее время варианты лечения гепатита D являются неоптимальными, и у пациентов в отсутствии лечения наблюдается быстрое прогрессирование заболевания.

Описание всех публикаций, патентов, заявок на патент и опубликованных заявок на патент, упомянутых в настоящем описании, в полном объеме включено в него в качестве ссылки.

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем описании предложен способ лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита D (HDV), у субъекта, который нуждается в этом, предпочтительно у человека, который нуждается в этом, где способ включает введение субъекту в эффективном количестве фармацевтической композиции, которая содержит компонент РНКi, включающий:

(I) первый РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:15; и

(II) второй РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:19,

где компонент РНКi вводят субъекту путем внутривенной или подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi вводят один раз в месяц (или Q4W), один раз каждые два месяца (или Q8W) или один раз каждые три месяца (или Q12W), более конкретно один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi вводят в дозе примерно 40-200 мг, более конкретно 100 мг, 150 мг или 200 мг, более конкретно 100 мг.

В настоящем описании предложена также фармацевтическая композиция, предназначенная для применения для лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита D, у субъекта, который нуждается в этом, предпочтительно у человека, который нуждается в этом, где фармацевтическая композиция содержит в эффективном количестве компонент РНКi, где компонент РНКi включает:

(I) первый РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:15; и

(II) второй РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:19,

где компонент РНКi приготавливают в форме, предназначенной для введения субъекту путем внутривенной или подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi приготавливают в форме, предназначенной для введения один раз в месяц (или Q4W), один раз каждые два месяца (или Q8W) или один раз каждые три месяца (или Q12W), более конкретно один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi вводят в дозе примерно 40-200 мг, более конкретно 100 мг, 150 мг или 200 мг, более конкретно 100 мг.

Другим основным объектом изобретения, представленным в заявке, является комбинация или набор, содержащая/содержащий:

(1) фармацевтическую композицию, содержащую в эффективном количестве компонент РНКi, включающий:

(I) первый РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:15; и

(II) второй РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:19;

и

(2) фармацевтическую композицию, содержащую в эффективном количестве анти-HBV агент и/или анти-HDV агент, более конкретно анти-HBV агент, где анти-HBV агент представляет собой нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или интерферон (IFN),

5 где комбинация или набор предназначена/предназначен для применения для лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита D (HDV) у субъекта, который нуждается в этом, предпочтительно у человека, который нуждается в этом.

10 Другим основным объектом изобретения, представленным в заявке, является комбинация или набор, содержащая/содержащий:

(1) фармацевтическую композицию, содержащую в эффективном количестве компонент РНКi, включающий:

15 (I) первый РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:15; и

20 (II) второй РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:19;

и

30 (2) фармацевтическую композицию, содержащую в эффективном количестве анти-HBV агент и/или анти-HDV агент, более конкретно анти-HDV агент, где анти-HDV агент представляет собой ингибитор проникновения HDV и/или ингибитор фарнезилтрансферазы,

где комбинация или набор предназначена/предназначен для применения для лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита D (HDV) у субъекта,

который нуждается в этом, предпочтительно у человека, который нуждается в этом.

Кроме того, в настоящем описании предложено эффективное количество компонента РНКi и необязательно анти-HBV агента и/или анти-HDV агента, более конкретно необязательно анти-HBV агента, где анти-HBV агент представляет собой нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или интерферон (IFN), предназначенное для приготовления лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита D (HDV) у субъекта, который нуждается в этом, предпочтительно у человека, который нуждается в этом, где:

(а) компонент РНКi содержит:

(I) первый РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:15; и

(II) второй РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:19;

и

(б) нуклеозидный аналог или нуклеотидный аналог предпочтительно представляет собой энтекавир, тенофовира дизопроксил фумарат, тенофовира алафенамид, ламивудин, телбивудин или их комбинацию,

где компонент РНКi вводят субъекту, который нуждается в этом, путем внутривенной или подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi вводят один раз в месяц (или Q4W), один раз каждые два месяца (или Q8W) или один раз каждые три месяца (или Q12W), более конкретно один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления

изобретения компонент РНКi вводят в дозе примерно 40-200 мг, более конкретно 100 мг, 150 мг или 200 мг, более конкретно 100 мг.

В любом из способов и в других объектах изобретения, указанных в настоящем описании, лечение включает дополнительно введение в эффективном количестве анти-HBV агента и/или анти-HDV агента, более конкретно введение в эффективном количестве анти-HBV агента, где анти-HBV агент представляет собой нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или интерферон (IFN), более конкретно введение в эффективном количестве нуклеозидного аналога или нуклеотидного аналога. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеозидный аналог или нуклеотидный аналог может представлять собой, например, энтекавир, тенофовира дизопроксил фумарат, тенофовира алафенамид, ламивудин, телбивудин или их комбинацию, более конкретно энтекавир, тенофовира дизопроксил фумарат, тенофовира алафенами или их комбинацию.

В любом из способов и в других объектах изобретения, указанных в настоящем описании, по меньшей мере один/одно другой/другое агент или соединение против вируса гепатита В (HBV) представляет собой по меньшей мере один/одно анти-HBV агент или соединение, отличный/отличное от компонента РНКi, указанного в настоящей заявке, более конкретно отличный/отличное от анти-HBV siРНК, более конкретно по меньшей мере один анти-HBV агент, выбранный из группы, которая состоит из противовирусных средств прямого действия (таких как нуклеоз(т)идные аналоги, более конкретно энтекавир, тенофовира дизопроксил фумарат, тенофовира алафенамид, ламивудин, телбувидин или их комбинация), цитокинов (таких как интерферон, более конкретно интерферон альфа, интерферон лямбда, пэгилированный интерферон, пэгилированный интерферон альфа), ингибиторов ДНК-полимеразы HBV; иммуномодуляторов; модуляторов толл-подобного рецептора (например, модуляторов толл-подобного рецептора 7; модуляторов толл-подобного рецептора 8; модуляторов толл-подобного рецептора 3; модуляторов толл-подобного рецептора 9); лигандов рецептора интерферона альфа; ингибиторов гиалуронидазы; модуляторов IL-10; ингибиторов HBsAg; ингибиторов циклофилина; профилактических вакцин против HBV; терапевтических вакцин против HBV; ингибиторов проникновения вируса HBV; модуляторов эндонуклеазы; ингибиторов рибонуклеотидредуктазы; ингибиторов Е-антигена

вируса гепатита В; антител к HBV, мишенью которых являются поверхностные антигены вируса гепатита В; антител к HBV; антагонистов хемокина CCR2; агонистов тимозина; цитокинов, таких как IL-12; модуляторов сборки капсида, ингибиторов нуклеопротеина (ингибиторы белка ядра или капсида HBV));

5 полимеров нуклеиновых кислот (NAP); стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1; стимуляторов NOD2; ингибиторов репликации вируса гепатита В; ингибиторов PI3K; ингибиторов сссДНК (замкнутая ковалентная кольцевая ДНК); ингибиторов иммунных контрольных точек, таких как ингибиторы PD-L1, ингибиторы PD-1, ингибиторы TIM-3, ингибиторы
10 TIGIT, ингибиторы Lag3, ингибиторы CTLA-4; агонистов костимуляторных рецепторов, которые экспрессируются на иммунных клетках (более конкретно на Т-клетках), таких как CD27 и CD28; ингибиторов ВТК; других лекарственных средств, предназначенных для лечения HBV; ингибиторов IDO; ингибиторов аргиназы и ингибиторов KDM5.

15 В любом из способов и в других объектах изобретения, указанных в настоящем описании, по меньшей мере один/одно другой/другое анти-HDV агент или соединение представляет собой по меньшей мере один/одно анти-HDV агент или соединение, отличный/отличное от компонента РНК_i, указанного в настоящей заявке, более конкретно ингибитор проникновения HDV (например,
20 мирклудекс (буливертид)) и/или ингибитор фарнезилтрансферазы (например, лонафарниб). В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один другой анти-HDV агент (например, мирклудекс (буливертид)) и/или ингибитор фарнезилтрансферазы (например, лонафарниб)) вводят до введения компонента РНК_i. В некоторых вариантах осуществления изобретения по
25 меньшей мере один другой анти-HDV агент (например, мирклудекс (буливертид)) и/или ингибитор фарнезилтрансферазы (например, лонафарниб)) вводят до введения компонента РНК_i и введение прекращают после начала введения компонента РНК_i.

В любом из способов и в других объектах изобретения, указанных в
30 настоящем описании, нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или интерферон (IFN) не вводят до введения компонента РНК_i. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНК_i вводят до или одновременно с введением нуклеоз(т)идного аналога (NUC) или интерферона (IFN).

В любом из способов и в других объектах изобретения, указанных в настоящем описании, субъект инфицирован одновременно HDV/вирусом гепатита В (HBV). В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет также цирроз, более конкретно компенсированный цирроз. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект не имеет цирроза.

В любом из способов и в других объектах изобретения, указанных в настоящем описании, согласно одному из вариантов первый или второй РНКi-агент содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид или по меньшей мере одну модифицированную связь между нуклеозидами. В другом варианте практически все нуклеотиды в первом и втором РНКi-агентах представляют собой модифицированные нуклеотиды. В следующем варианте первый или второй РНКi-агент дополнительно содержит таргетирующий лиганд, конъюгированный с первым или вторым РНКi-агентом. В одном из объектов изобретения таргетирующий лиганд содержит N-ацетилгалактозамин. В конкретном объекте изобретения таргетирующий лиганд выбран из группы, состоящей из (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39) и (NAG39)s. В одном из вариантов таргетирующий лиганд представляет собой (NAG25), (NAG25)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG37) или (NAG37)s. В другом варианте таргетирующий лиганд конъюгирован со смысловой цепью первого или второго РНКi-агента. В другом варианте таргетирующий лиганд конъюгирован с 5'-концом смысловой цепи первого или второго РНКi-агента. В следующем варианте первый и второй РНКi-агенты содержат дуплекс, выбранный из группы, которая состоит из: антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 1, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 10; антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 2, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 11; антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 3, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 11; антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 4, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 12; антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO:

16; антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 17; антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 2, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 13; и антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 18. В конкретном варианте первый и второй РНКi-агенты каждый независимо друг от друга конъюгирован с таргетирующим лигандом, который содержит N-ацетилгалактозамин, и первый, и второй РНКi-агенты независимо содержат дуплекс выбранный из группы, которая состоит из: антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 2, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 11; антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 4, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 12; антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 16; антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 2, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 13; и антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 18. В следующем варианте массовое соотношение первого РНКi-агента и второго РНКi-агента находится в диапазоне от примерно 1:2 до примерно 5:1. В другом варианте массовое соотношение первого РНКi-агента и второго РНКi-агента составляет примерно 2:1. В некоторых объектах изобретения первый и второй РНКi-агенты каждый независимо друг о друга конъюгирован с (NAG37)_s, первый РНКi-агент содержит антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 2, и смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 11, и второй РНКi-агент содержит антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 8, и смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 16.

В любом из способов и в других объектах изобретения, указанных в настоящем описании, компонент РНКi находится в шприце, например, стеклянном шприце, и, при этом, шприц необязательно можно применять для самостоятельного введения пациентом компонента РНКi или для введения компонента РНКi пациенту неподготовленным персоналом.

В любом из способов и в других объектах изобретения, указанных в настоящем описании, шприц можно применять для самостоятельного введения пациентом компонента РНКi, и, при этом, шприц помещен в эргономичный корпус или рукоятку для стабилизации шприца для самостоятельного введения пациентом, или находится в устройстве для самоинъекции.

Другие объекты, особенности и преимущества изобретения должны стать очевидными после ознакомления с приведенным ниже описанием, включая подробное описание изобретения и предпочтительные варианты осуществления изобретения и прилагаемую формулу изобретения.

5 Подробное описание изобретения

Приведенное ниже описание представлено для того, чтобы обычный специалист в данной области обладал возможностью воспроизводить на практике и применять различные варианты осуществления изобретения. Описания конкретных композиций, методик и применений представлены только в качестве примеров. Различные модификации примеров, указанных в настоящем описании, должны быть очевидны специалистам в данной области, и общие принципы, указанные в настоящем описании, можно применять к другим примерам и вариантам применения без отклонения от сущности и объема различных вариантов осуществления изобретения. Таким образом, различные варианты осуществления изобретения не направлены на ограничение описанных и продемонстрированных в настоящей заявке примеров, но должны соответствовать объему формулы изобретения.

Различные публикации, статьи и патенты процитированы или описаны в разделе «Предпосылки создания изобретения» и во всей спецификации; каждая из указанных ссылок в полном объеме включена в настоящий документ путем ссылки. Обсуждение документов, актов, материалов, устройств, изделий или т.п., которые были включены в настоящее описание, предназначено для обоснования настоящего изобретения. Такое обсуждение не является признанием того, что любой или все эти проблемы являются частью существующего уровня техники в отношении любых раскрытых или заявленных изобретений.

Если не указано иное, то все технические и научные понятия, применяемые в описании, имеют то значение, которое является хорошо известным обычному специалисту в области, к которой относится данное изобретение. В противном случае некоторые понятия, применяемые в описании, имеют значения, указанные в спецификации. Все патенты, опубликованные заявки на патент и публикации, процитированные в описании, включены в него путем ссылки, так, если бы они были полностью изложены в описании.

Следует отметить, что в контексте настоящего описания и в прилагаемой формуле изобретения применение понятий в единственном числе подразумевает их применение во множественном числе, если из контекста четко не следует иное.

5 Если не указано иное, то понятие «по меньшей мере», предшествующее ряду элементов, следует понимать как относящиеся к каждому из элементов в ряду. Специалистам в данной области должны быть очевидны или они могут установить с использованием не более чем обычных экспериментов, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления изобретения, указанных в
10 настоящем описании. Подразумевается, что указанные эквиваленты подпадают под объем настоящего изобретения.

В настоящей спецификации и в прилагаемой формуле изобретения, если из контекста не требуется иное, следует понимать, что понятие «содержат» и его вариации, такие как «содержит» и «содержащий», подразумевает включение
15 указанного целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий, но не исключение любого другого целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий. При применении в контексте настоящего описания понятие «содержащий» можно заменять понятием «входящий» или «включающий» или иногда при применении в контексте настоящего описания заменять понятием
20 «имеющий».

Применение в контексте настоящего описания понятия «состоящий из» исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не указанные в пункте формулы изобретения. Применение в контексте настоящего описания понятия «практически состоящий из» не исключает материалы или стадии, которые
25 существенно не влияют на основные и новые характеристики, указанные в формуле изобретения. Любое из вышеупомянутых понятий «содержащий», «входящий», «включающий» и «имеющий», где бы оно ни использовалось в контексте объекта или варианта осуществления изобретения, можно заменять понятием «состоящий из» или «практически состоящий из», для того, чтобы
30 варьировать области применения настоящего описания.

В контексте настоящего описания объединяющее понятие «и/или», включенное между несколькими перечисляемыми элементами, понимается как охватывающее как отдельные, так и комбинированные варианты. Например,

когда два элемента соединены с помощью «и/или», то первый вариант относится к возможности применения первого элемента без второго. Второй вариант относится к возможности применения второго элемента без первого. Третий вариант относится к возможности применения первого и второго элементов вместе. Подразумевается, что любой из этих вариантов подпадает под значение и, следовательно, удовлетворяет требованию понятия «и/или», используемого в контексте настоящего описания. Возможность одновременного применения более чем одного из вариантов также понимается как подпадающая под указанное значение и, следовательно, как удовлетворяющая требованию понятия «и/или».

Если не указано иное, то любое численное значение, такое как концентрация или диапазон концентраций, указанное в настоящем описании, следует понимать как понятие, модифицированное во всех случаях включением понятия «примерно». Таким образом, численное значение обычно включает $\pm 10\%$ от указанного значения. Например, концентрация 1 мг/мл включает концентрацию от 0,9 мг/мл до 1,1 мг/мл. Аналогично этому, диапазон концентраций от 1 мг/мл до 10 мг/мл включает концентрации от 0,9 мг/мл до 11 мг/мл. В контексте настоящего описания применение численного диапазона четко включает все возможные поддиапазоны, все отдельные численные значения в пределах этого диапазона, включая целые числа в пределах таких диапазонов и доли значений, если из контекста четко не следует иное.

Под понятием «необязательный» или «необязательно» подразумевается, что событие, указанное после него, может произойти или может не произойти. Понятие охватывает случаи, когда событие может произойти или может и не произойти.

Понятие «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, материалы для нанесения покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, придающие изотоничность и замедляющие абсорбцию агенты и т.п. Применение указанных сред и агентов для фармацевтически активных субстанций хорошо известно в данной области. За исключением случаев, когда любая обычная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, предполагается их использование в фармацевтических

композициях. В фармацевтические композиции можно включать также дополнительные активные ингредиенты.

Понятие «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли любого из указанных в настоящем описании соединений, для которой известно, что она является нетоксичной и в фармацевтической литературе описано ее
5 общепринятое применение. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения сохраняет биологическую эффективность соединений, указанных в настоящем описании, и не является нежелательной с биологической или иных точек зрения. Примеры
10 фармацевтически приемлемых солей описаны у Berge и др., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharmaceutical Sciences*, 66(1), январь 1977 г., сс. 1-19. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли можно получать с использованием неорганических кислот или органических кислот. Неорганические кислоты, из которых можно получать соли, включают, например, соляную кислоту,
15 бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Органические кислоты, из которых можно получать соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, молочную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту,
20 фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтилсульфоновую кислоту, *para*-толуолсульфоновую кислоту, стеариновую кислоту и салициловую кислоту. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований можно получать с
25 использованием неорганических и органических оснований. Неорганические основания, из которых можно получать соли, включают, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец и алюминий. Органические основания, из которых можно получать соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины; замещенные
30 амины, включая встречающиеся в естественных условиях замещенные амины; циклические амины; и основные ионообменные смолы. Примеры органических оснований включают изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых вариантах осуществления

изобретения фармацевтически приемлемую соль присоединения основания выбирают из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Фармацевтически приемлемые соли, предлагаемые в изобретении, можно получать из родительского соединения, содержащего кислотную или основную группу, с помощью общепринятых химических процедур. Как правило, указанные соли можно получать с помощью реакции соединений в форме свободной кислоты или свободного основания со стехиометрически соответствующим/соответствующей основанием или кислотой в воде, органическом растворителе или их смеси. Как правило, предпочтительными являются неводные среды типа простого эфира, этилацетата, этанола, изопропанола, ацетонитрила и т.д.

Понятия «пациент» и «субъект» относятся к животному, такому как млекопитающее, птица или рыба. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент или субъект представляет собой млекопитающее. Понятие «млекопитающее» в контексте настоящего описания включает любое млекопитающее. Примеры млекопитающих включают (но не ограничиваясь только ими) коров, лошадей, овец, свиней, кошек, собак, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, приматов кроме человека (NHP), таких как обезьяны или человекообразные обезьяны, людей и т.д., более предпочтительно человека. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент или субъект представляет собой человека, например, человека, который был или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Соединения, композиции и способы, указанные в настоящем описании, можно применять как в терапии человека, так и в ветеринарии.

Понятие «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к такому количеству компонента РНКi, нуклеоз(т)идного аналога (NUC) или фармацевтической композиции, открытого/открытой при создании изобретения и/или представленного/представленной в настоящем описании, которого достаточно для осуществления лечения, указанного в настоящем описании, при введении субъекту, который нуждается в таком лечении. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости, например, от субъекта и состояния заболевания, подлежащего лечению, веса тела и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния,

конкретного соединения, режима дозирования, которого следует придерживаться, графика введения, пути введения, все вышеуказанное может легко определять обычный специалист в данной области. Терапевтически эффективное количество обычный специалист в данной области может

5 устанавливать экспериментально, например, путем оценки концентрации соединения в крови, или теоретически путем расчета биодоступности, на основе настоящего описания.

В конкретных вариантах осуществления изобретения, представленных в настоящей заявке, терапевтически эффективное количество относится к

10 количеству композиции или терапевтической комбинации, достаточному для достижения одного, двух, трех, четырех или большего количества следующих действий: (I) снижение или облегчение тяжести HDV-инфекции или симптома, связанного с ней; (II) уменьшение продолжительности HDV-инфекции или симптома, связанного с ней; (III) предупреждение прогрессирования HDV-

15 инфекции или симптома, связанного с ней; (IV) вызывание регресса HDV-инфекции или симптома, связанного с ней; (V) предупреждение развития или возникновения HDV-инфекции или симптома, связанного с ней; (VI) предупреждение рецидива HDV-инфекции или симптома, связанного с ней; (VII) уменьшение случаев госпитализации субъектов с HDV-инфекцией; (VIII)

20 снижение продолжительности госпитализации субъекта с HDV-инфекцией; (IX) увеличение продолжительности выживания субъекта с HDV-инфекцией; (X) элиминация HDV-инфекции у субъекта; (XI) ингибирование или снижение репликации HDV у субъекта; и/или (XII) повышение или улучшение профилактического(их) или терапевтического(их) действия(ий) другой терапии.

25 Терапевтически эффективное количество может представлять собой количество фармацевтической композиции, достаточное для снижения уровня в сыворотке РНК HDV, более конкретно, достаточное для снижения уровня в сыворотке РНК HDV до не поддающихся обнаружению уровней РНК HDV. Альтернативные или дополнительные примеры целевых показателей включают

30 (но не ограничиваясь только ими) концентрацию сывороточной ALT, составляющую 40 ед./л или ниже, если субъект представляет собой мужчину, или 30 ед./л или ниже, если субъект представляет собой женщину, или относительное снижение (от основного уровня (или от уровня в начале лечения))

концентрации сывороточной ALT по меньшей мере на 40%, более конкретно по меньшей мере на 50%; HBeAg-негативную сыворотку; уровень HBsAg в сыворотке, составляющий 100 МЕ/мл или ниже, более конкретно 10 МЕ/мл или ниже, более конкретно, сероклиренс HBsAg; и сероконверсию HBs. В контексте настоящего описания понятие «сывороточная ALT» может включать ALT из любого материала или компонента крови, например, ALT из крови или ALT из плазмы.

В контексте настоящего описания понятия и фразы «в комбинации», «в комбинации с», «совместная доставка» и «введение в сочетании с» в контексте введения субъекту двух или большего количества терапевтических средств или компонентов относятся к одновременному введению или последовательному введению двух или большего количества терапевтических средств или компонентов, например, двух векторов, например, ДНК-плазмид, пептидов или терапевтической комбинации и адъюванта. «Одновременное введение» может представлять собой введение двух или большего количества терапевтических средств или компонентов по меньшей мере в течение одного и того же дня. Когда два компонента представляют собой компоненты «вводимые в сочетании» или «вводимые в комбинации», то их можно вводить в различных композициях последовательно через короткий период времени, такой как 24, 20, 16, 12, 8 или 4 ч, или в пределах 1 ч, или их можно вводить одновременно в одной композиции. «Последовательное введение» может представлять собой введение двух или большего количества терапевтических средств или компонентов в один и тот же день или в различные дни. Применение понятия «в комбинации с» не ограничено порядком введения субъекту терапевтических средств или компонентов. Например, первое терапевтическое средство или компонент (например, компонент РНКi) можно вводить до (например, за промежуток времени, составляющий от 5 мин до 1 ч), параллельно или одновременно, или после (например, через промежуток времени, составляющий от 5 мин до 1 ч) введения второго терапевтического средства или компонента (например, нуклеоз(т)идного аналога (NUC) или интерферона (INF)). В некоторых вариантах осуществления изобретения первое терапевтическое средство или компонент (например, компонент РНКi) и второе терапевтическое средство или компонент (например, нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или IFN) вводят в одной и

той же композиции. В других вариантах осуществления изобретения первое терапевтическое средство или компонент (например, компонент РНКi) и второе терапевтическое средство или компонент (например, нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или IFN) вводят в различных композициях, например, в виде двух различных композиций.

С целью облегчения чтения заявки описание разделено на различные параграфы или разделы, или описано со ссылкой на различные варианты осуществления изобретения, представленные в заявке. Эти разделения не следует рассматривать как разъединяющие суть параграфа или раздела или вариантов осуществления от сути другого параграфа или раздела или вариантов осуществления изобретения. Напротив, специалисту в данной области должно быть очевидно, что описание имеет широкое применение и охватывает все комбинации различных разделов, параграфов и заключений, которые можно рассматривать. Обсуждение любого варианта осуществления изобретения представлено только в качестве примера и не предполагается, что объем изобретения, включая формулу изобретения, ограничивается этими примерами. Например, хотя варианты компонента РНКi, указанные в настоящем описании, могут содержать конкретные компоненты, расположенные в определенном порядке, обычным специалистам в данной области должно быть очевидно, что концепции, указанные в настоящем описании, можно в равной степени применять к другим компонентам, расположенным в других порядках, которые могут быть использованы в РНКi в настоящей заявке. В заявке предусматривается использование любого из применимых компонентов в любой комбинации, которую можно применять в настоящей заявке, независимо от того, прямо описана конкретная комбинация или нет. Изобретение относится в целом к терапевтической комбинации, содержащей один или несколько компонентов РНКi HBV и нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или интерферон (INF).

Комбинация

В настоящем описании предложена комбинация взятого в эффективном количестве компонента РНКi и взятого в эффективном количестве по меньшей мере одного агента против вируса гепатита В (HBV) и/или по меньшей мере одного анти-HDV агента, более конкретно, по меньшей мере одного анти-HBV

агента, где анти-HBV агент выбран из нуклеоз(т)идного аналога (NUC) или интерферона.

Компонент РНКi

В одном из объектов изобретения компонент РНКi содержит один или несколько РНКi-агентов. Каждый РНКi-агент, указанный в настоящем описании, включает по меньшей мере смысловую цепь и антисмысловую цепь. Смысловая цепь и антисмысловая цепь могут быть частично, практически или полностью комплементарны друг другу. Длина каждой из смысловой и антисмысловой цепей РНКi-агента, указанных в настоящем описании, может соответствовать 16-30 нуклеотидам. В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая и антисмысловая цепи независимо друг от друга состоят из 17-26 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая и антисмысловая цепи независимо друг от друга состоят из 19-26 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая и антисмысловая цепи независимо друг от друга состоят из 21-26 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая и антисмысловая цепи независимо друг от друга состоят из 21-24 нуклеотидов. Смысловая и антисмысловая цепи могут иметь либо одинаковую длину, либо разную длину. РНКi-агенты HBV, указанные в настоящем описании, создавали так, чтобы они включали последовательности антисмысловых цепей, по меньшей мере частично комплементарные последовательности в геноме HBV, консервативной среди большинства известных серотипов HBV. РНКi-агенты, указанные в настоящем описании, после доставки в клетку, экспрессирующую HBV, ингибируют один или несколько генов HBV *in vivo* или *in vitro*.

РНКi-агент включает смысловую цепь (которую обозначают также как пассажирская цепь), которая включает первую последовательность, и антисмысловую цепь (которую обозначают также как направляющая (гидовая цепь), которая включает вторую последовательность. Смысловая цепь РНКi-агентов HBV, указанных в настоящем описании, включает коровый сегмент, идентичный по меньшей мере примерно на 85% нуклеотидной последовательности, состоящей по меньшей мере из 16 последовательных нуклеотидов в мРНК HBV. В некоторых вариантах осуществления изобретения коровый нуклеотидный сегмент смысловой цепи, идентичный по меньшей мере

примерно на 85% последовательности мРНК HBV, состоит из 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 нуклеотидов.

Антисмысловая цепь РНКi-агента HBV содержит нуклеотидную последовательность, комплементарную по меньшей мере примерно на 85% коровому сегменту, состоящему по меньшей мере из 16 последовательных нуклеотидов, последовательности в мРНК HBV и соответствующей смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения коровая нуклеотидная последовательность антисмысловой цепи, комплементарная по меньшей мере примерно на 85% последовательности в мРНК HBV или соответствующей смысловой цепи, состоит из 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi содержит первый РНКi-агент, который содержит антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, и смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:15, или второй РНКi-агент, который содержит антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, и смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:19. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi содержит первый РНКi-агент, который содержит антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, и смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:15, и второй РНКi-агент, который содержит антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:8 и

SEQ ID NO:9, и смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:19.

- 5 В некоторых вариантах осуществления изобретения первый и второй РНКi-агенты, указанные в настоящем описании, содержат любую из последовательностей, представленных в таблице 1.

Таблица 1. Примеры последовательностей первого и второго РНКi-агентов

Антисмысловая		Смысловая	
SEQ ID NO	Немодифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO	Немодифицированная последовательность (5' → 3')
5	AGAAAAUUGAGAGAAGUCCAC	14	GUGGACUUCUCUCAUUUUUCU
6	AGAAAAUUGAGAGAAGUCCACUU	14	GUGGACUUCUCUCAUUUUUCU
7	AGAAAAUUGAGAGAAGUCCACC	15	GGUGGACUUCUCUCAUUUUUCU
9	UACCAAUUUAUGCCUACAGCG	19	CGCUGUAGGCAUAAAUUGGUA

10 Таргетирующая группа

- В некоторых вариантах осуществления изобретения РНКi-агенты доставляют к клеткам- или тканям-мишеням с использованием любой технологии доставки олигонуклеотидов, известной в данной области. Методы доставки нуклеиновых кислот включают (но не ограничиваясь только ими)
- 15 капсулирование в липосомах, с помощью ионофореза или путем включения в другие носители, такие как гидрогели, циклодекстрины, биоразлагаемые нанокапсулы и биоадгезивные микросферы, белковые векторы или динамические поликонъюгаты (DPC) (см., например, WO 2000/053722, WO 2008/0022309, WO 2011/104169 и WO 2012/083185, каждый из документов
- 20 включен в настоящее описание в качестве ссылки). В некоторых вариантах осуществления изобретения РНКi-агент доставляют к клеткам- или тканям-мишеням путем ковалентного связывания РНКi-агента с таргетирующей группой. В некоторых вариантах осуществления изобретения таргетирующая группа может включать лиганд клеточного рецептора, такой как лиганд
- 25 асиалогликопротеинового рецептора (ASGPr). В некоторых вариантах осуществления изобретения лиганд ASGPr включает или состоит из кластера производных галактозы. В некоторых вариантах осуществления изобретения кластер производных галактозы включает тример N-ацетилгалактозамина или тетрамер N-ацетилгалактозамина. В некоторых вариантах осуществления

изобретения кластер производных галактозы представляет собой тример N-ацетилгалактозамина или тетрамер N-ацетилгалактозамина.

Таргетирующую группу можно связывать с 3'- или 5'-концом смысловой цепи или антисмысловой цепи РНКi-агента. В некоторых вариантах

5 осуществления изобретения таргетирующую группу связывают с 3'- или 5'-концом смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения таргетирующую группу связывают с 5'-концом смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения таргетирующую группу связывают с РНКi-агентом через линкер.

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi содержит комбинацию или смесь первого и второго РНКi-агентов, которые имеют разные нуклеотидные последовательности. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый и второй РНКi-агенты каждый отдельно и независимо друг от друга связывают с таргетирующими группами. В некоторых
15 вариантах осуществления изобретения первый и второй РНКi-агенты каждый связывают с таргетирующими группами, состоящими из N-ацетилгалактозаминов. В некоторых вариантах осуществления изобретения, если первый и второй РНКi-агенты включают в композицию, то каждый из РНКi-агентов связывают с одинаковой таргетирующей группой. В некоторых
20 вариантах осуществления изобретения, если первый и второй РНКi-агенты включают в композицию, то каждый из РНКi-агентов связывают с разными таргетирующими группами, например, с таргетирующими группами, имеющими различные химические структуры.

В некоторых вариантах осуществления изобретения таргетирующие группы
25 связывают с первым и вторым РНКi-агентами без применения дополнительного линкера. В некоторых вариантах осуществления изобретения таргетирующие группы создают так, чтобы в них было легко включать линкер, для облегчения связывания первого или второго РНКi-агента. В некоторых вариантах осуществления изобретения, если первый и второй РНКi-агенты включают в
30 композицию, то первый и второй РНКi-агенты можно связывать с таргетирующими группами с использованием одинаковых линкеров. В некоторых вариантах осуществления изобретения, если первый и второй РНКi-

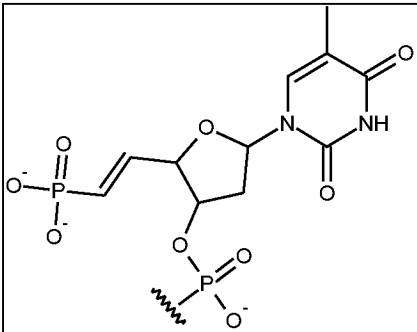
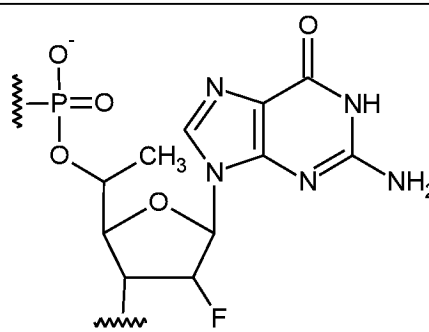
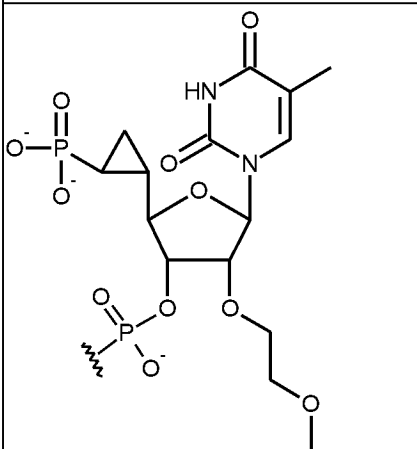
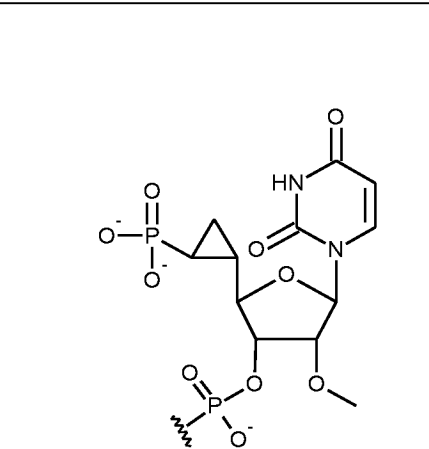
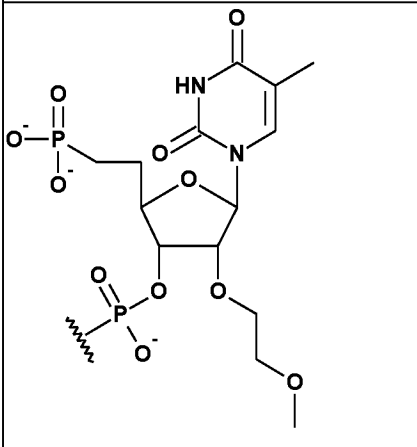
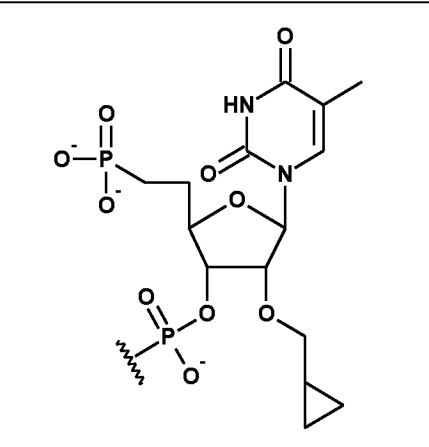
агенты включают в композицию, то первый и второй РНКi-агенты связывают с таргетирующими группами с использованием разных линкеров.

Примеры таргетирующих групп и связывающих групп представлены в таблице 2. Ненуклеотидную группу можно ковалентно связывать с 3'- и/или 5'-
5 концом или смысловой цепи и/или антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый или второй РНКi-агент содержит ненуклеотидную группу, связанную с 3'- и/или 5'-концом смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения ненуклеотидную группу связывают с 5'-концом смысловой цепи первого или второго РНКi-агента.

10 Ненуклеотидную группу можно связывать непосредственно или опосредованно с первым или вторым РНКi-агентом через линкер/линкерную группу. В некоторых вариантах осуществления изобретения ненуклеотидную группу связывают с первым или вторым РНКi-агентом через лабильную, расщепляемую или обратимую связь или лабильный, расщепляемый или обратимый линкер.

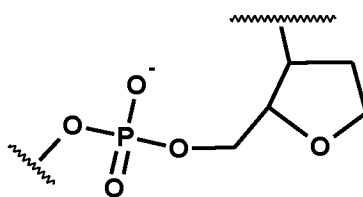
15 Таргетирующие группы и линкерные группы включают следующие группы, химические структуры которых представлены ниже в таблице 2: (PAZ), (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32),
20 (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), (NAG39)s. Каждая смысловая цепь и/или антисмысловая цепь может иметь любые таргетирующие группы или линкерные группы, перечисленные выше, а также другие таргетирующие группы или линкерные группы, конъюгированные
25 с 5'- и/или 3'-концом последовательности.

Таблица 2. Структуры, представляющие различные модифицированные нуклеотиды, таргетирующие группы и линкерные группы

 vpdT	 5Me-Gf
 cPrpTM	 cPrpu
 epTM	 epTcPr

При расположении внутри олигонуклеотида:

Связь, направленная к 5'-концу
олигонуклеотида

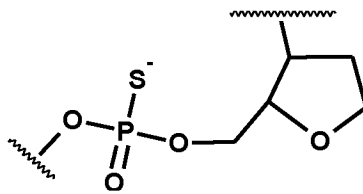


Связь, направленная к 3'-концу
олигонуклеотида

(invAb)

При расположении внутри олигонуклеотида:

Связь, направленная к 5'-концу
олигонуклеотида

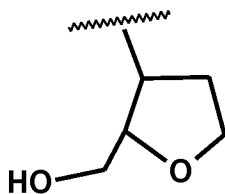


Связь, направленная к 3'-концу
олигонуклеотида

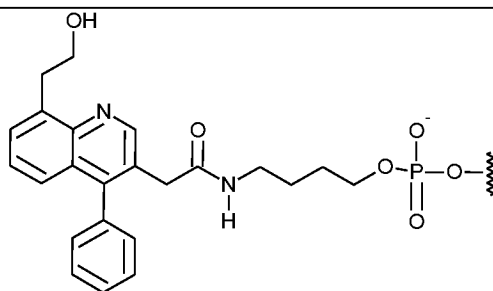
(invAb)s

При расположении на 3'-конце олигонуклеотида:

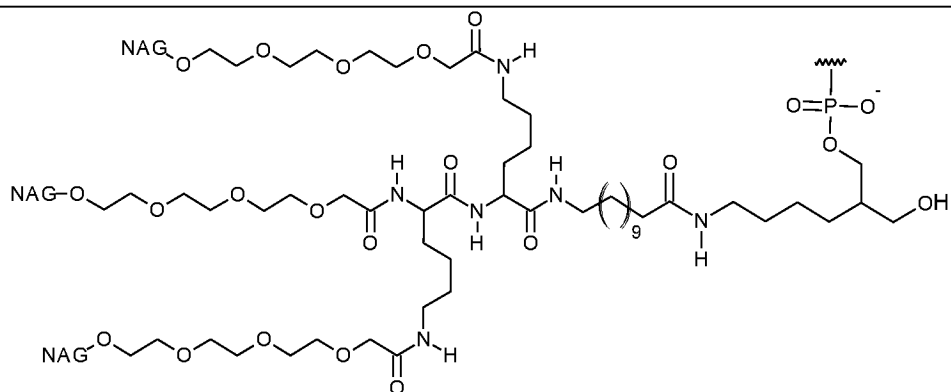
Связь, направленная к 3'-концу
олигонуклеотида



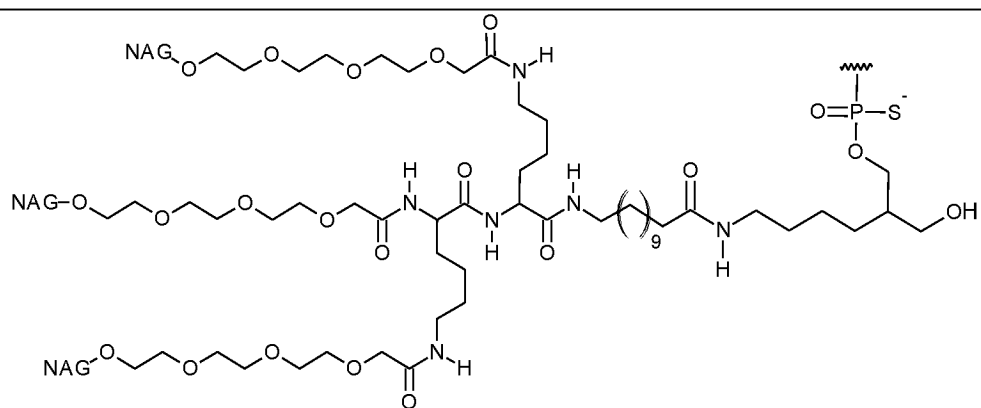
(invAb)



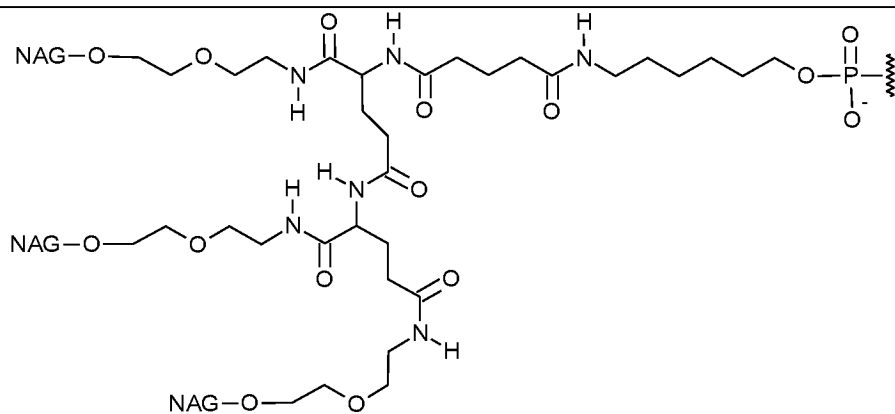
(PAZ)



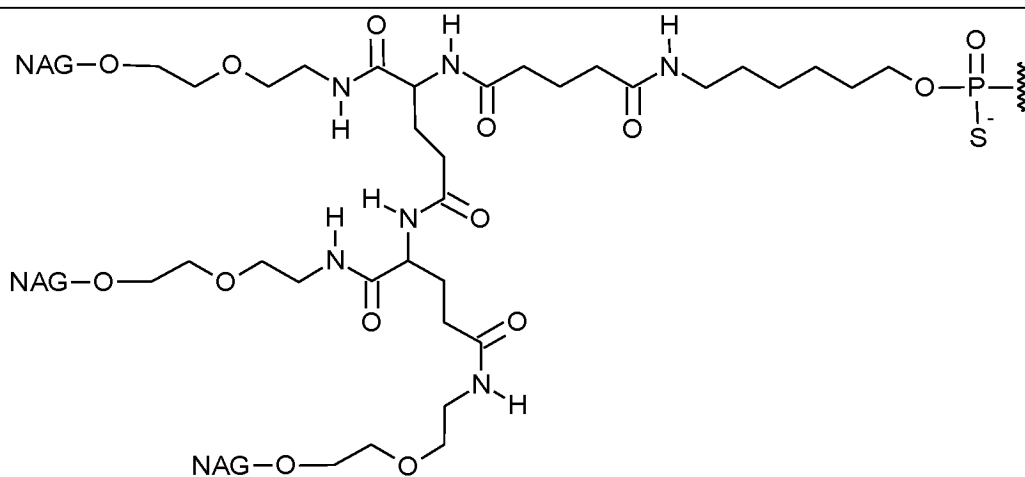
(NAG13)



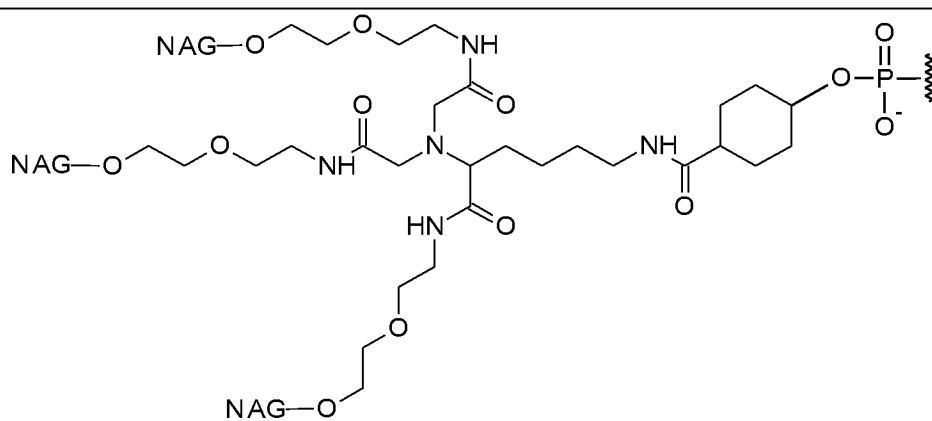
(NAG13)s



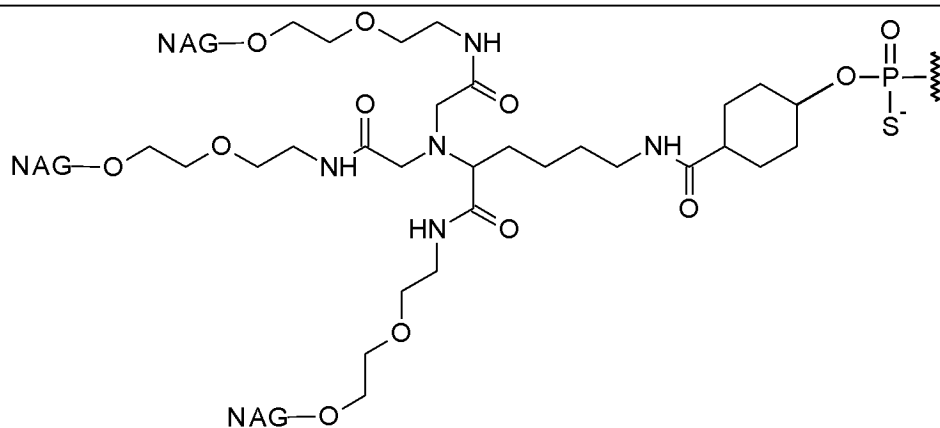
(NAG18)



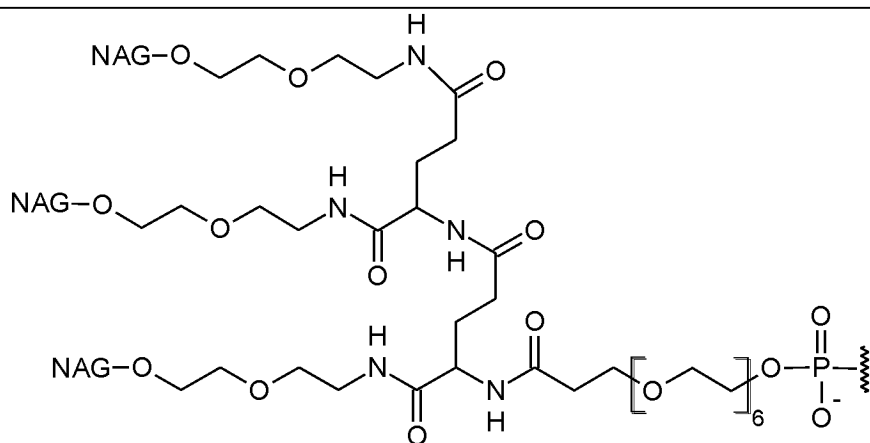
(NAG18)s



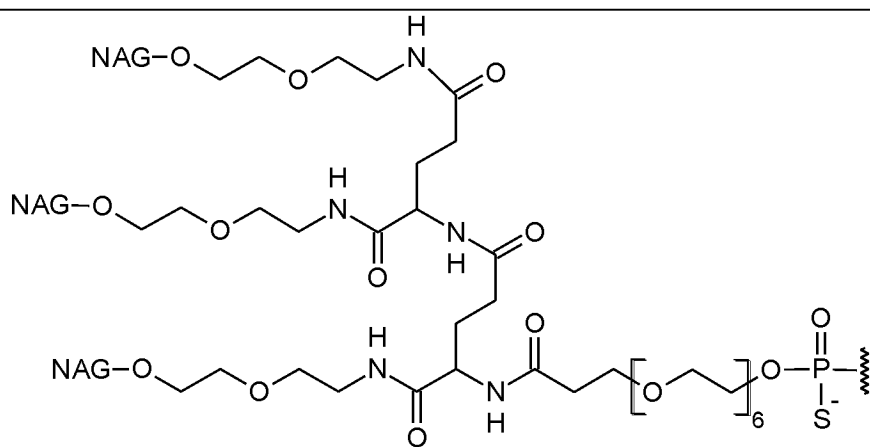
(NAG24)



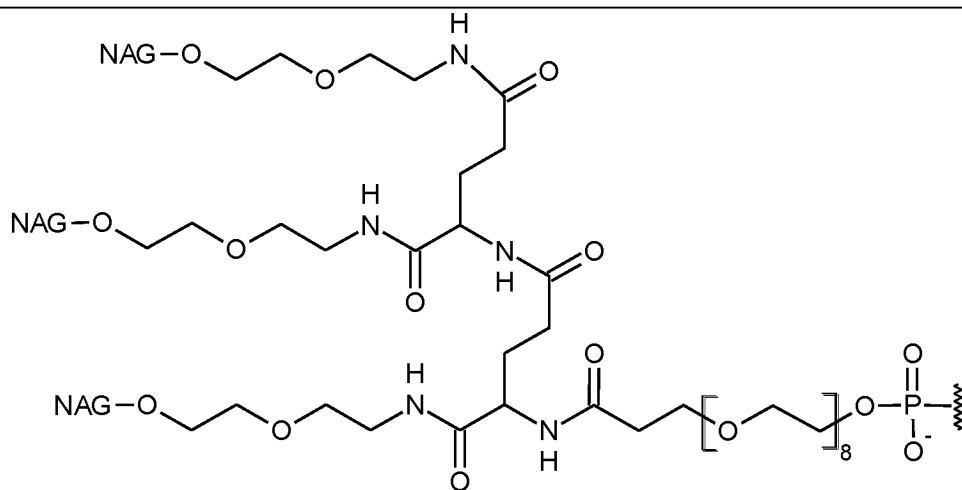
(NAG24)s



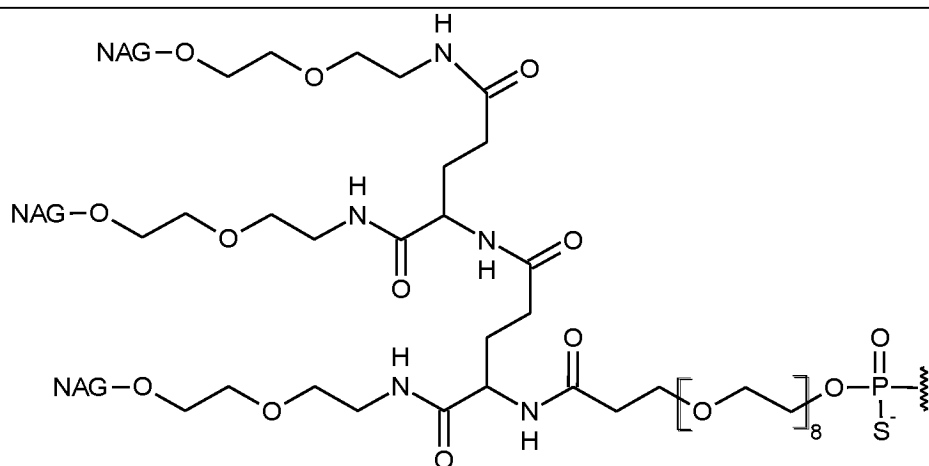
(NAG25)



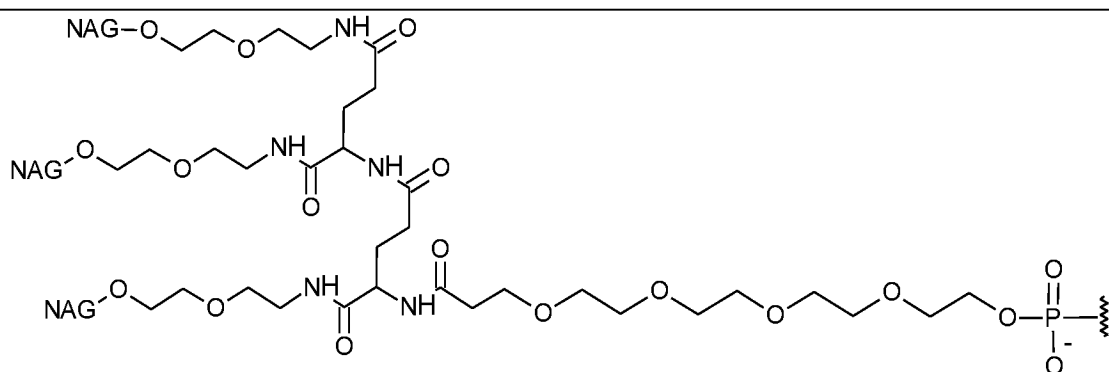
(NAG25)s



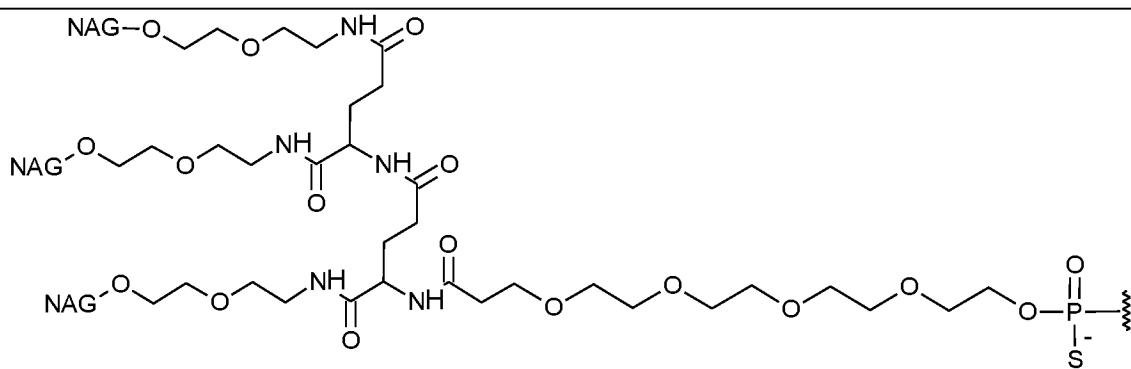
(NAG26)



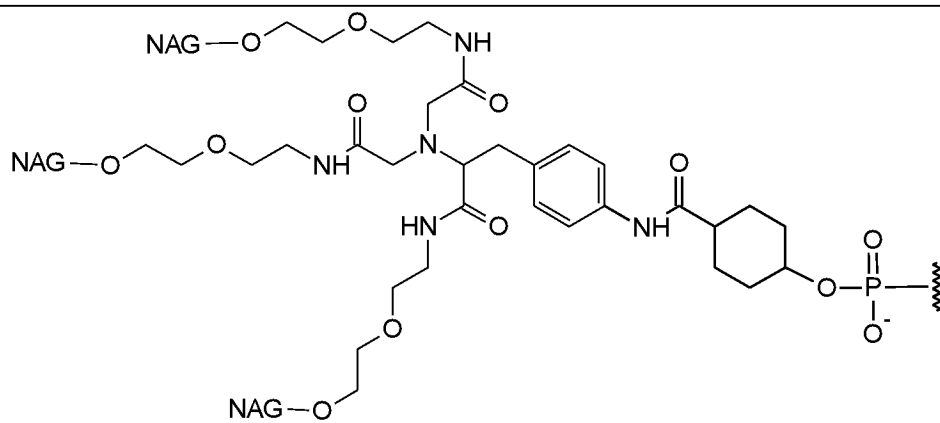
(NAG26)s



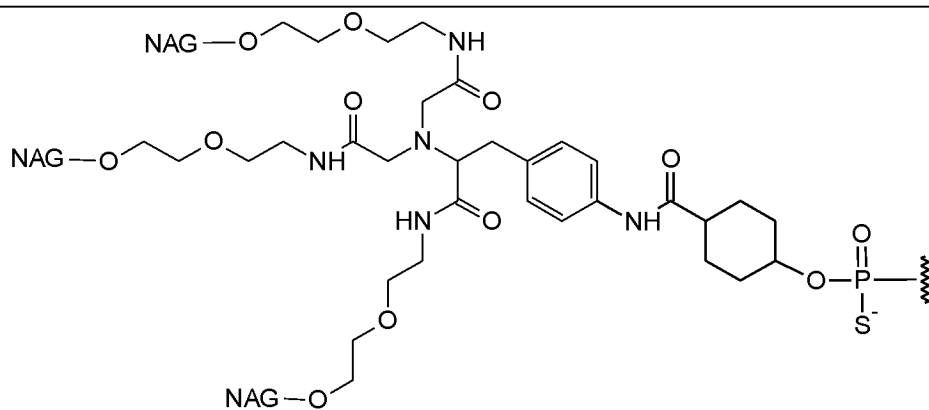
(NAG27)



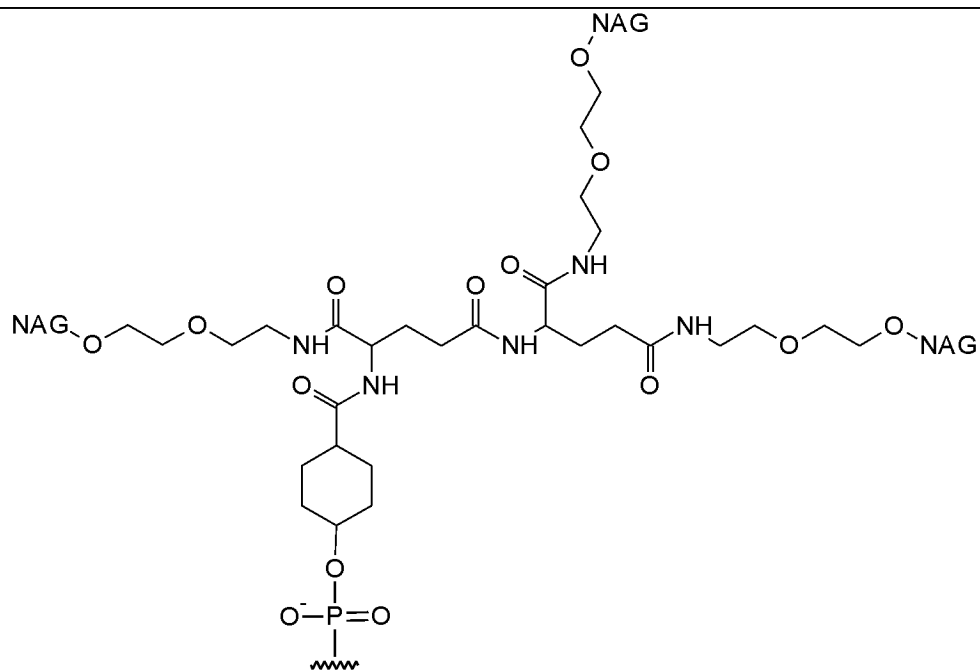
(NAG27)s



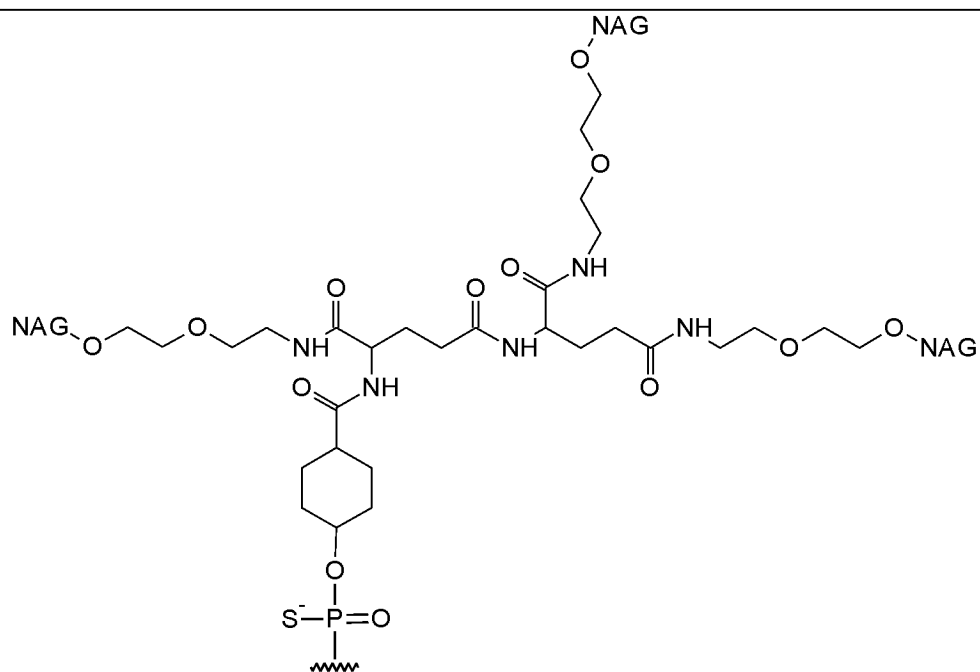
(NAG28)



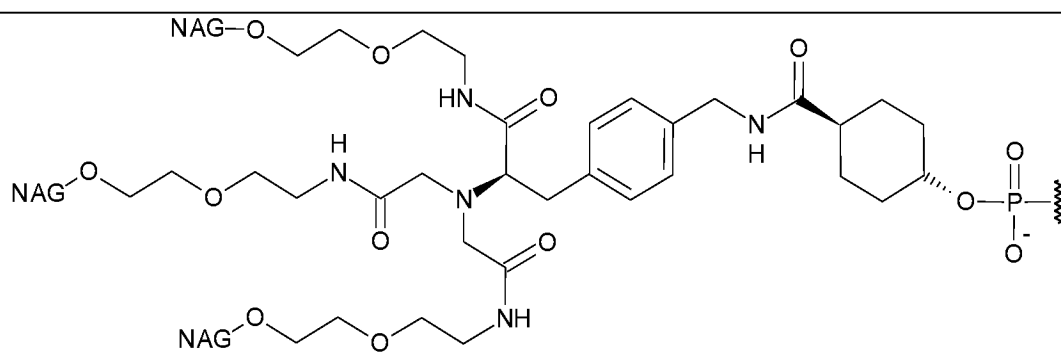
(NAG28)s



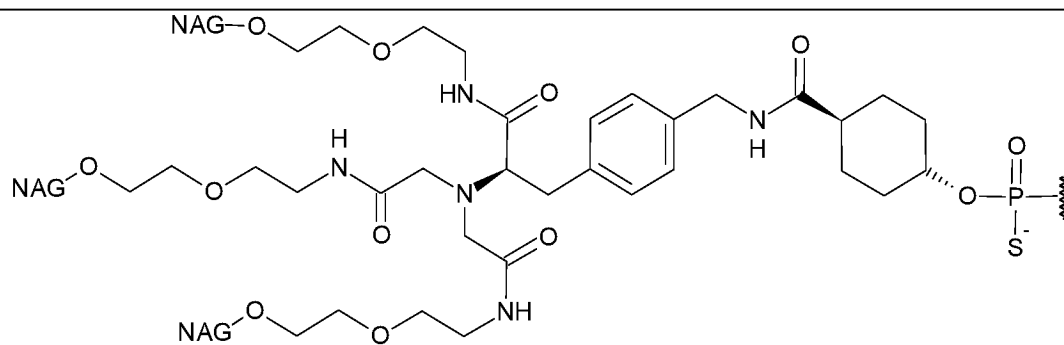
(NAG29)



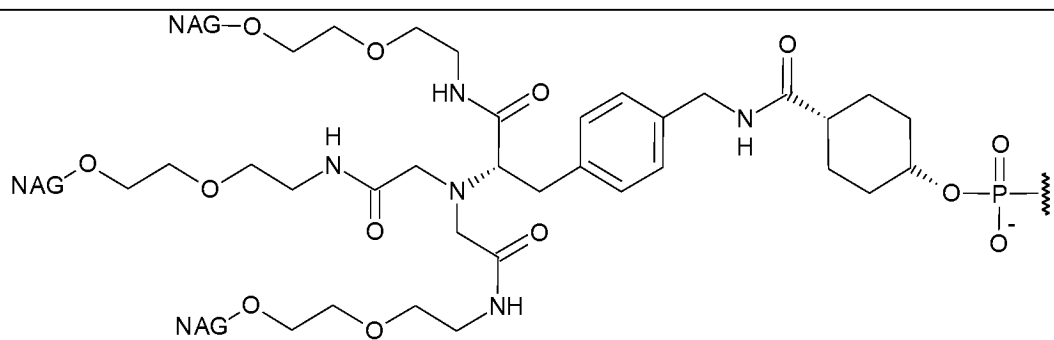
(NAG29)s



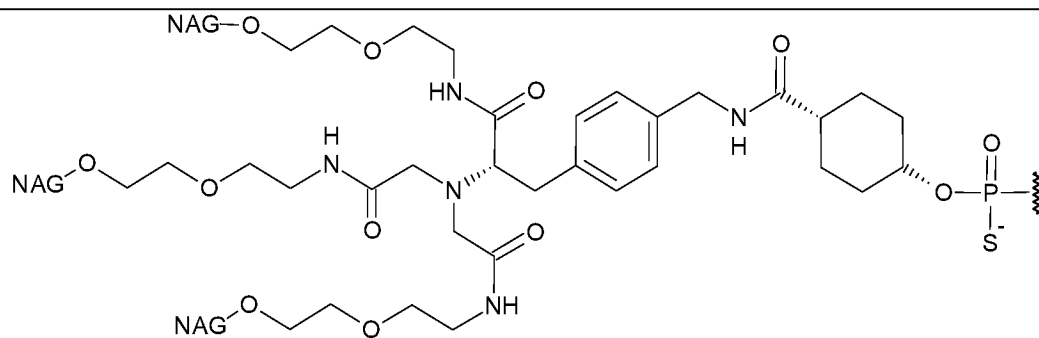
(NAG30)



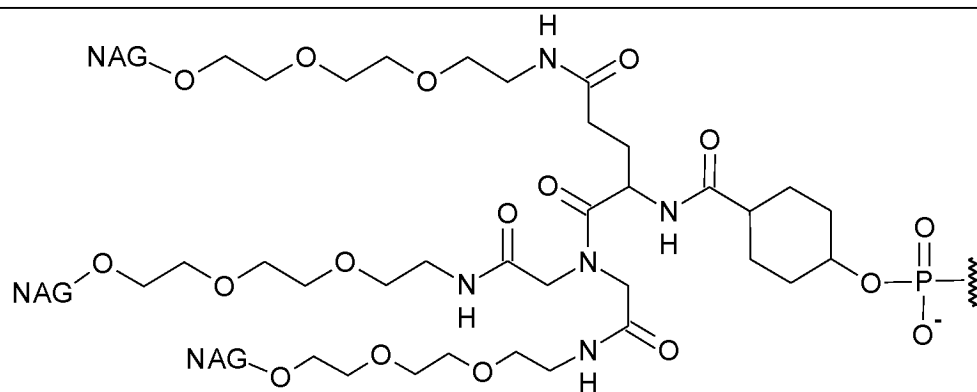
(NAG30)s



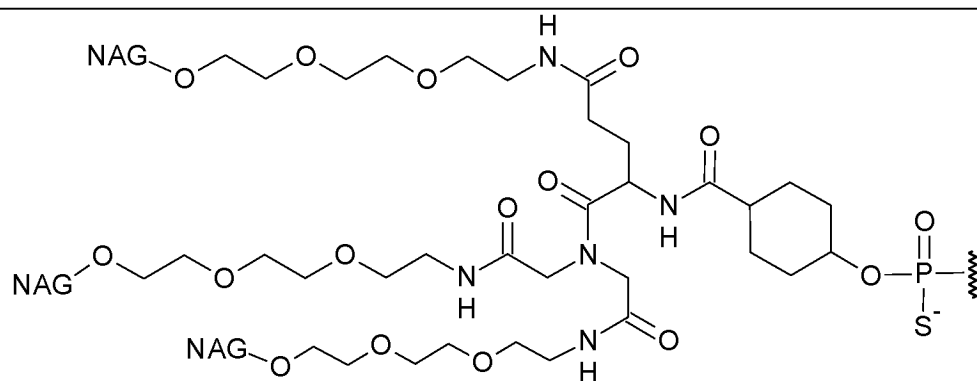
(NAG31)



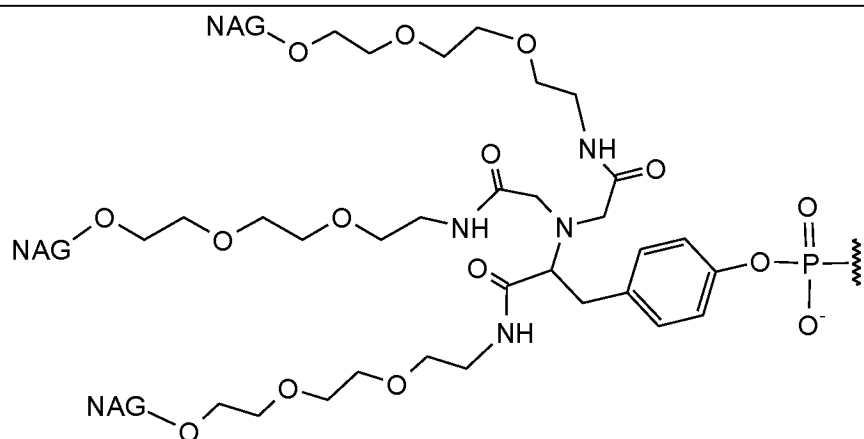
(NAG31)s



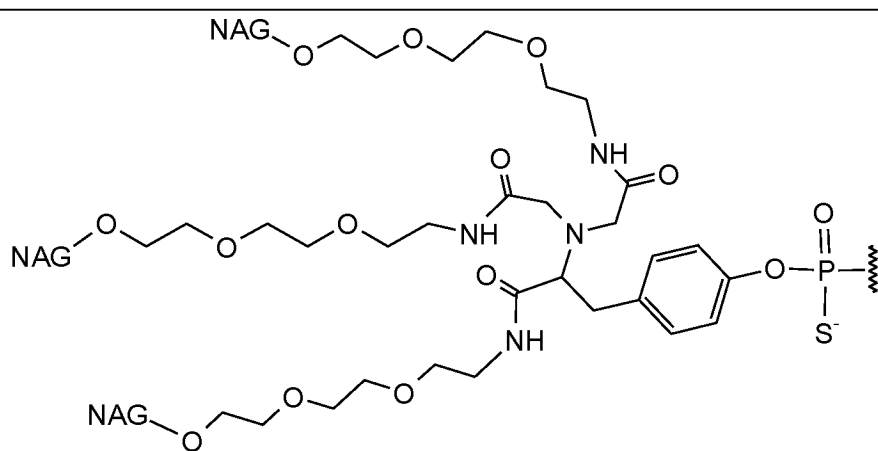
(NAG32)



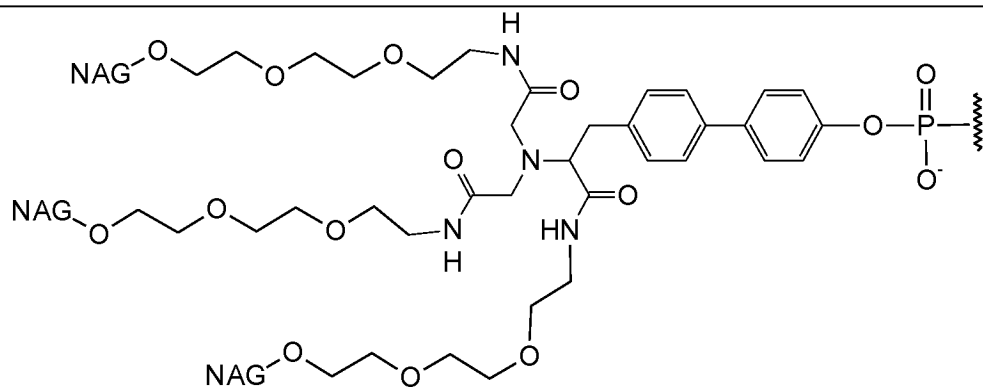
(NAG32)s



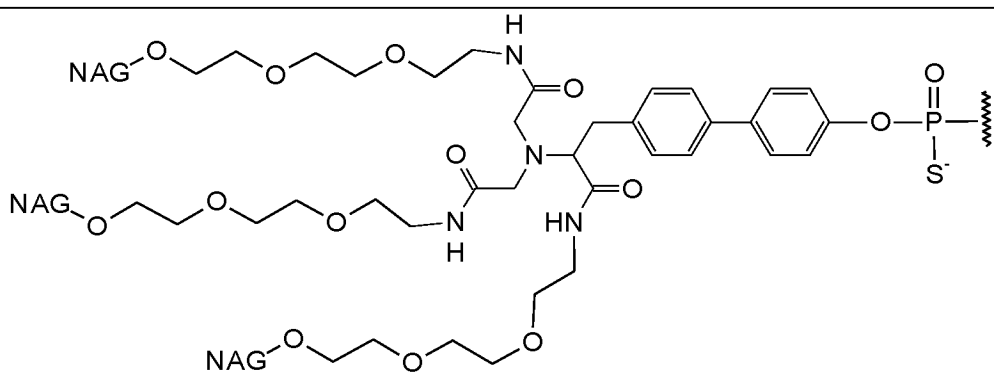
(NAG33)



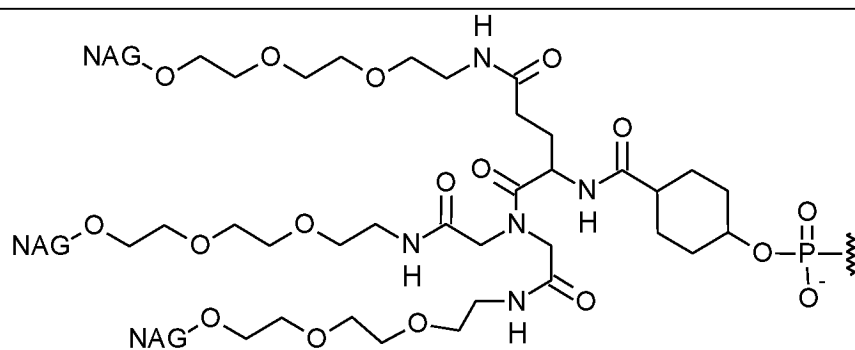
(NAG33)s



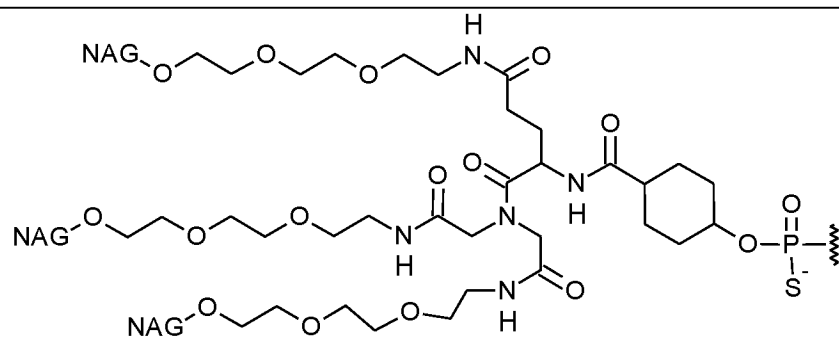
(NAG34)



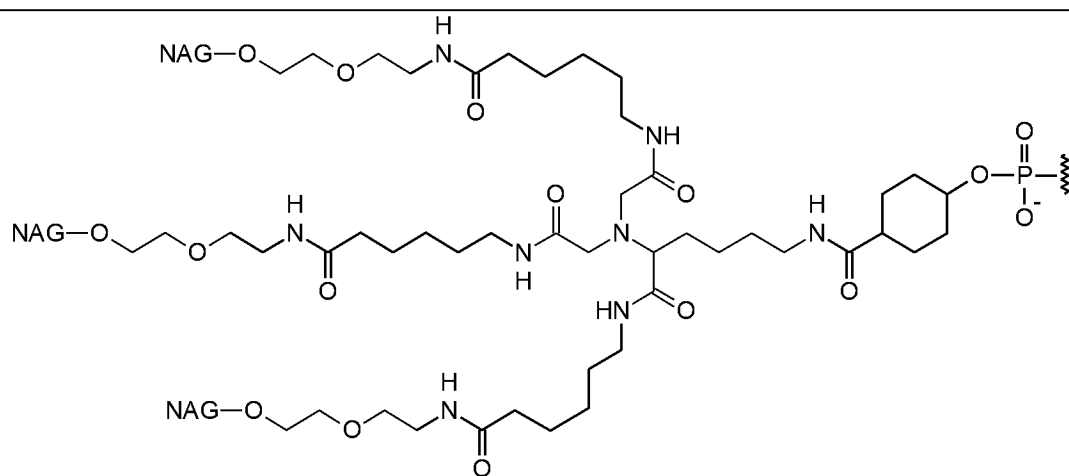
(NAG34)_s



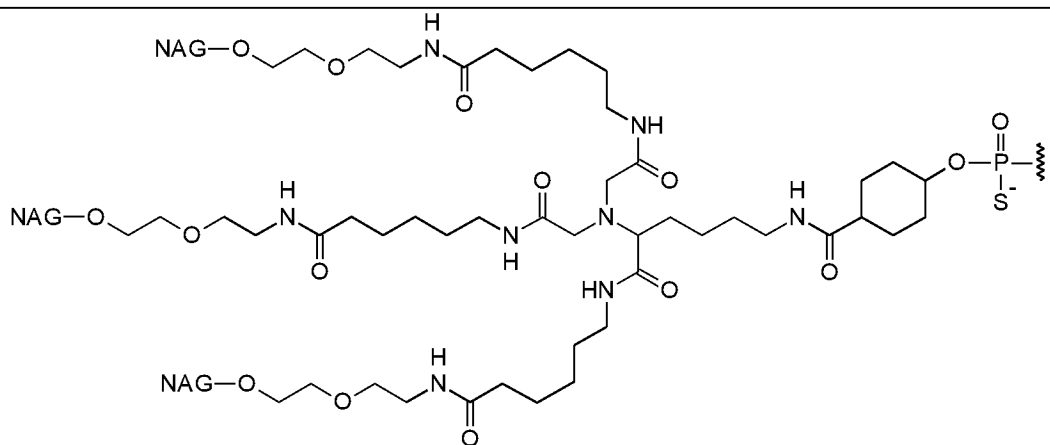
(NAG35)



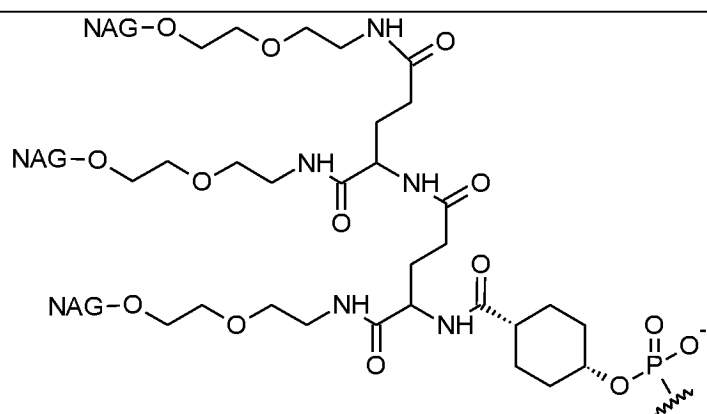
(NAG35)_s



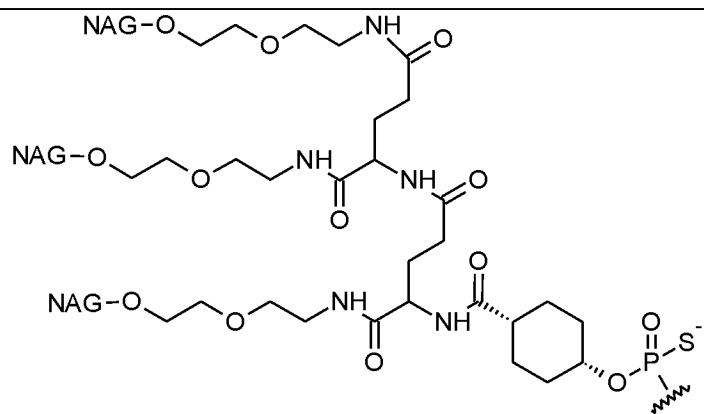
(NAG36)



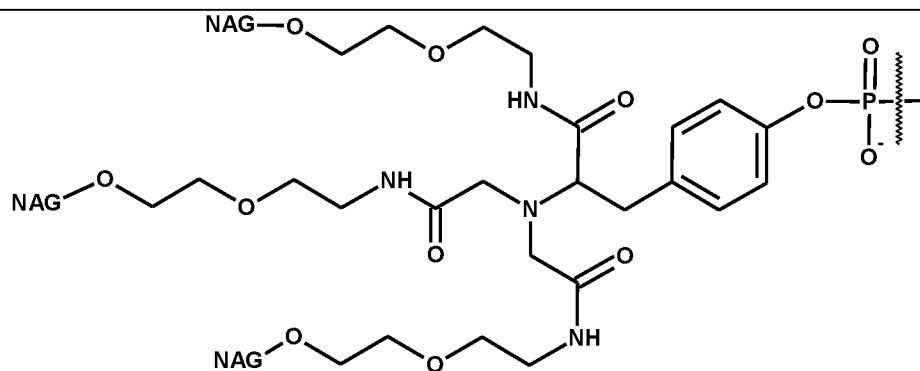
(NAG36)s



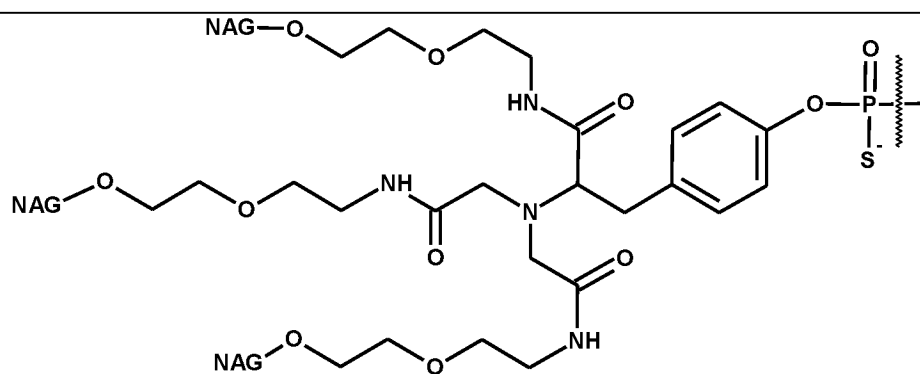
(NAG37)



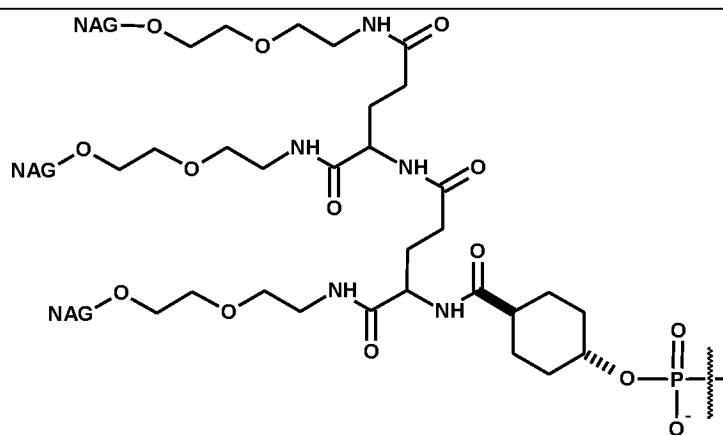
(NAG37)s



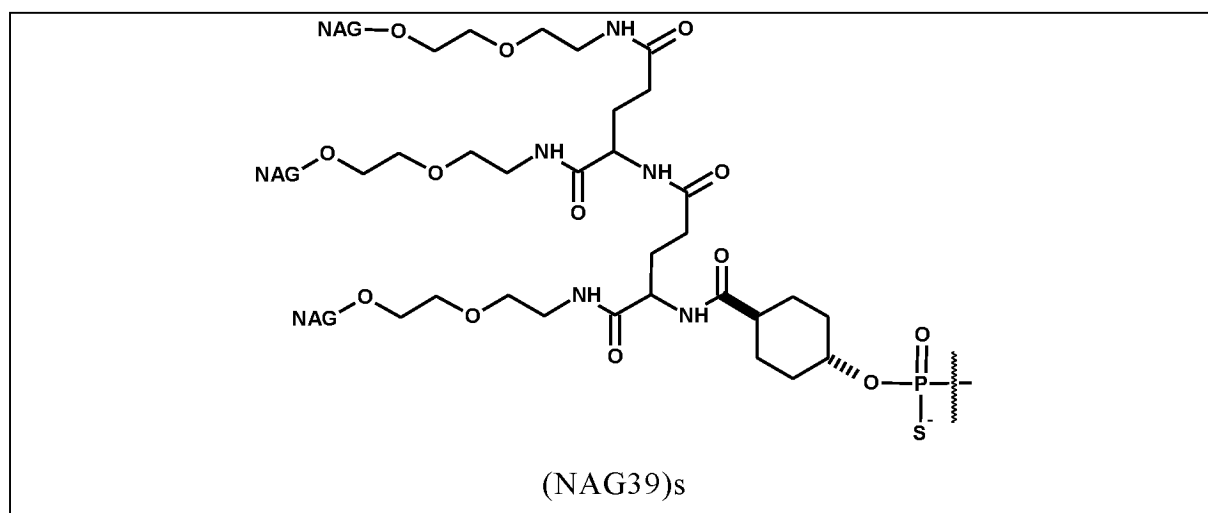
(NAG 38)



(NAG 38)s



(NAG39)



Модифицированные нуклеотиды

В некоторых вариантах осуществления изобретения первый или второй РНКi-агент содержит один или несколько модифицированных нуклеотидов. В

5 контексте настоящего описания понятие «модифицированный нуклеотид» относится к нуклеотиду, отличному от рибонуклеотида (2'-гидроксилнуклеотид). В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере 50% (например, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%) нуклеотидов представляют собой

10 модифицированные нуклеотиды. В контексте настоящего описания модифицированные нуклеотиды включают (но не ограничиваясь только ими) дезоксирибонуклеотиды, имитаторы нуклеотидов, нуклеотиды, лишенные азотистого основания (обозначенные в настоящем описании как Ab), 2'-

15 модифицированные нуклеотиды, нуклеотиды с 3' → 3' связями (инвертированные) (обозначенные в настоящем описании как invdN, invN, invn, invAb), нуклеотиды, содержащие не встречающееся в естественных условиях основание, мостиковые нуклеотиды, пептидные нуклеиновые кислоты (PNA), имитаторы 2',3'-секонуклеотидов (незамкнутые аналоги нуклеотидных

20 оснований, обозначенные в настоящем описании как NUNA или NUNA), замкнутые нуклеотиды (обозначенные в настоящем описании как NLNA или NLNA), 3'-O-метоксинуклеотиды (с 2' межнуклеозидной связью) (обозначенные в настоящем описании как 3'-OMen), 2'-F-арабинонуклеотиды (обозначенные в настоящем описании как NfANA или NfANA), 5'-Me, 2'-фторнуклеотиды

(обозначенные в настоящем описании как 5Me-Nf), морфолинонуклеотиды, винилфосфонатдезоксирибонуклеотиды (обозначенные в настоящем описании как vpdN), содержащие винилфосфонат нуклеотиды и содержащие циклопропилфосфонат нуклеотиды (сPrpN). 2'-Модифицированные нуклеотиды (т.е. нуклеотид с группой, отличной от гидроксильной группы в 2'-положении пятичленного сахарного кольца) включают (но не ограничиваясь только ими) 2'-О-метилнуклеотиды (обозначенные в настоящем описании в виде строчной буквы «п» в нуклеотидной последовательности), 2'-дезоксид-2'-фторнуклеотиды (обозначенные в настоящем описании как Nf, обозначенные также в настоящем описании как 2'-фторнуклеотид), 2'-дезоксинуклеотиды (обозначенные в настоящем описании как dN), 2'-метоксиэтил(2'-О-2-метоксиэтил)нуклеотиды (обозначенные в настоящем описании как NM или 2'-МОЕ), 2'-аминонуклеотиды и 2'-алкилнуклеотиды. Не является обязательным, чтобы все положения в данном соединении были одинаково модифицированы. Наоборот, более одной модификации можно включать в первый или второй РНКi-агент или даже в его отдельный нуклеотид. Смысловые цепи и антисмысловые цепи РНКi-агента можно синтезировать и/или модифицировать с помощью методов, известных в данной области. Модификация на одном нуклеотиде не зависит от модификации на другом нуклеотиде.

Модифицированные нуклеотидные основания включают синтетические или встречающиеся в естественных условиях нуклеотидные основания, такие как 5-замещенные пиримидины, 6-азапиримидины и N-2-, N-6- и O-6-замещенные пурины (например, 2-аминопропиладенин, 5-пропинилурацил или 5-пропинилцитозин), 5-метилцитозин (5-me-C), 5-гидроксиметилцитозин, ксантин, гипоксантин, 2-аминоаденин, 6-алкильные (например, 6-метильные, 6-этильные, 6-изопропильные или 6-н-бутильные) производные аденина и гуанина, 2-алкильные (например, 2-метильные, 2-этильные, 2-изопропильные или 2-н-бутильные) и другие алкильные производные аденина и гуанина, 2-тиоурацил, 2-тиотимин, 2-тиоцитозин, 5-галоурацил, цитозин, 5-пропинилурацил, 5-пропинилцитозин, 6-азоурацил, 6-азоцитозин, 6-азотимин, 5-урацил (псевдоурацил), 4-тиоурацил, 8-гало-, 8-амино-, 8-сульфгидрил-, 8-тиоалкил, 8-гидроксил- и другие 8-замещенные аденины и гуанины, 5-гало- (например, 5-бром-), 5-трифторметил- и другие 5-замещенные урацилы и цитозины,

7-метилгуанин и 7-метиладенин, 8-азагуанин и 8-азааденин, 7-деазагуанин, 7-деазааденин, 3-деазагуанин и 3-деазааденин.

В некоторых вариантах осуществления изобретения все или по меньшей мере 90% нуклеотидов первого или второго РНКi-агента представляют собой модифицированные нуклеотиды. В контексте настоящего описания РНКi-агент, в котором по меньшей мере 90% присутствующих нуклеотидов представляют собой модифицированные нуклеотиды, представляет собой РНКi-агент в котором четыре или меньшее количество (т.е. 0, 1, 2, 3 или 4) нуклеотидов и в смысловой цепи, и в антисмысловой цепи представляют собой рибонуклеотиды. В контексте настоящего описания смысловая цепь, в которой по меньшей 90% присутствующих нуклеотидов представляют собой модифицированные нуклеотиды, представляет собой смысловую цепь, в которой два или меньшее количество (т.е. 0, 1 или 2) нуклеотидов в смысловой цепи представляют собой рибонуклеотиды. В контексте настоящего описания антисмысловая цепь, в которой по меньшей 90% присутствующих нуклеотидов представляют собой модифицированные нуклеотиды, представляет собой антисмысловую цепь, в которой два или меньшее количество (т.е. 0, 1 или 2) нуклеотидов в смысловой цепи представляют собой рибонуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько нуклеотидов РНКi-агента представляет(ют) собой рибонуклеотид(ы).

Модифицированные межнуклеозидные связи

В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько нуклеотидов первого или второго РНКi-агента сцеплены с помощью нестандартных связей или каркасов (т.е. модифицированными межнуклеозидными связями или модифицированными каркасами). В некоторых вариантах осуществления изобретения модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой не содержащую фосфат ковалентную междуклеозидную связь. Модифицированные межнуклеозидные связи или каркасы включают (но не ограничиваясь только ими) 5'-фосфоротиоатные группы (обозначенные в контексте настоящего описания строчной буквой «s»), хиральные фосфоротиоаты, тиофосфаты, фосфородитиоаты, сложные фосфотриэфиры, сложные аминокислотфосфотриэфиры, алкилфосфонаты (например, метилфосфонаты или 3'-алкиленфосфонаты), хиральные фосфонаты,

фосфинаты, фосфорамидаты (например, 3'-аминофосфорамидат, аминоктилфосфорамидаты или тионофосфорамидаты), тионоалкилфосфонаты, сложные тионоалкилфосфотриэфиры, морфолиновые связи, боранофосфаты, имеющие нормальные 3'-5' связи, 2'-5'-связанные аналоги боранофосфатов или
5 боранофосфаты, имеющие обратную полярность, при которой соседние пары нуклеозидных звеньев связаны 3'-5' с 5'-3' или 2'-5' с 5'-2'. В некоторых вариантах осуществления изобретения в модифицированной межнуклеозидной связи или основании отсутствует атом фосфора. Модифицированные межнуклеозидные связи, в которых отсутствует атом фосфора, включают (но не
10 ограничиваясь только ими) короткоцепочечные алкильные или циклоалкильные связи между сахарами, смешанные гетероатомные и алкильные или циклоалкильные связи между сахарами или одну или нескольких короткоцепочечных гетероатомных или гетероциклических связей между сахарами. В некоторых вариантах осуществления изобретения
15 модифицированные межнуклеозидные каркасы включают (но не ограничиваясь только ими) силоксановые каркасы, сульфидные каркасы, сульфоксидные каркасы, сульфоновые каркасы, формацетильные и тиоформацетильные каркасы, метиленформацетильные и тиоформацетильные каркасы, алкенсодержащие каркасы, сульфаматные каркасы, метилениминовые и метиленигидразиновые
20 каркасы, сульфонатные и сульфонамидные каркасы, амидные каркасы и другие каркасы, включающие смешанные компоненты N, O, S и CH₂.

В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь первого или второго РНКi-агента может содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 фосфоротиоатных связей, антисмысловая цепь первого или второго РНКi-агента
25 может содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 фосфоротиоатных связей или и смысловая цепь, и антисмысловая цепь независимо друг от друга может содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 фосфоротиоатных связей. В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь первого или второго РНКi-агента может содержать 1, 2, 3 или 4 фосфоротиоатные связи, антисмысловая цепь первого или второго
30 РНКi-агента может содержать 1, 2, 3 или 4 фосфоротиоатные связи или и смысловая цепь, и антисмысловая цепь независимо друг от друга может содержать 1, 2, 3 или 4 фосфоротиоатные связи.

В некоторых вариантах осуществления изобретения смысловая цепь первого или второго РНКi-агента содержит по меньшей мере две фосфоротиоатные межнуклеозидные связи. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере две фосфоротиоатные межнуклеозидные связи находятся между нуклеотидами в положениях 1-3 от 3'-конца смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере две фосфоротиоатные межнуклеозидные связи находятся между нуклеотидами в положениях 1-3, 2-4, 3-5, 4-6, 4-5 или 6-8 от 5'-конца смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения антисмысловая цепь первого или второго РНКi-агента содержит четыре фосфоротиоатные межнуклеозидные связи. В некоторых вариантах осуществления изобретения четыре фосфоротиоатные межнуклеозидные связи находятся между нуклеотидами в положениях 1-3 от 5'-конца смысловой цепи и между нуклеотидами в положениях 19-21, 20-22, 21-23, 22-24, 23-25 или 24-26 от 5'-конца. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый или второй РНКi-агент содержит по меньшей мере две фосфоротиоатные межнуклеозидные связи в смысловой цепи и три или четыре фосфоротиоатные межнуклеозидные связи в антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления изобретения первый или второй РНКi-агент содержит один или несколько модифицированных нуклеотидов и одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах осуществления изобретения 2'-модифицированный нуклеозид объединен с помощью модифицированной межнуклеозидной связи.

В некоторых вариантах осуществления изобретения первый и второй РНКi-агенты, указанные в настоящем описании, содержат любую из модифицированных последовательностей, представленных в таблице 3.

Таблица 3. Примеры модифицированных последовательностей в первом и втором РНКi-агентах

Антисмысловая		Смысловая	
SEQ ID NO	Немодифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO	Немодифицированная последовательность (5' → 3')
1	asGfsasAfaAfuugagAfgAfaGfuCfcAfsc	10	(NAG25)sgsuggacuuCfUfCfucauuuuucus(invAb)
1	asGfsasAfaAfuugagAfgAfaGfuCfcAfsc	11	(NAG37)s(invAb)sguggacuuCfUfCfucauuuuucus(invAb)
1	asGfsasAfaAfuugagAfgAfaGfuCfcAfsc	13	(NAG25)s(invAb)sguggacuuCfUfCfucauuuuucus(invAb)
2	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcasc	10	(NAG25)sgsuggacuuCfUfCfucauuuuucus(invAb)
2	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcasc	11	(NAG37)s(invAb)sguggacuuCfUfCfucauuuuucus(invAb)

Антисмысловая		Смысловая	
SEQ ID NO	Немодифицированная последовательность (5' → 3')	SEQ ID NO	Немодифицированная последовательность (5' → 3')
2	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcasc	13	(NAG25)s(invAb)sguggacuuCfUfCfucauuuuucus(inv Ab)
3	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcacusu	10	(NAG25)sgsuggacuuCfUfCfucauuuuucus(inv Ab)
3	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcacusu	11	(NAG37)s(invAb)sguggacuuCfUfCfucauuuuucus(inv Ab)
3	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcacusu	13	(NAG25)s(invAb)sguggacuuCfUfCfucauuuuucus(inv Ab)
4	asGfsasAfaAfuUfgAfgAfaGfuCfcacsc	12	(NAG37)s(invAb)sgguggacuuCfUfCfucauuuuucus(inv Ab)
8	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsg	16	(NAG37)s(invAb)scgcuguagGfCfAfuaaaauugguas(inv Ab)
8	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsg	17	(NAG37)csgcuguagGfCfAfuaaaauugguas(inv Ab)
8	usAfscsCfaAfuUfuAfuGfcCfuAfcAfgcsg	18	(NAG25)s(invAb)scgcuguagGfCfAfuaaaauugguas(inv Ab)

- A = аденозин-3'-фосфат;
- C = цитидин-3'-фосфат;
- G = гуанозин-3'-фосфат;
- 5 U = уридин-3'-фосфат;
- n = любой 2'-ОМе-модифицированный нуклеотид;
- a = 2'-О-метиладенозин-3'-фосфат;
- as = 2'-О-метиладенозин-3'-фосфоротиоат;
- c = 2'-О-метилцитидин-3'-фосфат;
- 10 cs = 2'-О-метилцитидин-3'-фосфоротиоат;
- g = 2'-О-метилгуанозин-3'-фосфат;
- gs = 2'-О-метилгуанозин-3'-фосфоротиоат;
- t = 2'-О-метил-5-метилуридин-3'-фосфат;
- ts = 2'-О-метил-5-метилуридин-3'-фосфоротиоат;
- 15 u = 2'-О-метилуридин-3'-фосфат;
- us = 2'-О-метилуридин-3'-фосфоротиоат;
- Nf = любой 2'-фтор-модифицированный нуклеотид;
- Af = 2'-фтораденозин-3'-фосфат;
- Afs = 2'-фтораденозин-3'-фосфоротиоат;
- 20 Cf = 2'-фторцитидин-3'-фосфат;
- Cfs = 2'-фторцитидин-3'-фосфоротиоат;
- Gf = 2'-фторгуанозин-3'-фосфат;
- Gfs = 2'-фторгуанозин-3'-фосфоротиоат;
- Tf = 2'-фтор-5'-метилуридин-3'-фосфат;
- 25 Tfs = 2'-фтор-5'-метилуридин-3'-фосфоротиоат;
- Uf = 2'-фторуридин-3'-фосфат;

- Ufs = 2'-фторуридин-3'-фосфоротиоат;
dN = любой 2'-дезоксирибонуклеотид;
dT = 2'-дезокситимидин-3'-фосфат;
N_{UNA} = имитаторы 2',3'-секонуклеотидов (незамкнутые аналоги нуклеотидных
5 оснований);
N_{LNA} = замкнутый нуклеотид;
Nf_{ANA} = 2'-F-арабинонуклеотид;
NM = 2'-метоксиэтилнуклеотид;
AM = 2'-метоксиэтиладенозин-3'-фосфат;
10 AMs = 2'-метоксиэтиладенозин-3'-фосфоротиоат;
TM = 2'-метоксиэтилтимидин-3'-фосфат;
TMs = 2'-метоксиэтилтимидин-3'-фосфоротиоат;
R = рибитол;
(invdN) = любой инвертированный дезоксирибонуклеотид (3'-3'-связанный
15 нуклеотид);
(invAb) = инвертированный (3'-3'-связанный) лишенный азотистого
основания дезоксирибонуклеотид, см. таблицу 6;
(invAb)s = инвертированный (3'-3'-связанный) лишенный азотистого
основания дезоксирибонуклеотид-5'-фосфоротиоат, см. таблицу 6;
20 (invn) = любой инвертированный 2'-ОМе-нуклеотид (3'-3'-связанный
нуклеотид);
s = фосфоротиоатная связь.

В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент
содержит SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления
25 изобретения первый РНКi-агент содержит SEQ ID NO: 6 и SEQ ID NO: 14. В
некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент содержит
SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления
изобретения первый РНКi-агент содержит SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 10, 11
или 13. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент
30 содержит SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 10, 11 или 13. В некоторых вариантах
осуществления изобретения первый РНКi-агент содержит SEQ ID NO: 3 и SEQ
ID NO: 10, 11 или 13. В некоторых вариантах осуществления изобретения
первый РНКi-агент содержит SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 12. В некоторых

вариантах осуществления изобретения второй PHKi-агент содержит SEQ ID NO: 9 и SEQ ID NO: 19. В некоторых вариантах осуществления изобретения второй PHKi-агент содержит SEQ ID NO: 8 и SEQ ID NO: 16, 17 или 18.

В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент PHKi
5 содержит первый PHKi-агент, который содержит SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14, и второй PHKi-агент, который содержит SEQ ID NO: 9 и SEQ ID NO: 19. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент PHKi содержит первый PHKi-агент, который содержит SEQ ID NO: 6 и SEQ ID NO: 14, и второй PHKi-агент, который содержит SEQ ID NO: 9 и SEQ ID NO: 19. В некоторых
10 вариантах осуществления изобретения компонент PHKi содержит первый PHKi-агент, который содержит SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 15, и второй PHKi-агент, который содержит SEQ ID NO: 9 и SEQ ID NO: 19.

В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент PHKi
содержит первый PHKi-агент, который содержит SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 10,
15 11 или 13, и второй PHKi-агент, который содержит SEQ ID NO: 8 и SEQ ID NO: 16, 17 или 18. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент PHKi содержит первый PHKi-агент, который содержит SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 10, 11 или 13, и второй PHKi-агент, который содержит SEQ ID NO: 8 и SEQ ID NO: 16, 17 или 18. В некоторых вариантах осуществления изобретения
20 компонент PHKi содержит первый PHKi-агент, который содержит SEQ ID NO: 3 и SEQ ID NO: 10, 11 или 13, и второй PHKi-агент, который содержит SEQ ID NO: 8 и SEQ ID NO: 16, 17 или 18. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент PHKi содержит первый PHKi-агент, который содержит SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 12, и второй PHKi-агент, который содержит SEQ ID
25 NO: 8 и SEQ ID NO: 16, 17 или 18.

В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент PHKi
содержит первый и второй PHKi-агент в соотношении примерно 1:1, 2:1, 3:1, 4:1
или 5:1. В некоторых вариантах осуществления изобретения два PHKi-агента
HBV вводит в соотношении примерно 2:1.

30 В некоторых вариантах осуществления изобретения первый и второй PHKi-агенты каждый независимо друг от друга конъюгируют с (NAG37)s, первый PHKi-агент содержит антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 2, и смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 11, второй PHKi-агент содержит

антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 8, и смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 16.

Агент против вируса гепатита В (HBV)

В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi

5 применяют в эффективном количестве в комбинации по меньшей мере с одним анти-HBV агентом, используемым в эффективном количестве, более конкретно с используемым в эффективном количестве по меньшей мере одним анти-HBV соединением, более конкретно по меньшей мере одним анти-HBV агентом или соединением, отличным от компонента РНКi, описанного в настоящей заявке,

10 более конкретно, отличным от анти-HBV siРНК, более конкретно по меньшей мере одним анти-HBV агентом или соединением, выбранным из противовирусных средств прямого действия (таких как нуклеоз(т)идные аналоги, более конкретно тенофовира дизопроксил фумарат, тенофовира алафенамид, энтекавир, ламивудин, телбувидин или комбинации по меньшей

15 мере двух из указанных нуклеот(з)идных аналогов), цитокинов (таких как интерферон, более конкретно интерферон альфа, интерферон лямбда, пэгилированный интерферон, пэгилированный интерферон альфа), ингибиторов ДНК-полимеразы HBV; иммуномодуляторов; модуляторов толл-подобного рецептора (например, модуляторов толл-подобного рецептора 7; модуляторов

20 толл-подобного рецептора 8; модуляторов толл-подобного рецептора 3; модуляторов толл-подобного рецептора 9); лигандов рецептора интерферона альфа; ингибиторов гиалуронидазы; модуляторов IL-10; ингибиторов HBsAg; ингибиторов циклофилина; профилактических вакцин против HBV; терапевтических вакцин против HBV; ингибиторов проникновения вируса HBV;

25 модуляторов эндонуклеазы; ингибиторов рибонуклеотидредуктазы; ингибиторов Е-антигена вируса гепатита В; антител к HBV, мишенью которых являются поверхностные антигены вируса гепатита В; антител к HBV; антагонистов хемокина CCR2; агонистов тимозина; цитокинов, таких как IL-12; модуляторов сборки капсида, ингибиторов нуклеопротеина (ингибиторы белка ядра или

30 капсида HBV)); полимеров нуклеиновых кислот (NAP); стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1; стимуляторов NOD2; ингибиторов репликации вируса гепатита В; ингибиторов PI3K; ингибиторов сссДНК; ингибиторов иммунных контрольных точек, таких как ингибиторы PD-L1,

ингибиторы PD-1, ингибиторы TIM-3, ингибиторы TIGIT, ингибиторы Lag3, ингибиторы CTLA-4; агонистов костимуляторных рецепторов, которые экспрессируются на иммунных клетках (более конкретно на Т-клетках), таких как CD27 и CD28; ингибиторов ВТК; других лекарственных средств, предназначенных для лечения HBV; ингибиторов IDO; ингибиторов аргиназы и ингибиторов KDM5, более конкретно выбранным из противовирусных средств прямого действия (таких как нуклеоз(т)идные аналоги), цитокинов (таких как интерферон), иммуномодуляторов, вакцин, модуляторов сборки капсида (САР), модуляторов толл-подобных рецепторов (например, модуляторов TLR7/TLR8/TLR9), более конкретно выбранным из нуклеоз(т)ных аналогов и интерферона, более конкретно выбранным из тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида, энтекавира, ламивудина, телбувидина, любой комбинации по меньшей мере двух указанных нуклеоз(т)идных аналогов, интерферона альфа, интерферона лямбда, пэгилированного интерферона, пэгилированного интерферона альфа.

Интерферон

Человеческие интерфероны подразделяют на три основных типа на основе типа рецептора, через который они передают сигнал. В различных вариантах осуществления изобретения интерферон любого из типов I-III применяют в комбинации с компонентом РНКi для лечения инфекции, вызываемой HDV. Все IFN типа I связываются со специфическим комплексом рецептора клеточной поверхности, который известен как рецептор IFN-альфа (IFNAR), состоящим из цепей IFNAR1 и IFNAR2. Интерфероны типа I, присутствующие у людей, представляют собой IFN-альфа, IFN-бета, IFN-эпсилон и IFN-омега. IFN типа II связываются с рецептором IFN-гамма (IFNGR), который состоит из цепей IFNGR1 и IFNGR2. Интерферон типа II у людей представляет собой IFN-гамма. Классифицированная в настоящее время группа интерферонов типа III состоит из трех молекул IFN-лямбда, которые обозначают как IFN-лямбда1, IFN-лямбда2 и IFN-лямбда3 (которые обозначают также как IL29, IL28A и IL28B соответственно). Указанные IFN передают сигнал через рецепторный комплекс, состоящий из IL10R2 (который обозначают также как CRF2-4) и IFNLR1 (который обозначают также как CRF2-12).

Другим объектом настоящего изобретения являются также комбинированные терапии, в которых интерферон-альфа или интерферон-лямбда применяют в комбинации с компонентом РНКi и необязательно нуклеоз(т)идным аналогом (NUC). Понятие «интерферон-альфа» или «IFN-a» и «интерферон-лямбда» или «IFN-λ» в контексте настоящего описания относится к семейству родственных полипептидов, которые ингибируют репликацию вирусов и их пролиферацию в клетке и модулируют иммунный ответ. Приемлемые для целей изобретения интерфероны включают (но не ограничиваясь только ими) пэгилированный IFN-a-2a, пэгилированный IFN-a-2b, консенсусный IFN, IFN-λ (например, IFN-λI, такой как IFN-XIa) или пэгилированный IFN-λ (например, пэгилированный IFN-λI, такой как пэгилированный IFN-XIa).

Интерферон альфа

Понятие «IFN-a» включает встречающийся в естественных условиях IFN-a; синтетический IFN-a; дериватизированный IFN-a (например, пэгилированный IFN-a, гликозилированный IFN-a и т.п.); и аналоги встречающегося в естественных условиях или синтетического IFN-a. Под понятие «IFN-a» подпадает также консенсусный IFN-a. Таким образом, практически любой IFN-a или IFN-λ, обладающий противовирусными свойствами, указанными для встречающегося в естественных условиях IFN-a, можно применять в комбинированных терапиях, предлагаемых в изобретении.

Под понятие «IFN-a» подпадают производные IFN-a, дериватизированные (например, химически модифицированные относительно встречающегося в естественных условиях пептида) с целью изменения конкретных свойств, таких как время полужизни в сыворотке. Так, понятие «IFN-a» включает IFN-a, дериватизированный полиэтиленгликолем («пэгилированный IFN-a») и т.п. Пэгилированный IFN-a и методы его получения обсуждены, например, в патентах США №№ 5382657; 5951974 и 5981709. Пэгилированный IFN-a включает конъюгаты ПЭГ и любой из описанных выше молекул IFN-a, включая (но не ограничиваясь только ими) ПЭГ, конъюгированный с интерфероном альфа-2a (роферон, фирма Hoffman La-Roche, Натли, шт. Нью-Джерси), интерферон альфа-2b (интрон, фирма Schering-Plough, Мэдисон, шт. Нью-Джерси), интерферон альфа-2c (берофор альфа, фирма Boehringer Ingelheim,

Ингельхайм, Германия); и консенсусный интерферон, описанный в результате определения консенсусной последовательности встречающихся в естественных условиях интерферонов альфа (Infergen®, фирма InterMune, Inc., Брисбен, шт. Калифорния). Таким образом, в некоторых вариантах комбинированных терапий, предлагаемых в изобретении, IFN-а был модифицирован с помощью одного или нескольких фрагментов полиэтиленгликоля, т.е. был пэгилирован. В продажу поступают две формы пэгилированного интерферона, пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа) (Pegasys®, фирма Genentech) и пэгинтерферон альфа-2b (12 kD) (PegIntron®, фирма Merck), которые отличаются их фармакокинетикой, вирусной кинетикой, профилями переносимости и соответственно дозировкой.

Пэгинтерферон альфа-2а (Pegasys®) состоит из интерферона альфа-2а (~20 кДа), ковалентно связанного с разветвленным полиэтиленгликолем (ПЭГ) с молекулярной массой 40 кДа. Фрагмент ПЭГ связан в отдельном сайте с фрагментом интерферона альфа через стабильную амидную связь с лизином.

Пэгинтерферон альфа-2а имеет молекулярную массу примерно 60000 Да. Биологическая активность пэгинтерферона альфа-2а определяется фрагментом интерферона альфа-2а, который влияет как на адаптивные, так и на врожденные иммунные ответы против определенных вирусов. Указанный альфа-интерферон связывается и активирует человеческие рецепторы интерферона типа 1 на гепатоцитах, что приводит к активации множества внутриклеточных путей трансдукции сигналов, достигающих кульминации в отношении экспрессии стимулируемых интерфероном генов, которые продуцируют ряд противовирусных действий, таких блокада синтеза вирусных белков и индукция мутагенеза вирусной РНК. По сравнению с нативным интерфероном альфа-2а пэгинтерферон альфа-2а обладает стабильной абсорбцией, замедленным клиренсом. Пэгинтерферон альфа-2а применяют в фиксированной еженедельной дозе. Пэгинтерферон альфа-2а обладает относительно устойчивой абсорбцией после инъекции и распределяется в основном в крови и органах.

Пэгинтерферон альфа-2b (PegIntron®) состоит из интерферона альфа-2b, ковалентно связанного с линейным полиэтиленгликолем (ПЭГ) с молекулярной массой 12 кДа. Средняя молекулярная масса молекулы составляет примерно 31300 Да. Пэгинтерферон альфа-2b главным образом состоит из монопэгилированных видов (к одной молекуле интерферона присоединена одна

молекула ПЭГ), лишь с очень небольшим количеством дипэгилированных видов. На молекуле интерферона идентифицировано четырнадцать различных сайтов присоединения ПЭГ. Биологическая активность пэгинтерферона альфа-2b определяется фрагментом интерферона альфа-2b, который влияет как на адаптивные, так и на врожденные иммунные ответы против определенных вирусов. Указанный альфа-интерферон связывается и активирует человеческие рецепторы интерферона типа 1 на гепатоцитах, что приводит к активации множества внутриклеточных путей трансдукции сигналов, достигающих кульминации в отношении экспрессии стимулируемых интерфероном генов, которые продуцируют ряд противовирусных действий, таких блокада синтеза вирусных белков и индукция мутагенеза вирусной РНК. По сравнению с нативным интерфероном альфа-2b пэгинтерферон альфа-2b обладает устойчивой абсорбцией, замедленным клиренсом и пролонгированным временем полужизни. Пэгинтерферон альфа-2b применяют в еженедельной дозе, определенной с учетом веса тела пациента. Пэгинтерферон альфа-2b обладает быстрой абсорбцией и более широким распределением в организме

В полипептиде пэгилированного IFN-а молекула ПЭГ конъюгирована с одной или несколькими боковыми цепями аминокислот полипептида IFN-а. В одном из вариантов осуществления изобретения пэгилированный IFN-а содержит фрагмент ПЭГ только на одной аминокислоте. В другом варианте осуществления изобретения пэгилированный IFN-а содержит фрагмент ПЭГ на двух или большем количестве аминокислот, например, IFN-а содержит фрагмент ПЭГ, присоединенный к двум, трем, четырем, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати или четырнадцати различным аминокислотным остаткам. IFN-а может быть связан с ПЭГ непосредственно (т.е. без линкерной группы) через аминогруппу, сульфгидрильную группу, гидроксильную группу или карбоксильную группу.

Понятие «IFN-а» включает также консенсусный IFN-а. Консенсусный IFN-а (который обозначают также как «CIFN» и «IFN-con» и «консенсусный интерферон») включает (но не ограничиваясь только ими) аминокислотные последовательности, обозначенные как IFN-con1, IFN-con2 и IFN-con3, которые описаны в патентах США №№ 4695623 и 4897471; и указанный консенсусный интерферон определяется консенсусной последовательностью встречающихся в

естественных условиях интерферонов альфа (например, Infergen®, фирма Three Rivers Pharmaceuticals, Уоррендейл, шт. Пенсильвания). IFN-con1 представляет собой агент в виде консенсусного интерферона в продукте Infergen® alfacon-1. Включающий консенсусный интерферон продукт Infergen® обозначают в
5 настоящем описании под его торговой маркой (Infergen®) или с помощью незапатентованного названия (интерферон альфакон-1). Последовательности ДНК, кодирующие IFN-con, можно синтезировать согласно методам, указанным в перечисленных выше патентах, или с помощью других стандартных методов. В
10 одном из вариантов осуществления изобретения по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой C1FN.

В различных вариантах комбинированных терапий, предлагаемых в изобретении, применяют слитые полипептиды, содержащие IFN-а и гетерологичный полипептид. Приемлемые слитые полипептиды IFN-а включают
15 (но не ограничиваясь только ими) Albuferon-alpha™ (слитый продукт человеческого альбумина и IFN-а; Human Genome Sciences; см., например, у Osborn и др., J. Pharmacol. Exp. Therap. 303, 2002, сс. 540-548). В предлагаемых в изобретении способах можно применять также формы IFN-а с перестановкой генов (см., например, Masci и др., Curr. Oncol. Rep. 5, 2003, сс. 108-113). Другие приемлемые интерфероны включают мультиферон (фирма Viragen), интерферон
20 медуз (фирма Flamel Technology), локтерон (из осьминогов) и омега-интерферон (фирма Intarcia/Boehringer Ingelheim).

Интерферон лямбда

Под понятие «IFN-λ» подпадают IFN-лямбда-1 (который включает IFN-лямбда-1a), IFN-лямбда-2 и IFN-лямбда-3. Эти белки известны также как
25 интерлейкин-29 (IL-29), IL-28A и IL-28B соответственно. Вместе эти три цитокина представляют собой подгруппу IFN типа III. Они отличаются от IFN как типа I, так и типа II по ряду причин, включая тот факт, что они передают сигналы через гетеродимерный рецепторный комплекс, который отличается от рецепторов, используемых IFN типа I или типа II. Хотя IFN типа I (IFN-альфа/бета) и IFN типа III (IFN-лямбда) передают сигналы через различные
30 рецепторные комплексы, они активируют один и тот же внутриклеточный путь передачи сигналов и многие из них обладают одинаковой биологической активностью, включая противовирусную активность, в широком разнообразии

клеток-мишеней. Интерферон лямбда можно вводить в любой терапевтически приемлемой дозе, включая (но не ограничиваясь только ими) 80, 120 или 180 мкг QW. В некоторых вариантах осуществления изобретения доза для взрослого человека составляет 120 мкг один раз в неделю.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения интерферон лямбда представляет собой пэгилированную форму интерферона лямбда (например, пэгилированный интерферон лямбда-1 или пэгилированный интерферон лямбда-1a). В некоторых вариантах осуществления изобретения интерферон лямбда представляет собой интерферон, описанный в патенте США №. 7157559,
10 который включен в настоящее описание в качестве ссылки.

Не вдаваясь в конкретные теории, можно предположить, что интерферон, такой как интерферон альфа или интерферон лямбда, индуцирует стимулируемые интерфероном гены (ISG) и/или стимулирует иммунный ответ, более конкретно Th1-ответ, например, повышает экспрессию или активацию
15 фактора транскрипции TBET и/или повышает производство IFN гамма CD4⁺-Т-клетками (например, соотношение IFN гамма/IL4 превышает 1). Таким образом, согласно вариантам осуществления изобретения введение интерферона усиливает терапевтические действия компонента РНКi и/или нуклеоз(т)идного аналога (NUC).

20 Агенты против вируса гепатита D (HDV)

В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi применяют в эффективном количестве в комбинации по меньшей мере с одним анти-HDV агентом, используемым в эффективном количестве, более конкретно с
25 используемым в эффективном количестве по меньшей мере одним анти-HDV соединением, более конкретно по меньшей мере одним анти-HDV агентом или соединением, отличным от компонента РНКi, описанного в настоящей заявке, более конкретно с используемым в эффективном количестве ингибитором проникновения HDV (например, мирклудексом (буливертидом)) и/или с
используемым в эффективном количестве ингибитором фарнезилтрансферазы
30 (например, лонафарнибом).

В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один другой анти-HDV агент (например, ингибитор проникновения HDV (например, мирклудекс (буливертид)) и/или ингибитор фарнезилтрансферазы (например,

лонафарниб)) вводят до компонента РНКi. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один другой анти-HDV агент (например, ингибитор проникновения HDV (например, мирклудекс (буливертид)) и/или ингибитор фарнезилтрансферазы (например, лонафарниб)) вводят до компонента РНКi и прекращают введение сразу после начала введения компонента РНКi.

Указанные в настоящем описании комбинации можно применять в любых способах или наборах, описанных ниже.

Композиции

В настоящем изобретении предложена также фармацевтическая композиция, предназначенная для применения для лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита D, у субъекта, который нуждается в этом, предпочтительно у человека, который нуждается в этом, где фармацевтическая композиция содержит в эффективном количестве компонент РНКi, где компонент РНКi содержит:

(I) первый РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:15; и

(II) второй РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:19,

где компонент РНКi приготавливают в форме, предназначенной для введения субъекту путем внутривенной или подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi приготавливают в форме, предназначенной для введения один раз в месяц (или Q4W), один раз каждые два месяца (или Q8W) или один раз каждые три месяца (или Q12W),

более конкретно один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi вводят в дозе примерно 40-200 мг, более конкретно 100 мг, 150 мг или 200 мг, более конкретно 100 мг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения лечение включает также введение в эффективном количестве по меньшей мере одного анти-HBV агента или соединения, более конкретно по меньшей мере одного анти-HBV агента или соединения, отличного от компонента РНКi, описанного в настоящей заявке, более конкретно, отличного от анти-HBV siРНК, более конкретно по меньшей мере одного анти-HBV агента, выбранного из противовирусных средств прямого действия (таких как нуклеоз(т)идные аналоги, более конкретно тенофовир дизопроксил фумарат, тенофовир алафенамид, энтекавир, ламивудин, телбувидин, любая комбинация по меньшей мере двух указанных нуклеоз(т)идных аналогов), цитокинов (таких как интерферон, более конкретно интерферон альфа, интерферон лямбда, пэгилированный интерферон, пэгилированный интерферон альфа), ингибиторов ДНК-полимеразы HBV; иммуномодуляторов; модуляторов толл-подобного рецептора (например, модуляторов толл-подобного рецептора 7; модуляторов толл-подобного рецептора 8; модуляторов толл-подобного рецептора 3; модуляторов толл-подобного рецептора 9); лигандов рецептора интерферона альфа; ингибиторов гиалуронидазы; модуляторов IL-10; ингибиторов HBsAg; ингибиторов циклофилина; профилактических вакцин против HBV; терапевтических вакцин против HBV; ингибиторов проникновения вируса HBV; модуляторов эндонуклеазы; ингибиторов рибонуклеотидредуктазы; ингибиторов Е-антигена вируса гепатита В; антител к HBV, мишенью которых являются поверхностные антигены вируса гепатита В; антител к HBV; антагонистов хемокина CCR2; агонистов тимозина; цитокинов, таких как IL-12; модуляторов сборки капсида, ингибиторов нуклеопротеина (ингибиторы белка ядра или капсида HBV)); полимеров нуклеиновых кислот (NAP); стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1; стимуляторов NOD2; ингибиторов репликации вируса гепатита В; ингибиторов PI3K; ингибиторов ссДНК; ингибиторов иммунных контрольных точек, таких как ингибиторы PD-L1, ингибиторы PD-1, ингибиторы TIM-3, ингибиторы TIGIT, ингибиторы Lag3, ингибиторы CTLA-4; агонистов костимуляторных рецепторов, которые экспрессируются на иммунных

клетках (более конкретно на Т-клетках), таких как CD27 и CD28; ингибиторов ВТК; других лекарственных средств, предназначенных для лечения HBV; ингибиторов IDO; ингибиторов аргиназы и ингибиторов KDM5, более конкретно выбранного из противовирусных средств прямого действия (таких как нуклеоз(т)идные аналоги), цитокинов (таких как интерферон), иммуностимуляторов, вакцин, модуляторов сборки капсида (САР), модуляторов толл-подобных рецепторов (например, модуляторов TLR7/TLR8/TLR9), более конкретно выбранного из нуклеоз(т)ных аналогов и интерферона, более конкретно выбранного из тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида, энтекавира, ламивудина, телбувидина, любой комбинации по меньшей мере двух указанных нуклеоз(т)идных аналогов, интерферона альфа, интерферона лямбда, пэгилированного интерферона, пэгилированного интерферона альфа.

В некоторых вариантах осуществления изобретения лечение включает также введение в эффективном количестве по меньшей мере одного анти-HDV агента или соединения, более конкретно введение в эффективном количестве по меньшей мере одного другого анти-HDV агента или соединения, отличного от компонента РНКi, описанного в настоящей заявке, более конкретно введение в эффективном количестве ингибитора проникновения HDV (например, мирклудекса (буливертида)) и/или в эффективном количестве ингибитора фарнезилтрансферазы (например, лонафарниба). В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один другой анти-HDV агент (например, ингибитор проникновения HDV (например, мирклудекс (буливертид)) и/или ингибитор фарнезилтрансферазы (например, лонафарниб)) вводят до компонента РНКi. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один другой анти-HDV агент (например, ингибитор проникновения HDV (например, мирклудекс (буливертид)) и/или ингибитор фарнезилтрансферазы (например, лонафарниб)) вводят до компонента РНКi и прекращают введение сразу после начала введения компонента РНКi.

В настоящем описании представлена также композиция, содержащая компонент РНКi и нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или IFN, в которой

(а) компонент РНКi содержит

5 (I) первый РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID
10 NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:15; и

(II) второй РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в
15 любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:19.

Содержащие РНКi-агент фармацевтические композиции

Другим объектом настоящего изобретения являются способы терапевтического и/или профилактического лечения инфекции, вызываемой
20 вирусом гепатита D (HDV) у субъекта, который нуждается в этом, предпочтительно человека, который нуждается в этом, включающие введение фармацевтической композиции, которая содержит один или несколько РНКi-агентов, которую можно вводить различными путями в зависимости от того, требуется ли местное или системное лечение. Введение может представлять
25 собой (но не ограничиваясь только ими) внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное, субдермальное (например, с помощью имплантированного устройства) и внутривенное введение. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции, указанные в настоящем описании, вводят с помощью подкожной
30 инъекции.

В других объектах настоящего изобретения способы, представленные в настоящем описании, включают применение одного или нескольких РНКi-агентов, в которых один или несколько РНКi-агентов приготавливают в виде

фармацевтических композиций или препаративных форм. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции включают по меньшей мере один РНКi-агент. Указанные фармацевтические композиции являются особенно ценными для ингибирования экспрессии мРНК-мишени в

5 клетке, группе клеток, ткани или организме, которые являются мишенями. Фармацевтические композиции можно применять для лечения субъекта, имеющего заболевание или нарушение, на которое должно оказывать благоприятное действие снижение уровня мРНК-мишени или ингибирование экспрессии гена-мишени. Фармацевтические композиции можно применять для

10 лечения субъекта, имеющего риск развития заболевания или нарушения, на которое должно оказывать благоприятное действие снижение уровня мРНК-мишени или ингибирование экспрессии гена-мишени. В одном из вариантов осуществления изобретения способ включает введение подлежащему лечению субъекту РНКi-агента, связанного с таргетирующим лигандом, указанным в

15 настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов (включая наполнители, носители, разбавители и/или предназначенные для доставки полимеры) добавляют в фармацевтические композиции, включающие РНКi-агент, создавая тем самым фармацевтическую препаративную форму, пригодную

20 для доставки человеку *in vivo*.

Фармацевтические композиции, которые включают РНКi-агент, способы, указанные в настоящем описании, могут снижать уровень мРНК-мишени в клетке, группе клеток, ткани или организме субъекта, они включают: введение субъекту в терапевтически эффективном количестве указанного в настоящем

25 описании РНКi-агента, ингибируя тем самым экспрессию мРНК-мишени у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанные фармацевтические композиции, которые включают РНКi-агент, применяют для лечения или воздействия на клинические проявления, связанные с заражением

30 HDV, например, совместным заражением HDV/HBV. В некоторых вариантах осуществления изобретения одну или несколько фармацевтических композиций в терапевтически или профилактически эффективном количестве вводят субъекту, которые нуждается в таком лечении, предупреждении или

воздействии. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение любого из описанных РНКi-агентов можно применять для снижения количества, тяжести и/или частоты симптомов заболевания у субъекта.

Описанные фармацевтические композиции, включающие РНКi-агент, можно применять для лечения по меньшей мере одного симптома у субъекта, имеющего заболевание или нарушение, на которое должно оказывать благоприятное воздействие снижение или ингибирование экспрессии мРНК-мишени. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту вводят в терапевтически эффективном количестве одну или несколько фармацевтических композиций, включающих РНКi-агент, осуществляя тем самым лечение симптома. В других вариантах осуществления изобретения субъекту вводят в профилактически эффективном количестве один или несколько РНКi-агентов, предупреждая тем самым по меньшей мере один симптом.

Путь введения представляет собой путь, посредством которого РНКi-агент вступает в контакт с организмом. В целом, методы введения лекарственных средств и нуклеиновых кислот для лечения млекопитающих хорошо известны в данной области и их можно применять для введения композиций, указанных в настоящем описании. РНКi-агенты, указанные в настоящем описании, можно вводить с помощью любого приемлемого пути в препарате, соответствующим образом адаптированном к конкретному пути. Таким образом, указанные в настоящем описании фармацевтические композиции можно вводить путем инъекции, например, внутривенно, внутримышечно, внутрикожно, подкожно, внутрисуставно или внутрибрюшинно. В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные в настоящем описании фармацевтические композиции вводят с помощью подкожной инъекции.

В конкретных вариантах осуществления изобретения компонент РНКi находится в шприце, например, стеклянном шприце, и шприц необязательно можно использовать для самостоятельного введения пациентом компонента РНКi или для введения компонента РНКi пациенту неподготовленным персоналом.

В конкретных вариантах осуществления изобретения шприц можно применять для самостоятельного введения пациентом компонента РНКi, и шприц помещен в эргономичный корпус или рукоятку для стабилизации шприца для

самостоятельного введения пациентом, или находится в устройстве для автоинъекции.

Фармацевтические композиции, включающие РНКi-агент, указанный в настоящем описании, можно доставлять в клетку, группу клеток, опухоль, ткань или в организм субъекта с использованием технологий доставки олигонуклеотидов, известных в данной области. Как правило, любой признанный в данной области приемлемый метод доставки молекулы нуклеиновой кислоты (*in vitro* или *in vivo*) можно адаптировать для применения композиции, указанной в настоящем описании. Например, доставка может представлять собой местное введение (например, непосредственную инъекцию, имплантацию или местное нанесение), системное введение или подкожные, внутривенные, внутрибрюшинные или парентеральные пути введения, включая внутрочерепные (например, внутрижелудочковые, интрапаренхиматозные и интратекальные), внутримышечные, чрескожные, дыхательные пути (аэрозоль), назальное, пероральное, ректальное или местное (включая буккальное и подъязычное) введение. В конкретных вариантах осуществления изобретения композиции вводят путем подкожной или внутривенной инфузии или инъекции.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретения указанные в настоящем описании фармацевтические композиции могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, фармацевтически приемлемых разбавителей, фармацевтически приемлемых эксципиентов или комбинацию любых вышеуказанных ингредиентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные в настоящем описании фармацевтические композиции можно приготавливать в форме, пригодной для введения индивидууму.

В контексте настоящего описания фармацевтическая композиция или лекарственное средство включает в фармакологически эффективном количестве по меньшей мере одно из описанных терапевтических соединений и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтически приемлемые эксципиенты (эксципиенты) представляют собой субстанции, отличные от активного фармацевтического ингредиента (API, терапевтический продукт, например, РНКi-агент), которые намеренно включают в систему для доставки лекарственного средства. Эксципиенты не оказывают или не

предназначены для оказания терапевтического действия в назначенной дозировке. Эксципиенты могут действовать для а) облегчения обработки системы доставки лекарственного средства во время производства, б) защиты, поддержания или повышения стабильности, биодоступности или приемлемости АРІ для пациента, в) помощи в идентификации продукта и/или г) улучшения любых других характеристик общей безопасности, эффективности, доставки АРІ во время хранения или применения. Фармацевтически приемлемый эксципиент может представлять собой или не представлять собой инертную субстанцию.

К эксципиентам относятся (но не ограничиваясь только ими): усилители абсорбции, средства против прилипания, вспенивающие агенты, антиоксиданты, связующие вещества, забуферивающие агенты, носители, агенты для нанесения покрытия, красители, усилители доставки, полимеры, применяемые для доставки, декстран, декстро́за, разбавители, разрыхлители, эмульгаторы, вещества, применяемые для увеличения объема продукта, наполнители, корригенты, вещества, облегчающие скольжение, увлажнители, замасливатели, масла, полимеры, консерванты, физиологический раствор, соли, растворители, сахара, суспендирующие агенты, матрицы с замедленным высвобождением, подслащивающие вещества, загустители, тонизирующие агенты, транспортирующие агенты, водоотталкивающие агенты и смачивающие агенты.

Фармацевтические композиции, пригодные для применения в виде инъекций, включают стерильные водные растворы (если они являются водорастворимыми) или дисперсии и стерильные порошки для незапланированного приготовления стерильных инъекцируемых растворов или дисперсий. Для внутривенного введения приемлемые носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, кремофор (Cremophor) ELTM (фирма BASF, Парсиппани, шт. Нью-Джерси) или забуренный фосфатом физиологический раствор. Они должны обладать стабильностью в условиях приготовления и хранения и должны быть защищены от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиолы (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль) и их приемлемые смеси. Требуемую текучесть можно поддерживать, например, путем применения покрытия, такого как лецитин,

путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и с помощью поверхностно-активных веществ. Во многих случаях может оказаться предпочтительным включать в композицию придающие изотоничность агенты, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит, и хлорид натрия. Пролонгированную абсорбцию инъектируемых композиций можно достигать путем включения в композицию агента, который замедляет абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъектируемые растворы можно приготавливать путем включения активного соединения в требуемом количестве в соответствующий растворитель при необходимости в сочетании с одним из перечисленных выше ингредиентов или с их комбинацией, с последующей стерилизацией фильтрацией. Как правило, дисперсии приготавливают путем включения активного соединения в стерильный наполнитель, который содержит основную дисперсионную среду и при необходимости другие ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъектируемых растворов методы приготовления включают вакуумную сушку и сушку вымораживанием, с помощью которых получают порошок действующего вещества плюс любой дополнительный требуемый ингредиент из ранее профильтрованного стерилизацией раствора.

Препаративные формы, пригодные для внутрисуставного введения могут иметь вид стерильного водного препарата лекарственного средства, который может находиться в микрокристаллической форме, например, в форме водной микрокристаллической суспензии. Препаративные формы в виде липосом или биоразлагаемых полимерных систем можно применять также как для внутрисуставного, так и для офтальмологического введения.

Активные соединения можно приготавливать с носителями, которые должны защищать соединение от быстрого выведения из организма, например, в случае препаративной формы с контролируемым высвобождением, включая импланты и микрокапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацет, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и полимолочная кислота. Методы приготовления указанных препаративных форм должны быть очевидны специалистам в данной области. В качестве

фармацевтически приемлемых носителей можно применять также липосомные суспензии. Их можно приготавливать с помощью методов, известных специалистам в данной области, например, описанных в патенте США № 4522811.

5 РНКi-агенты можно включать в композиции в виде стандартной дозы лекарственного средства для облегчения введения и единообразия дозирования. Стандартная доза лекарственного средства означает физически дискретные единицы, пригодные в качестве унитарных доз для субъекта, подлежащего
10 лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического действия, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация стандартных доз лекарственного средства, указанных в настоящем описании, диктуется и напрямую зависит от уникальных характеристик активного
15 соединения и терапевтического действия, которое должно быть достигнуто, и ограничений, известных в технике приготовления такого активного соединения, предназначенного для лечения индивидуумов.

Фармацевтическая композиция может содержать другие дополнительные компоненты, общепринятые для фармацевтических композиций. Такие дополнительные компоненты включают (но не ограничиваясь только ими):
20 противозудные, вяжущие средства, местные анестетики или противовоспалительные средства (например, антигистаминные препараты, дифенгидрамин (димедрол) и т.д.). Также предполагается, что клетки, ткани или выделенные органы, которые экспрессируют или содержат указанные в настоящем описании РНКi-агенты, можно применять в качестве
25 «фармацевтических композиций». В контексте настоящего описания понятие «фармакологически эффективное количество», «терапевтически эффективное количество» или просто «эффективное количество» относится к количеству РНКi-агента, обеспечивающему получение фармакологического, терапевтического или профилактического результата.

30 Как правило, эффективное количество активного соединения может находиться в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 100 мг/кг веса тела/день, например, от примерно 1,0 до примерно 50 мг/кг веса тела/день. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество активного

соединения может находиться в диапазоне от примерно 0,25 до примерно 5 мг/кг веса тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения можно применять эффективное количество активного соединения в диапазоне 25-400 мг в течение 1-18 недель или 1-6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления изобретения можно применять эффективное количество активного соединения в диапазоне 40-250 мг каждые 4 недели (Q4W) или один раз в месяц (Q1M) или каждые два месяца (Q2M) или каждые три месяца (Q3M). В настоящей заявке понятия «Q4W» и «Q1M», «каждые 4 недели» и «один раз в месяц» и их вариации можно использовать взаимозаменяемо. В настоящей заявке понятия «Q8W» и «Q2M», «каждые 8 недель» и «каждые два месяца» и их вариации можно использовать взаимозаменяемо. В настоящей заявке понятия «Q12W» и «Q3M», «каждые 12 недель» и «каждые три месяца» и их вариации можно использовать взаимозаменяемо. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество действующего вещества может находиться в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 3 мг/кг веса тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество действующего вещества может находиться в диапазоне примерно 25-400 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество действующего вещества может находиться в диапазоне примерно 50-125 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество действующего вещества может составлять примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг на дозу. Вводимое количество также, вероятно, должно зависеть от таких параметров, как общее состояние здоровья пациента, относительная биологическая эффективность вводимого соединения, препаративная форма лекарственного средства, присутствие и типы эксципиентов в препаративной форме и путь введения. Кроме того, должно быть очевидно, что начальную вводимую дозу можно повышать сверх вышеуказанного верхнего уровня для быстрого достижения требуемого уровня в крови или тканях, или начальная доза может быть ниже оптимальной.

В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество компонента РНКi находится в диапазоне примерно 25-600 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество компонента РНКi находится в диапазоне примерно 25-50 мг,

примерно 50-75 мг, примерно 75-100 мг, примерно 100-150 мг, примерно 150-200 мг, примерно 200-250 мг, примерно 250-300 мг, примерно 300-400 мг, примерно 400-500 мг или примерно 500-600 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество компонента РНКi

5 составляет примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 45 мг, примерно 50 мг, примерно 55 мг, примерно 60 мг, примерно 65 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 85 мг, примерно 90 мг, примерно 95 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 300 мг,
10 примерно 350 мг, примерно 400 мг, примерно 450 мг, примерно 500 мг, примерно 550 мг или примерно 600 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество компонента РНКi составляет примерно 25 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг на дозу.

15 Один или несколько (например, по меньшей мере два) РНКi-агентов, указанных в настоящем описании, можно приготавливать в форме одной единой композиции или различных индивидуальных композиций. В некоторых вариантах осуществления изобретения РНКi-агенты в различных индивидуальных композициях можно приготавливать в форме с одинаковыми
20 или различными эксципиентами и носителями. В некоторых вариантах осуществления изобретения РНКi-агенты в различных индивидуальных композициях агентов можно вводить с использованием одинаковых или различных путей введения. В некоторых вариантах осуществления изобретения РНКi-агенты вводят подкожно.

25 Для лечения заболевания или для приготовления лекарственного средства или композиции для лечения заболевания фармацевтические композиции, указанные в настоящем описании, включающие РНКi-агент, можно объединять с эксципиентом или вторым терапевтическим агентом или вариантом лечения, включая (но не ограничиваясь только ими): второй или другой РНКi-агент, анти-
30 HBV агент, анти-HDV агент, низкомолекулярное лекарственное средство, антитело, фрагмент антитела и/или вакцина.

Описанные РНКi-агенты после добавления к фармацевтически приемлемым эксципиентам или адъювантам можно упаковывать в наборы, контейнеры,

упаковки или дозаторы. Фармацевтические композиции, указанные в настоящем описании, можно упаковывать в предварительно заполненные шприцы или флаконы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция содержит в эффективном количестве компонент РНКi в диапазоне примерно 25-600 мг и в эффективном количестве нуклеоз(т)идый аналог (NUC) в диапазоне примерно 0,1-600 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция содержит в эффективном количестве компонент РНКi в диапазоне примерно 40-200 мг и в эффективном количестве нуклеоз(т)идый аналог (NUC) в диапазоне примерно 0,1-600 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция содержит компонент РНКi в эффективном количестве, составляющем примерно 25 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг, и нуклеоз(т)идый аналог (NUC) в эффективном количестве, составляющем примерно 0,1 мг, примерно 5,0 мг, примерно 50 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 300 мг или примерно 600 мг на дозу.

Фармацевтическая композиция интерферона

Любые приемлемые фармацевтические композиции интерферона, включая известные в данной области и/или указанные в настоящем описании, можно применять в комбинированной терапии, предложенной в заявке. Композицию можно вводить в диапазоне примерно 25-500 мкг на дозу, более конкретно 25-360 мкг на дозу.

Набор

В настоящем описании предложен набор, содержащий в эффективном количестве компонент РНКi и в эффективном количестве по меньшей мере один анти-HBV агент и/или по меньшей мере один анти-HDV агент.

В некоторых вариантах осуществления изобретения набор, содержащий в эффективном количестве компонент РНКi и в эффективном количестве по меньшей мере один/одно анти-HBV агент или соединение, более конкретно по меньшей мере один/одно анти-HBV агент или соединение, отличный/отличное от компонента РНКi, предложенного в заявке, более конкретно отличный/отличное от анти-HBV siРНК, более конкретно по меньшей мере один анти-HBV агент, выбранный из противовирусных средств прямого действия

(таких как нуклеоз(т)идные аналоги, более конкретно тенофовира дизопроксил
фумарат, тенофовира алафенамид, энтекавир, ламивудин, телбувидин, любая
комбинация по меньшей мере двух указанных нуклеоз(т)идных аналогов),
цитокинов (таких как интерферон, более конкретно интерферон альфа,
5 интерферон лямбда, пэгилированный интерферон, пэгилированный интерферон
альфа), ингибиторов ДНК-полимеразы HBV; иммуномодуляторов; модуляторов
толл-подобного рецептора (например, модуляторов толл-подобного рецептора 7;
модуляторов толл-подобного рецептора 8; модуляторов толл-подобного
рецептора 3; модуляторов толл-подобного рецептора 9); лигандов рецептора
10 интерферона альфа; ингибиторов гиалуронидазы; модуляторов IL-10;
ингибиторов HBsAg; ингибиторов циклофилина; профилактических вакцин
против HBV; терапевтических вакцин против HBV; ингибиторов проникновения
вируса HBV; модуляторов эндонуклеазы; ингибиторов рибонуклеотидредуктазы;
ингибиторов Е-антигена вируса гепатита В; антител к HBV, мишенью которых
15 являются поверхностные антигены вируса гепатита В; антител к HBV;
антагонистов хемокина CCR2; агонистов тимозина; цитокинов, таких как IL-12;
модуляторов сборки капсида, ингибиторов нуклеопротеина (ингибиторы белка
ядра или капсида HBV)); полимеров нуклеиновых кислот (NAP); стимуляторов
индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1; стимуляторов NOD2; ингибиторов
20 репликации вируса гепатита В; ингибиторов PI3K; ингибиторов сссДНК;
ингибиторов иммунных контрольных точек, таких как ингибиторы PD-L1,
ингибиторы PD-1, ингибиторы TIM-3, ингибиторы TIGIT, ингибиторы Lag3,
ингибиторы CTLA-4; агонистов костимуляторных рецепторов, которые
экспрессируются на иммунных клетках (более конкретно на Т-клетках), таких
25 как CD27 и CD28; ингибиторов ВТК; других лекарственных средств,
предназначенных для лечения HBV; ингибиторов IDO; ингибиторов аргиназы и
ингибиторов KDM5, более конкретно выбранного из противовирусных средств
прямого действия (таких как нуклеоз(т)идные аналоги), цитокинов (таких как
интерферон), иммуномодуляторов, вакцин, модуляторов сборки капсида (САР),
30 модуляторов толл-подобных рецепторов (например, модуляторов
TLR7/TLR8/TLR9), более конкретно выбранного из нуклеоз(т)ных аналогов и
интерферона, более конкретно выбранного из тенофовира дизопроксила
фумарата, тенофовира алафенамида, энтекавира, ламивудина, телбувидина,

любой комбинации по меньшей мере двух указанных нуклеоз(т)идных аналогов, интерферона альфа, интерферона лямбда, пэгилированного интерферона, пэгилированного интерферона альфа.

В некоторых вариантах осуществления изобретения набор содержит в
5 эффективном количестве компонент РНКi и в эффективном количестве по
меньшей мере один/одно анти-HDV агент или соединение, более конкретно по
меньшей мере один/одно анти-HDV агент или соединение, отличный/отличное
от компонента РНКi, предложенного в заявке, более конкретно в эффективном
10 количестве ингибитор проникновения HDV (например, мирклудекс
(буливертид)) и/или в эффективном количестве ингибитор фарнезилтрансферазы
(например, лонафарниб). В некоторых вариантах осуществления изобретения по
меньшей мере один другой анти-HDV агент (например, ингибитор
проникновения HDV (например, мирклудекс (буливертид)) и/или ингибитор
фарнезилтрансферазы (например, лонафарниб)) вводят до компонента РНКi. В
15 некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один другой
анти-HDV агент (например, ингибитор проникновения HDV (например,
мирклудекс (буливертид)) и/или ингибитор фарнезилтрансферазы (например,
лонафарниб)) вводят до компонента РНКi и прекращают введение сразу после
начала введения компонента РНКi.

20 В другом объекте изобретения набор дополнительно содержит листовку-
вкладыш в упаковку, которая включает (но не ограничиваясь только ими)
соответствующие инструкции по приготовлению и введению препарата,
побочные действия препарата и любую другую соответствующую информацию.
Инструкции могут находиться в любом приемлемом формате, включая (но не
25 ограничиваясь только ими) печатную продукцию, видеопленку,
машиночитаемый диск, оптический диск или указания к инструкциям в
Интернете.

Другим объектом изобретения являются наборы, предназначенные для
лечения индивидуума, страдающего или чувствительного к состояниям,
30 указанным в настоящем описании, которые содержат первый контейнер,
содержащий дозируемое количество композиции или препаративной формы,
указанной в настоящем описании, листовку-вкладыш в упаковку с инструкцией
по применению. Контейнер может представлять собой любой контейнер,

известный в данной области и пригодный для хранения и доставки внутривенной
препаративной формы. В конкретных вариантах осуществления изобретения
набор содержит дополнительно второй контейнер, содержащий
фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, адъювант и т.д., для
5 приготовления препаративной формы, предназначенной для введения
индивидууму.

В некоторых вариантах осуществления изобретения набор содержит одну
или несколько доз компонента РНКi, которые находятся в диапазоне примерно
25-600 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения набор
10 содержит одну или несколько доз компонента РНКi, которые находятся в
диапазоне примерно 25-50 мг, примерно 50-75 мг, примерно 75-100 мг,
примерно 100-150 мг, примерно 150-200 мг, примерно 200-250 мг, примерно
250-300 мг, примерно 300-400 мг, примерно 400-500 мг или примерно 500-600 мг
на дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения набор содержит
15 одну или несколько доз компонента РНКi, составляющих примерно 25 мг,
примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 45 мг, примерно 50
мг, примерно 55 мг, примерно 60 мг, примерно 65 мг, примерно 70 мг, примерно
75 мг, примерно 80 мг, примерно 85 мг, примерно 90 мг, примерно 95 мг,
примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг,
20 примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 300 мг, примерно 350 мг,
примерно 400 мг, примерно 450 мг, примерно 500 мг, примерно 550 мг или
примерно 600 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения
набор содержит одну или несколько доз компонента РНКi, составляющих
примерно 25 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 100
25 мг, примерно 150 мг или примерно 200 мг на дозу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения набор содержит одну
или несколько доз нуклеоз(т)идного аналога (NUC) в диапазоне примерно 0,1-
600 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеоз(т)идный
аналог (NUC) представляет собой энтекавир, и одна или несколько его доз
30 находятся в диапазоне примерно 0,1-5 мг, примерно 0,1-4 мг, примерно 0,1-3 мг,
примерно 0,1-2 мг, примерно 0,1-1 мг, примерно 0,5-5 мг, примерно 0,5-4 мг,
примерно 0,5-3 мг, примерно 0,5-2 мг, примерно 1-5 мг, примерно 1-4 мг,
примерно 1-3 мг, примерно 1-2 мг, примерно 2,5-5 мг, примерно 2,5-4 мг или

примерно 2,5-3 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеоз(т)идный аналог (NUC) представляет собой тенофовира алафенамид, и одна или несколько его доз находятся в диапазоне примерно 5-50 мг, примерно 5-40 мг, примерно 5-30 мг, примерно 5-20 мг, примерно 5-10 мг, примерно 10-50 мг, примерно 10-40 мг, примерно 10-30 мг, примерно 10-20 мг, примерно 15-50 мг, примерно 15-40 мг, примерно 15-30 мг, примерно 20-50 мг, примерно 20-40 мг, примерно 20-30 мг, примерно 25-50 мг, примерно 25-40 мг, примерно 30-50 мг или примерно 30-40 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеоз(т)идный аналог (NUC) представляет собой тенофовира дизопроксил, и одна или несколько его доз находятся в диапазоне примерно 200-500 мг, примерно 200-400 мг, примерно 200-300 мг, примерно 300-500 мг или примерно 300-400 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеоз(т)идный аналог (NUC) представляет собой ламивудин, и одна или несколько его доз составляют примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеоз(т)идный аналог (NUC) представляет собой телбувидин, и одна или несколько его доз составляют примерно 600 мг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения набор содержит одну или несколько дозе интерферона в диапазоне примерно 10-25 мкг, примерно 25-100 мкг, примерно 50-100 мкг, примерно 100-150 мкг, примерно 150-200 мкг, примерно 200-250 мкг, примерно 250-300 мкг, примерно 300-400 мкг или примерно 400-500 мкг на дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения набор содержит одну или несколько доз пэгилированного IFN лямбда-1а, пэгилированного интерферона альфа-2а или пэгилированного IFN лямбда-1а, составляющих примерно 75 мкг, примерно 80 мкг, примерно 85 мкг, примерно 90 мкг, примерно 95 мкг, примерно 100 мкг, примерно 125 мкг, примерно 150 мкг, примерно 175 мкг, примерно 200 мкг, примерно 250 мкг, примерно 300 мкг на дозу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения набор содержит компонент РНКi, применяемый согласно изобретению, например, указанный в настоящем описании, который предназначен для введения субъекту один раз в месяц (или каждые четыре недели (Q4W)), один раз каждые два месяца (или каждые восемь недель (Q8W)) или один раз каждые три месяца (или каждые

двенадцать недель (Q12W)) в дозе, составляющей примерно 40-250 мг, более конкретно 40-200 мг, более конкретно 100 мг, 150 мг или 200 мг; более конкретно 100 мг; и нуклеоз(т)идный аналог (NUC), например, указанный в настоящем описании, который предназначен для введения субъекту в суточной дозе, составляющей примерно 0,1-600 мг, примерно 0,1-5 мг, примерно 5-50 мг, примерно 200-500 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 300 мг или примерно 600 мг, более конкретно энтекавир в суточной дозе, составляющей примерно 0,1-5 мг, тенофовира алафенамид в суточной дозе, составляющей примерно 5-50 мг, тенофовира дизопроксил в суточной дозе, составляющей примерно 200-500 мг, ламивудин в суточной дозе, составляющей примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 300 мг или телбувидин в суточной дозе, составляющей примерно 600 мг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения набор содержит дополнительно инструкции по применению компонента РНКi и входящих в него нуклеоз(т)идного аналога (NUC) или IFN, предназначенных для введения для лечения субъекта с HDV-инфекцией, в частности, субъекта, имеющего совместную инфекцию HDV/HBV. В некоторых вариантах осуществления изобретения набор содержит дополнительно инструкции по применению компонента РНКi и входящих в него нуклеоз(т)идного аналога (NUC) или IFN, предназначенных для введения субъекту с компенсированным циррозом.

Другим объектом изобретения являются наборы, которые могут содержать дозы композиций, указанных в настоящем описании (включая их фармацевтические композиции), достаточные для обеспечения эффективного лечения индивидуума в течение длительного периода, такого как 1-3 дня, 1-5 дней, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 6 недель, 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель, 24 недели, 28 недель, 32 недели, 36 недель, 40 недель, 44 недели, 48 недель, 52 недели, 2 года, 3 года, 4 года, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет, 1 цикл, 2 цикла, 3 цикла, 4 цикла, 5 циклов, 6 циклов, 7 циклов, 8 циклов или более. В некоторых вариантах осуществления изобретения один цикл лечения составляет примерно 1-24 месяца, примерно 1-3 месяца, примерно 3-6 месяцев, примерно 6-9 месяцев, примерно 9-12 месяцев, примерно 12-18 месяцев, примерно 18-21 месяц или примерно 21-24 месяца. В некоторых вариантах осуществления изобретения один цикл лечения составляет примерно 1

месяц, примерно 2 месяца, примерно 3 месяца, примерно 4 месяца, примерно 5 месяцев, примерно 6 месяцев, примерно 7 месяцев, примерно 8 месяцев, примерно 9 месяцев, примерно 10 месяцев, примерно 11 месяцев, примерно 12 месяцев, примерно 15 месяцев, примерно 18 месяцев, примерно 21 месяц или примерно 24 месяца.

В некоторых вариантах осуществления изобретения наборы могут включать также несколько доз и могут быть упакованы в количествах, достаточных для хранения и использования в аптеках, например, в больничных аптеках и аптеках для приготовления рецептов. В конкретных вариантах осуществления изобретения наборы могут включать дозированное количество по меньшей мере одной композиции, указанной в настоящем описании.

Способ

В настоящем описании предложен также способ лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита D (HDV), у субъекта, который нуждается в этом, предпочтительно человека, который нуждается, где способ включает введение субъекту в эффективном количестве компонента РНКi и по меньшей мере одного анти-HBV агента (отличного от компонента РНКi, например, нуклеоз(т)идого аналога (NUC), IFN) и/или по меньшей мере одного анти-HDV агента (отличного от компонента РНКi, например, мирклудекса или лонафарниба), более конкретно введение в эффективном количестве по меньшей мере одного анти-HBV агента (отличного РНКi-агента), где анти-HBV агент представляет собой нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или IFN, такой как указанный в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или интерферон не вводят до компонента РНКi. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi вводят до или одновременно с нуклеоз(т)идным аналогом (NUC).

В некоторых вариантах осуществления изобретения HDV-инфекция представляет собой совместную HDV/HBV-инфекцию. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект дополнительно имеет цирроз, более конкретно компенсированный цирроз. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой пациента без цирроза.

В некоторых вариантах осуществления изобретения взятую в эффективном количестве фармацевтическую композицию, содержащую компонент РНКi, и в эффективном количестве фармацевтическую композицию, содержащую нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или IFN, вводят субъекту по меньшей мере до тех пор, пока субъект не будет удовлетворять по меньшей мере одному, по меньшей мере двум, по меньшей мере трем, по меньшей мере четырем или пяти из следующих показателей: (I) снижение уровней РНК HDV в сыворотке по меньшей мере на 2 log или до не поддающихся обнаружению уровней РНК HDV в сыворотке; (II) концентрация сывороточной ALT составляет 40 ед./л или ниже, если субъект представляет собой мужчину, или 30 ед./л или ниже, если субъект представляет собой женщину, или относительное снижение (от основного уровня) концентрации сывороточной ALT по меньшей мере на 40%, более конкретно по меньшей мере на 50%; (III) HBeAg-негативная сыворотка, (IV) уровень HBsAg в сыворотке составляет 100 МЕ/мл или ниже, более конкретно 10 МЕ/мл или ниже, более конкретно имеет место сероклиренс HBsAg; и (V) сероконверсия HBs.

В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или пять из показателей (I), (II), (III), (IV) и (V) все еще выполняются через шесть (6) месяцев после окончания лечения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения взятую в эффективном количестве фармацевтическую композицию, содержащую компонент РНКi, и в эффективном количестве фармацевтическую композицию, содержащую нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или IFN, вводят субъекту по меньшей мере до тех пор, пока субъект не будет удовлетворять по меньшей мере одному, по меньшей мере двум, по меньшей мере трем или четырем из следующих показателей: (I) снижение уровней РНК HDV в сыворотке по меньшей мере на 2 log или до не поддающихся обнаружению уровней РНК HDV в сыворотке; (II) концентрация сывороточной ALT составляет 40 ед./л или ниже, если субъект представляет собой мужчину, или 30 ед./л или ниже, если субъект представляет собой женщину, или относительное снижение (от основного уровня) концентрации сывороточной ALT по меньшей мере на 40%, более конкретно по меньшей мере на 50%; (III) HBeAg-негативная сыворотка, (IV) уровень HBsAg в

сыворотке составляет 100 МЕ/мл или ниже, более конкретно 10 МЕ/мл или ниже, более конкретно, имеет место сероклиренс HBsAg. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три или четыре из показателей (I), (II), (III) и (IV)) все еще выполняются через шесть (6) месяцев после окончания лечения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включают введение в эффективном количестве фармацевтической композиции, содержащей компонент РНКi, и/или в эффективном количестве фармацевтической композиции, содержащей нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или IFN до тех пор, пока у субъекта уровень РНК HDV в сыворотке не снижается по меньшей мере на 2 log или до не поддающихся обнаружению уровней РНК HDV в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включают введение в эффективном количестве фармацевтической композиции, содержащей компонент РНКi, до тех пор, пока у субъекта уровень HBsAg в сыворотке не снижается до 100 МЕ/мл или ниже, более конкретно до 10 МЕ/мл или ниже, более конкретно имеет место сероклиренс HBsAg. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение в эффективном количестве фармацевтической композиции, содержащей компонент РНКi, прекращают после достижения уровня HBsAg у субъекта 100 МЕ/мл или ниже, более конкретно 10 МЕ/мл или ниже. В альтернативном или дополнительном варианте введение в эффективном количестве фармацевтической композиции, содержащей компонент РНКi, прекращают после подавления РНК HDV, более конкретно до уровня, не поддающегося обнаружению или ниже LLoQ (нижний предел количественного определения).

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию, содержащую компонент РНКi, вводят субъекту в течение 1 года (48 недель) или по меньшей мере 1 года (по меньшей мере 48 недель), по меньшей мере 2 лет, по меньшей мере 3 лет, по меньшей мере 4 лет, по меньшей мере 5 лет, по меньшей мере 6 лет, по меньшей мере 7 лет, по меньшей мере 8 лет, по меньшей мере 9 лет или по меньшей мере 10 лет.

В некоторых вариантах осуществления изобретения введение фармацевтической композиции, содержащей компонент РНКi, прекращают после обнаружения у субъекта сероконверсии HBs. В некоторых вариантах

осуществления изобретения введение нуклеоз(т)идного аналога (NUC) или интерферона продолжают после прекращения введения в эффективном количестве компонента РНКi.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения режим лечения HDV может представлять собой ограниченный режим лечения HDV (например, в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 лет) или хронический подавляющий режим лечения HDV.

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi содержит: (I) первый РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из
следующих последовательностей: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой
из следующих последовательностей: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID
15 NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:15; и (II) второй РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих
последовательностей: SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из
20 следующих последовательностей: SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:19.

В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент содержит SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент содержит SEQ ID NO: 6 и SEQ ID NO: 14. В
25 некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент содержит SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент содержит SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 10, 11 или 13. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент содержит SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 10, 11 или 13. В некоторых вариантах
30 осуществления изобретения первый РНКi-агент содержит SEQ ID NO: 3 и SEQ ID NO: 10, 11 или 13. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент содержит SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления изобретения второй РНКi-агент содержит SEQ ID NO:

9 и SEQ ID NO: 19. В некоторых вариантах осуществления изобретения второй РНКi-агент содержит SEQ ID NO: 8 и SEQ ID NO: 16, 17 или 18.

В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi содержит первый РНКi-агент, содержащий SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14, и второй РНКi-агент, содержащий SEQ ID NO: 9 и SEQ ID NO: 19. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi содержит первый РНКi-агент, содержащий SEQ ID NO: 6 и SEQ ID NO: 14, и второй РНКi-агент, содержащий SEQ ID NO: 9 и SEQ ID NO: 19. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi содержит первый РНКi-агент, содержащий SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 15, и второй РНКi-агент, содержащий SEQ ID NO: 9 и SEQ ID NO: 19.

В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi содержит первый РНКi-агент, содержащий SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 10, 11 или 13, и второй РНКi-агент, содержащий SEQ ID NO: 8 и SEQ ID NO: 16, 17 или 18. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi содержит первый РНКi-агент, содержащий SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 10, 11 или 13, и второй РНКi-агент, содержащий SEQ ID NO: 8 и SEQ ID NO: 16, 17 или 18. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi содержит первый РНКi-агент, содержащий SEQ ID NO: 3 и SEQ ID NO: 10, 11 или 13, и второй РНКi-агент, содержащий SEQ ID NO: 8 и SEQ ID NO: 16, 17 или 18. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi содержит первый РНКi-агент, содержащий SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 12, и второй РНКi-агент, содержащий SEQ ID NO: 8 и SEQ ID NO: 16, 17 или 18.

В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi содержит первый РНКi-агент, содержащий SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 11, и второй РНКi-агент, содержащий SEQ ID NO: 16 и SEQ ID NO: 8.

В некоторых вариантах осуществления изобретения два РНКi-агента вводят в соотношении примерно 1:1, 2:1, 3:1, 4:1 или 5:1. В некоторых вариантах осуществления изобретения два РНКi-агента вводят в соотношении примерно 2:1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения два РНКi-агента вводят в количестве, составляющем в совокупности примерно 25-75 мг на вводимую дозу, и в соотношении примерно 2:1, примерно 3:1, примерно 1:1, примерно 4:1,

[illegible]

В некоторых вариантах осуществления изобретения два РНКi-агента вводят в количестве, составляющем в совокупности примерно 75 мг на вводимую дозу, и в соотношении примерно 2:1. В некоторых вариантах осуществления изобретения два РНКi-агента вводят в количестве, составляющем в

5 совокупности примерно 200 мг на вводимую дозу, и в соотношении примерно 2:1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент вводят в количестве примерно 3-650 мг на вводимую дозу, а второй РНКi-агент вводят в количестве примерно 2-325 мг на вводимую дозу. В некоторых

10 вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент вводят в количестве примерно 15-150 мг на вводимую дозу, а второй РНКi-агент вводят в количестве примерно 5-75 мг на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент вводят в количестве примерно 35-265 мг на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый

15 РНКi-агент вводят в количестве примерно 50-75 на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент вводят в количестве примерно 15-75 мг на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения второй РНКi-агент вводят в количестве примерно 20-125 мг на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения второй

20 РНКi-агент вводят в количестве примерно 25-50 мг на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения второй РНКi-агент вводят в количестве примерно 5-40 мг на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент вводят в количестве примерно 17 мг на вводимую дозу, а второй РНКi-агент вводят в количестве примерно 8 мг

25 на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент вводят в количестве примерно 23 мг на вводимую дозу, а второй РНКi-агент вводят в количестве примерно 12 мг на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент вводят в количестве примерно 27 мг на вводимую дозу, а второй РНКi-агент вводят в количестве

30 примерно 13 мг на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент вводят в количестве примерно 33 мг на вводимую дозу, а второй РНКi-агент вводят в количестве примерно 17 мг на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый

РНКи-агент вводят в количестве примерно 67 мг на вводимую дозу, а второй РНКи-агент вводят в количестве примерно 33 мг на вводимую дозу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения два РНКи-агента вводят в объединенной дозе 25-400 мг на вводимую дозу. В одном из вариантов осуществления изобретения два РНКи-агента вводят в объединенной дозе 25-400 мг, и первый РНКи-агент вводят в сочетании со вторым РНКи-агентом в соотношении 1:1. В одном из вариантов осуществления изобретения доза каждого из первого и второго РНКи-агентов составляет примерно 12 мг, а объединенная доза составляет примерно 25 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза каждого из первого и второго РНКи-агентов составляет примерно 17 мг, а объединенная доза составляет примерно 35 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза каждого из первого и второго РНКи-агентов составляет примерно 20 мг, а объединенная доза составляет примерно 40 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза каждого из первого и второго РНКи-агентов составляет примерно 25 мг, а объединенная доза составляет примерно 50 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза каждого из первого и второго РНКи-агентов составляет примерно 50 мг, а объединенная доза составляет примерно 100 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза каждого из первого и второго РНКи-агентов составляет примерно 100 мг, а объединенная доза составляет примерно 200 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза каждого из первого и второго РНКи-агентов составляет примерно 150 мг, а объединенная доза составляет примерно 300 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза каждого из первого и второго РНКи-агентов составляет примерно 200 мг, а объединенная доза составляет примерно 400 мг.

В одном из вариантов осуществления изобретения два РНКи-агента вводят в объединенной дозе 25-400 мг на дозу, и первый РНКи-агент вводят со вторым РНКи-агентом в соотношении 2:1. В одном из вариантов осуществления изобретения доза первого РНКи-агента составляет примерно 16 мг, а доза второго РНКи-агента составляет примерно 8 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 25 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза первого РНКи-агента составляет примерно 24 мг, а доза второго РНКи-агента составляет примерно 12 мг, при этом объединенная доза составляет

мг, а доза второго РНКi-агента составляет примерно 50 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 200 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза первого РНКi-агента составляет примерно 225 мг, а доза второго РНКi-агента составляет примерно 75 мг, при этом
5 объединенная доза составляет примерно 300 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза первого РНКi-агента составляет примерно 300 мг, а доза второго РНКi-агента составляет примерно 100 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 400 мг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент и
10 второй РНКi-агент вводят в количестве, составляющем в совокупности примерно 25-400 мг на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент и второй РНКi-агент вводят в количестве, составляющем в совокупности примерно 25-50 мг, 50-75 мг, 75-100 мг, 100-125 мг, 125-150 мг, 150-175 мг, 175-200 мг, 200-225 мг, 225-250 мг, 250-275 мг, 275-
15 300 мг, 300-325 мг, 325-350 мг, 350-375 мг, 375-400 мг, 25-75 мг, 50-100 мг, 100-150 мг, 150-200 мг, 200-250 мг, 250-300 мг, 300-350 мг, 350-400 мг, 25-100 мг, 50-150 мг, 100-200 мг, 150-250 мг, 200-300 мг, 300-400 мг, 25-200 мг или 200-400 мг на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент и второй РНКi-агент вводят в количестве, составляющем в
20 совокупности примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг или примерно 400 мг на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент и второй
25 РНКi-агент вводят в количестве, составляющем в совокупности примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг или примерно 125 мг на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент и второй РНКi-агент вводят в количестве, составляющем в совокупности примерно 25 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг или примерно 200 мг на вводимую дозу.

30 В некоторых вариантах осуществления изобретения два РНКi-агента вводят в количестве, составляющем в совокупности примерно 1-10 мг/кг на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения два РНКi-агента вводят в количестве, составляющем в совокупности примерно 1-5 мг/кг на

вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения два РНКi-агента вводят в количестве, составляющем в совокупности примерно 1-5 мг/кг, примерно 1,5-2,0 мг/кг, примерно 2,0-2,5 мг/кг, примерно 2,5-3,0 мг/кг, примерно 3,0-3,5 мг/кг, примерно 3,5-4,0 мг/кг, примерно 4,0-4,5 мг/кг, примерно 4,5-5,0 мг/кг, примерно 5,0-5,5 мг/кг, примерно 5,5-6,0 мг/кг, примерно 6,0-6,5 мг/кг, примерно 6,5-7,0 мг/кг, примерно 7,0-7,5 мг/кг, примерно 7,5-8,0 мг/кг, примерно 8,0-8,5 мг/кг, примерно 8,5-9,0 мг/кг, примерно 9,0-9,5 мг/кг, примерно 9,5-10 мг/кг, примерно 1-2,5 мг/кг, примерно 2,5-5,0 мг/кг, примерно 5,0-7,5 мг/кг, примерно 7,5-10 мг/кг, примерно 1-5,0 мг/кг или примерно 5,0-10 мг/кг на вводимую дозу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент вводят в количестве примерно 0,6-7 мг/кг на вводимую дозу, а второй РНКi-агент вводят в количестве примерно 0,3-5 мг/кг на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения второй РНКi-агент вводят в количестве примерно 0,5-2,5 мг/кг на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения второй РНКi-агент вводят в количестве примерно 0,3-1,5 мг/кг на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент вводят в количестве примерно 0,6-5 мг/кг на вводимую дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент вводят в количестве примерно 1-2,5 мг/кг на вводимую дозу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент и второй РНКi-агент вводят в течение примерно 1-12 месяцев, примерно 2 лет, примерно 3 лет, примерно 4 лет, примерно 5 лет, примерно 6 лет, примерно 7 лет, примерно 8 лет, примерно 9 лет или примерно 10 лет. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент и второй РНКi-агент вводят в течение по меньшей мере примерно 1 месяца, по меньшей мере примерно 2 месяцев, по меньшей мере примерно 3 месяцев, по меньшей мере примерно 4 месяцев, по меньшей мере примерно 5 месяцев, по меньшей мере примерно 6 месяцев, по меньшей мере примерно 7 месяцев, по меньшей мере примерно 8 месяцев, по меньшей мере примерно 9 месяцев, по меньшей мере примерно 10 месяцев, по меньшей мере примерно 11 месяцев, по меньшей мере примерно 12 месяцев, по меньшей мере примерно 2 лет, по меньшей мере примерно 3 лет, по меньшей мере примерно 4 лет, по меньшей мере примерно 5

лет, по меньшей мере примерно 6 лет, по меньшей мере примерно 7 лет, по меньшей мере примерно 8 лет, по меньшей мере примерно 9 лет или по меньшей мере примерно 10 лет. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент и второй РНКi-агент вводят в течение примерно 1-18 недель.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент и второй РНКi-агент вводят в течение по меньшей мере примерно 1 недели, по меньшей мере примерно 5 недель, по меньшей мере примерно 10 недель, по меньшей мере примерно 15 недель, по меньшей мере примерно 20 недель, по меньшей мере примерно 25 недель, по меньшей мере примерно 30 недель, по меньшей мере
10 примерно 35 недель, по меньшей мере примерно 40 недель, по меньшей мере примерно 45 недель, по меньшей мере примерно 50 недель, по меньшей мере примерно 55 недель, по меньшей мере примерно 60 недель, по меньшей мере примерно 65 недель, по меньшей мере примерно 70 недель, по меньшей мере примерно 75 недель, по меньшей мере примерно 80 недель, по меньшей мере
15 примерно 90 недель или по меньшей мере 96 недель.

В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент и второй РНКi-агент вводят в объединенной дозе 25-400 мг на вводимую дозу. В одном из вариантов осуществления изобретения первый РНКi-агент и второй РНКi-агент вводят в объединенной дозе 25-400 мг, и первый РНКi-агент вводят
20 со вторым РНКi-агентом в соотношении 1:1. В одном из вариантов осуществления изобретения доза первого РНКi-агента, вводимого со вторым РНКi-агентом, составляет примерно 12 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 25 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза первого РНКi-агента и второго РНКi-агента каждого составляет примерно
25 17 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 35 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза первого РНКi-агента и второго РНКi-агента каждого составляет примерно 20 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 40 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза первого РНКi-агента и второго РНКi-агента каждого составляет примерно
30 25 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 50 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза первого РНКi-агента и второго РНКi-агента каждого составляет примерно 50 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 100 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения

доза первого РНКi-агента и второго РНКi-агента каждого составляет примерно 100 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 200 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза первого РНКi-агента и второго РНКi-агента каждого составляет примерно 150 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 300 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза первого РНКi-агента и второго РНКi-агента каждого составляет примерно 200 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 400 мг.

В одном из вариантов осуществления изобретения первый РНКi-агент и второй РНКi-агент вводят в объединенной дозе 25-400 мг на дозу, и второй РНКi-агент вводят с первым РНКi-агентом в соотношении 1:2. В одном из вариантов осуществления изобретения доза первого РНКi-агента составляет примерно 16 мг, а доза второго РНКi-агента составляет примерно 8 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 25 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза второго РНКi-агента составляет примерно 12 мг, а доза первого РНКi-агента составляет примерно 24 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 35 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза первого РНКi-агента составляет примерно 27 мг, а доза второго РНКi-агента составляет примерно 13 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 40 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза первого РНКi-агента составляет примерно 33 мг, а доза второго РНКi-агента составляет примерно 17 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 50 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза второго РНКi-агента составляет примерно 35 мг, а доза первого РНКi-агента составляет примерно 65 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 100 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза второго РНКi-агента составляет примерно 67 мг, а доза первого РНКi-агента составляет примерно 133 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 200 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза второго РНКi-агента составляет примерно 100 мг, а доза первого РНКi-агента составляет примерно 200 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 300 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза второго РНКi-агента составляет примерно 135

мг, а доза первого РНКi-агента составляет примерно 270 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 400 мг.

В одном из вариантов осуществления изобретения первый РНКi-агент и второй РНКi-агент вводят в объединенной дозе 25-400 мг на дозу, и второй РНКi-агент вводят с первым РНКi-агентом в соотношении 1:3. В одном из вариантов осуществления изобретения доза первого РНКi-агента составляет примерно 18 мг, а доза второго РНКi-агента составляет примерно 6 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 25 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза второго РНКi-агента составляет примерно 9 мг, а доза первого РНКi-агента составляет примерно 27 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 35 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза первого РНКi-агента составляет примерно 30 мг, а доза второго РНКi-агента составляет примерно 10 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 40 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза первого РНКi-агента составляет примерно 36 мг, а доза второго РНКi-агента составляет примерно 12 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 50 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза второго РНКi-агента составляет примерно 25 мг, а доза первого РНКi-агента составляет примерно 75 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 100 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза второго РНКi-агента составляет примерно 50 мг, а доза первого РНКi-агента составляет примерно 150 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 200 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза второго РНКi-агента составляет примерно 75 мг, а доза первого РНКi-агента составляет примерно 225 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 300 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения доза второго РНКi-агента составляет примерно 100 мг, а доза первого РНКi-агента составляет примерно 300 мг, при этом объединенная доза составляет примерно 400 мг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения примерно 1 мг/кг (mpk) первого РНКi-агента и примерно 1 мг/кг второго РНКi-агента вводят субъекту, которых нуждается в этом. В некоторых вариантах осуществления изобретения примерно 1,5 мг/кг первого РНКi-агента и примерно 1,5 мг/кг второго РНКi-агента вводят субъекту, которых нуждается в этом. В некоторых вариантах

осуществления изобретения примерно 2,0 мг/кг первого РНКi-агента и примерно 1,0 мг/кг второго РНКi-агента вводят субъекту, которых нуждается в этом. В некоторых вариантах осуществления изобретения примерно 3,0 мг/кг первого РНКi-агента и примерно 1,0 мг/кг второго РНКi-агента вводят субъекту, которых
5 нуждается в этом. В некоторых вариантах осуществления изобретения примерно 3,2 мг/кг первого РНКi-агента и примерно 0,8 мг/кг второго РНКi-агента вводят субъекту, которых нуждается в этом. В некоторых вариантах осуществления изобретения примерно 2,7 мг/кг первого РНКi-агента и примерно 1,3 мг/кг второго РНКi-агента вводят субъекту, которых нуждается в этом. В некоторых
10 вариантах осуществления изобретения примерно 4,0 мг/кг первого РНКi-агента и примерно 1,0 мг/кг второго РНКi-агента вводят субъекту, которых нуждается в этом. В некоторых вариантах осуществления изобретения примерно 3,3 мг/кг первого РНКi-агента и примерно 1,7 мг/кг второго РНКi-агента вводят субъекту, которых нуждается в этом. В некоторых вариантах осуществления изобретения
15 от примерно 0,05 и до примерно 5 мг/кг первого РНКi-агента и от примерно 0,05 и до примерно 5 мг/кг второго РНКi-агента вводят субъекту, которых нуждается в этом. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый РНКi-агент и второй РНКi-агент вводят по отдельности (например, в виде отдельных инъекций). В некоторых вариантах осуществления изобретения
20 соответствующую дозу первого РНКi-агента и соответствующую дозу второго РНКi-агента вводят вместе (например, в виде одной инъекции). В некоторых вариантах осуществления изобретения соответствующую дозу первого РНКi-агента и соответствующую дозу второго РНКi-агента приготавливают в виде одной фармацевтической композиции.

25 В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi вводят субъекту один раз в месяц (или Q4W), один раз каждые два месяца (или Q8W) или один раз каждые три месяца (или Q12W) в дозе, составляющей примерно 40-200 мг, более конкретно 100 мг, 150 мг или 200 мг, более конкретно 100 мг.

30 В некоторых вариантах осуществления изобретения первый и второй РНКi-агенты каждый независимо друг от друга конъюгируют с (NAG37)s, первый РНКi-агент содержит антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 2, и смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 11, второй РНКi-агент содержит

антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 8, и смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 16.

В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi

приготавливают в виде твердой формы, такой как таблетка или капсула. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi приготавливают в форме для подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi приготавливают в жидкой форме, такой как суспензии, растворы, эмульсии или сиропы, или он может быть лиофилизирован.

В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi и нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или IFN вводят одновременно или через промежуток времени. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi и нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или IFN вводят отдельно и включают в отдельные препаративные формы с разной частотой дозирования. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi и нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или IFN приготавливают в виде одной или отдельных композиций. В некоторых вариантах осуществления изобретения компонент РНКi приготавливают в виде раствора и вводят один раз в месяц или один раз каждые четыре недели, один раз каждые два месяца или один раз каждые три месяца путем подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеоз(т)идный аналог (NUC) приготавливают в форме для ежедневного орального приема.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает также введение нуклеоз(т)идного аналога (NUC). В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеозидный аналог представляет собой энтекавир, тенофовира дизопроксил фумарат, тенофовира алафенамид, ламивудин, телбувидин или их комбинацию, более конкретно энтекавир, тенофовира дизопроксил фумарат, тенофовира алафенамид или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеозидный аналог представляет собой энтекавир и его вводят в суточной дозе, составляющей примерно 0,01-5 мг, примерно 0,01-0,05 мг, примерно 0,05-0,1 мг, примерно 0,1-0,5 мг, примерно 0,5-1 мг, примерно 1-2 мг, примерно 2-3 мг, примерно 3-4 мг или примерно 4-5 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеозидный аналог

представляет собой энтекавир и его вводят в суточной дозе, составляющей примерно 0,5 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеозидный аналог представляет собой тенофовира дизопроксил фумарат и его вводят в суточной дозе, составляющей примерно 100-500 мг, примерно 100-150 мг, примерно 150-200 мг, примерно 200-250 мг, примерно 250-300 мг, 300-400 мг, примерно 400-500 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеозидный аналог представляет собой тенофовира дизопроксил фумарат и его вводят в суточной дозе, составляющей примерно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеозидный аналог представляет собой тенофовира алафенамид и его вводят в суточной дозе, составляющей примерно 5-100 мг, примерно 5-25 мг, примерно 25-50 мг, примерно 50-75 или примерно 75-100 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеозидный аналог представляет собой тенофовира алафенамид и его вводят в суточной дозе, составляющей примерно 25 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеозидный аналог представляет собой ламивудин и его вводят в суточной дозе, составляющей примерно 50-600 мг, примерно 50-300 мг, примерно 100-300 мг, примерно 100-500 мг, примерно 150-400 мг, примерно 200-350 или примерно 250-300 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеозидный аналог представляет собой ламивудин и его вводят в суточной дозе, составляющей 100 мг, 150 мг или 300 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеозидный аналог представляет собой телбувидин и его вводят в суточной дозе, составляющей примерно 300-800 мг, примерно 400-700 мг, примерно 300-600 мг, примерно 300-400 мг, примерно 400-500 мг или примерно 500-600 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеозидный аналог представляет собой телбувидин и его вводят в суточной дозе, составляющей 600 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентов обрабатывают нуклеозидным аналогом до комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентов обрабатывали нуклеозидным аналогом по меньшей мере за 1 месяц, по меньшей мере за 3 месяца, по меньшей мере за 6 месяцев или по меньшей мере за 1 год до начала комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления изобретения интерферон представляет собой пэгилированный IFN-альфа (например, пэгилированный IFN-

альфа 2a или пэгилированный IFN-альфа 2b) или пэгилированный IFN-лямбда, более конкретно пэгилированный IFN-альфа 2a или пэгилированный IFN-альфа 2b. Приемлемые дозы IFN-альфа или IFN-лямбда, более конкретно пэгилированного IFN-альфа (2a или 2b) или пэгилированного IFN-лямбда, более
5 конкретно пэгилированного IFN-альфа (2a или 2b), включают (но не ограничиваясь только ими, 9-75 миллионов единиц в неделю, более конкретно 15-35 миллионов единиц в неделю (например, 5-10 миллионов единиц трижды в неделю или 5 миллионов единиц QD или 10 миллионов единиц трижды в
10 неделю) или 0,25-4,0 мкг/кг/неделю (например, 1,0-1,5 мкг/кг/неделю), или 25-360 мкг/QW или 25-360 мкг/BIW, или 25-360 QD (например, 100-200 мкг/кг/QW или BIW или QD, например, 120-180 мкг/кг/QW или BIW или QD).

В некоторых вариантах осуществления изобретения интерферон альфа (например, Pegasys®, фирма Genentech) вводят еженедельно. В некоторых вариантах осуществления изобретения интерферон альфа вводят в дозе 120 мкг
15 QW или 180 мкг QW. В некоторых вариантах осуществления изобретения пэгилированный интерферон (Pegasys®) вводят в дозе 180 мкг в неделю.

В одном из вариантов указанных комбинированных терапий пэгилированный интерферон альфа-2a (пегасис) вводят еженедельно в дозах 180 микрограммов (мкг) или 120 мкг, или 135 мкг (используют для пациентов,
20 которые отрицательно реагируют на более высокую дозу) подкожно (SQ).

В другом варианте указанных комбинированных терапий пэгилированный интерферон альфа-2b (пегинтрон) вводят еженедельно в дозах 1,5 мкг/кг/неделю SQ.

В других вариантах указанных способов альфа-интерфероны применяют
25 следующим образом: консенсусный интерферон (инферген) вводят в дозе от 9 мкг до 15 мкг SQ ежедневно или трижды в неделю; рекомбинантный интерферон-альфа 2a вводят в дозе от 3 млн. ед до 9 млн.Ед SQ трижды в неделю; рекомбинантный интерферон-альфа 2b (Intron A) вводят в дозе от 3 млн.Ед до 25 млн.Ед SQ трижды в неделю; и пэгилированный интерферон
30 лямбда (IL-28) вводят в дозе от 80 мкг до 240 мкг SQ еженедельно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения интерферон вводят субъекту путем внутривенной или подкожной инъекции в дозе примерно 25-500

мкг, предпочтительно 80-300 мкг в неделю, предпочтительно один раз в неделю, более конкретно 100-200 мкг в неделю, более конкретно 180 мкг в неделю.

В некоторых вариантах осуществления изобретения интерферон представляет собой пэгилированный IFN ламбда-1a. Приемлемые дозы пэгилированного IFN ламбда-1a включают (но не ограничиваясь только ими) 180 мкг QW; 120 мкг QW; 180 мкг/BIW; 120 мкг/BIW.

В некоторых вариантах осуществления изобретения интерферон ламбда (например, пэгилированный ламбда, например, пэгилированный ламбда-1a) вводят еженедельно. В некоторых вариантах осуществления изобретения интерферон ламбда вводят в дозе 120 мкг QW или 180 мкг QW. В некоторых вариантах осуществления изобретения интерферон ламбда вводят в дозе 120 мкг в неделю.

В некоторых вариантах осуществления изобретения интерферон ламбда вводят в дозе 120 мкг в неделю. В некоторых вариантах осуществления изобретения интерферон ламбда вводят в дозе 180 мкг в неделю. В некоторых вариантах осуществления изобретения интерферон ламбда вводят подкожно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения терапию на основе интерферона альфа или ламбда осуществляют в сочетании с компонентом РНКi и необязательно нуклеоз(т)идым аналогом (NUC), для лечения HDV-инфекции у пациента в течение по меньшей мере 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или в течение более длительного времени.

В некоторых вариантах осуществления изобретения введение нуклеоз(т)идого аналога (NUC) продолжают после прекращения введения в эффективном количестве фармацевтической композиции, содержащей компонент РНКi.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациенты являются HBeAg-положительными. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациенты являются HBeAg-негативными.

В некоторых вариантах осуществления изобретения уровень HBsAg у пациента снижается по меньшей мере примерно на $\log_{10} 0,5$, примерно $\log_{10} 0,75$, примерно $\log_{10} 1$, примерно $\log_{10} 1,25$, примерно $\log_{10} 1,5$, примерно $\log_{10} 1,75$, примерно $\log_{10} 2$ или примерно $\log_{10} 2,5$ относительно уровня в начале лечения (день 1). В некоторых вариантах осуществления изобретения уровень HBeAg у

пациента снижается по меньшей мере примерно на $\log_{10} 0,5$, примерно $\log_{10} 0,75$, примерно $\log_{10} 1$, примерно $\log_{10} 1,25$, примерно $\log_{10} 1,5$, примерно $\log_{10} 1,75$, примерно $\log_{10} 2$ или примерно $\log_{10} 2,5$ от уровня в начале лечения (день 1). В некоторых вариантах осуществления изобретения уровень HBsAg у пациента

5 снижается по меньшей мере примерно на $\log_{10} 0,5$, примерно $\log_{10} 0,75$, примерно $\log_{10} 1$, примерно $\log_{10} 1,25$, примерно $\log_{10} 1,5$, примерно $\log_{10} 1,75$, примерно $\log_{10} 2$ или примерно $\log_{10} 2,5$ от уровня в начале лечения (день 1). В некоторых вариантах осуществления изобретения уровень ДНК HBV у пациента

10 снижается по меньшей мере примерно на $\log_{10} 0,5$, примерно $\log_{10} 1$, примерно $\log_{10} 1,5$, примерно $\log_{10} 2$, примерно $\log_{10} 3$, примерно $\log_{10} 4$, примерно $\log_{10} 5$ или примерно $\log_{10} 7,5$ от уровня в начале лечения (день 1). В некоторых вариантах осуществления изобретения уровень РНК HBV у пациента снижается по меньшей мере примерно на $\log_{10} 0,5$, примерно $\log_{10} 0,75$, примерно $\log_{10} 1$, примерно $\log_{10} 1,25$, примерно $\log_{10} 1,5$, примерно $\log_{10} 1,75$, примерно $\log_{10} 2$

15 или примерно $\log_{10} 2,5$ от уровня в начале лечения (день 1).

Настоящая заявка относится также к эффективному количеству компонента РНКi и необязательно по меньшей мере одного анти-HBV агента (отличного от компонента РНКi) и/или по меньшей мере одного анти-HDV агента (отличного от компонента РНКi), более конкретно по меньшей мере одного анти-HBV

20 агента, где по меньшей мере один анти-HBV агент представляет собой нуклеоз(т)идеый аналог (NUC) или IFN, каждый из которых указан в настоящем описании, применяемому для приготовления лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита D (HDV), у субъекта, предпочтительно человека. В некоторых вариантах осуществления изобретения

25 компонент РНКi предназначен для введения субъекту один раз в месяц (или Q4W), один раз каждые два месяца (или Q8W) или один раз каждые три месяца (или Q12W) в дозе примерно 40-200 мг, более конкретно 100 мг, 150 мг или 200 мг, более конкретно 100 мг; нуклеоз(т)идный аналог (NUC) предназначен для введения субъекту в суточной дозе примерно 0,1-600 мг, примерно 0,1-5 мг,

30 примерно 5-50 мг, примерно 200-500 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 300 мг или примерно 600 мг, более конкретно энтекавир в суточной дозе примерно 0,1-5 мг, тенофовира алафенамид, тенофовир адизопроксил в суточной дозе примерно 200-500 мг, ламивудин в суточной дозе примерно 100

мг, примерно 150 мг или примерно 300 мг, или телбувидин в суточной дозе примерно 600 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения лекарственное средство предназначено для введения субъекту, инфицированному HDV, в частности, субъекту, имеющему совместную инфекцию HDV/HBV.

Варианты осуществления изобретения

Вариантом осуществления изобретения 1 является способ лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита D (HDV), у субъекта, который нуждается в этом, предпочтительно у человека, который нуждается в этом, где способ включает введение субъекту в эффективном количестве фармацевтической композиции, которая содержит компонент РНКi, включающий:

(I) первый РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:15; и

(II) второй РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:19,

в котором компонент РНКi вводят субъекту путем внутривенной или подкожной инъекции.

Вариантом осуществления изобретения 2 является способ по варианту осуществления изобретения 1, в котором компонент РНКi вводят один раз в месяц (или Q4W), один раз каждые два месяца (или Q8W) или один раз каждые три месяца (или Q12W), более конкретно один раз в месяц.

Вариантом осуществления изобретения 3 является способ по варианту осуществления изобретения 2, в котором компонент РНКi вводят в дозе

примерно 40-200 мг, более конкретно 100 мг, 150 мг или 200 мг, более конкретно 100 мг.

Вариантом осуществления изобретения 4 является способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1-3, который дополнительно включает введение субъекту:

в эффективном количестве фармацевтической композиции, содержащей агент, отличный от компонента РНКi, более конкретно в эффективном количестве анти-HBV агент и/или анти-HDV агент, более конкретно в эффективном количестве фармацевтической композиции, содержащей анти-HBV агент, где анти-HBV агент представляет собой нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или IFN, более конкретно в эффективном количестве фармацевтической композиции, содержащей нуклеозидный аналог или нуклеотидный аналог.

Вариантом осуществления изобретения 4а является способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1-3, который дополнительно включает введение субъекту:

в эффективном количестве фармацевтической композиции, содержащей агент, отличный от компонента РНКi, более конкретно в эффективном количестве анти-HBV агент и/или анти-HDV агент, более конкретно в эффективном количестве фармацевтической композиции, содержащей анти-HDV агент, где анти-HDV агент представляет собой ингибитор проникновения HDV и/или ингибитор фарнезилтрансферазы.

Вариантом осуществления изобретения 5 является способ по варианту осуществления изобретения 4 ии 4а, в котором нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или интерферон вводят до компонента РНКi или в котором компонент РНКi вводят до или одновременно с нуклеоз(т)идным аналогом (NUC) или интерфероном (IFN).

Вариантом осуществления изобретения 6 является способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1-5, в котором субъект имеет совместную инфекцию, вызываемую HDV/вирусом гепатита В (HBV).

Вариантом осуществления изобретения 7 является способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1-6, в котором субъект дополнительно имеет цирроз, более конкретно компенсированный цирроз.

Вариантом осуществления изобретения 7а является способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1-6, в котором субъект представляет собой пациента без цирроза.

Вариантом осуществления изобретения 8 является способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1-7, где способ включает введение в эффективном количестве фармацевтической композиции, содержащей компонент РНКi, по меньшей мере до тех пор, пока субъект не будет удовлетворять по меньшей мере одному, по меньшей мере двум, по меньшей мере трем, по меньшей мере четырем или пяти следующим показателям:

I. снижение уровня сывороточной РНК HDV по меньшей мере на 2 log или до не поддающегося обнаружению уровня сывороточной РНК HDV;

II. концентрация сывороточной ALT составляет 40 ед./л или ниже, если субъект представляет собой мужчину, или 30 ед./л или ниже, если субъект представляет собой женщину, или относительное снижение (от основного уровня) концентрации сывороточной ALT по меньшей мере на 40%, более конкретно по меньшей мере на 50%;

III. HBeAg-негативная сыворотка;

IV. уровень сывороточного HBsAg составляет 100 МЕ/мл или ниже, более конкретно 10 МЕ/мл или ниже, более конкретно, имеет место сероклиренс HBsAg; и

V сероконверсия HBs.

Вариантом осуществления изобретения 9 является способ по варианту осуществления изобретения 8, в котором уровень сывороточной РНК HDV не поддается обнаружению.

Вариантом осуществления изобретения 10 является способ по варианту осуществления изобретения 8, в котором уровень сывороточного HBsAg составляет 100 МЕ/мл или ниже, более конкретно 10 МЕ/мл или ниже, более конкретно имеет место сероклиренс HBsAg.

Вариантом осуществления изобретения 11 является способ по одному из вариантов осуществления изобретения 8-10, в котором по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или по меньшей мере пять показателей, указанных в подпунктах I, II, III, IV и V, все еще выполняются через шесть (6) месяцев после окончания лечения.

Вариантом осуществления изобретения 12 является способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1-11, в котором фармацевтическую композицию, содержащую компонент РНКi, вводят субъекту в течение 1 года (48 недель) или по меньшей мере 1 года (48 недель), по меньшей мере 2 лет, по меньшей мере 3 лет, по меньшей мере 4 лет, по меньшей мере 5 лет, по меньшей мере 6 лет, по меньшей мере 7 лет, по меньшей мере 8 лет, по меньшей мере 9 лет или по меньшей мере 10 лет.

Вариантом осуществления изобретения 13 является способ по одному из вариантов осуществления изобретения 8-12, в котором введение фармацевтической композиции, содержащей компонент РНКi, прекращают после обнаружения сероконверсии HBs у субъекта.

Вариантом осуществления изобретения 14 является способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1-13, в котором первый или второй РНКi-агент содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид и/или по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.

Вариантом осуществления изобретения 15 является способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1-14, в котором по меньшей мере 90% нуклеотидов в первом и втором РНКi-агентах представляют собой модифицированные нуклеотиды.

Вариантом осуществления изобретения 16 является способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1-15, в котором первый или второй РНКi-агент дополнительно содержит таргетирующий лиганд, конъюгированный с первым или вторым РНКi-агентом.

Вариантом осуществления изобретения 17 является способ по варианту осуществления изобретения 16, в котором таргетирующий лиганд содержит N-ацетилгалактозамин.

Вариантом осуществления изобретения 18 является способ по варианту осуществления изобретения 17, в котором таргетирующий лиганд выбирают из группы, которая состоит из (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s,

(NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39) и (NAG39)s.

5 Вариантом осуществления изобретения 19 является способ по варианту осуществления изобретения 18, в котором таргетирующий лиганд представляет собой (NAG25), (NAG25)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG37) или (NAG37)s.

Вариантом осуществления изобретения 20 является способ по одному из вариантов осуществления изобретения 16-19, в котором таргетирующий лиганд конъюгируют со смысловой цепью первого или второго РНКi-агента.

10 Вариантом осуществления изобретения 21 является способ по одному из вариантов осуществления изобретения 16-19, в котором таргетирующий лиганд конъюгируют с 5'-концом смысловой цепи первого или второго РНКi-агента.

Вариантом осуществления изобретения 22 является способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1-21, в котором первый и второй РНКi-агенты независимо содержат дуплекс, выбранный из группы, которая состоит из:

15 (а) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 1, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 10;

 (б) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 2, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 11;

20 (в) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 3, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 11;

 (г) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 4, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 12;

 (д) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 16;

25 (е) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 17;

 (ж) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 2, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 12; и

30 (з) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 18.

Вариантом осуществления изобретения 23 является способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1-22, в котором первый и второй РНКi-агенты каждый независимо конъюгируют с таргетирующим лигандом,

содержащим N-ацетилгалактозамин, и первый и второй РНКi-агенты независимо содержат дуплекс, выбранный из группы, которая состоит из:

(а) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 2, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 11;

5 (б) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 4, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 12;

(в) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 16;

10 (г) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 2, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 13; и

(д) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 18.

15 Вариантом осуществления изобретения 24 является способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1-23, в котором массовое соотношение первого РНКi-агента и второго РНКi-агента находится в диапазоне от примерно 1:2 до примерно 5:1.

Вариантом осуществления изобретения 25 является способ по варианту осуществления изобретения 24, в котором массовое соотношение первого РНКi-агента и второго РНКi-агента составляет примерно 2:1.

20 Вариантом осуществления изобретения 26 является способ по варианту осуществления изобретения 1, дополнительно включающий введение субъекту в эффективном количестве фармацевтической композиции, содержащей нуклеозидный аналог или нуклеотидный аналог.

25 Вариантом осуществления изобретения 27 является способ по варианту осуществления изобретения 4 или 26, в котором нуклеозидный аналог представляет собой энтекавир, тенофовира дизопроксил фумарат, тенофовира алафенамид, ламивудин, телбувидин или их комбинацию.

30 Вариантом осуществления изобретения 28 является способ по варианту осуществления изобретения 27, в котором энтекавир вводят субъекту в суточной дозе примерно 0,1-5 мг.

Вариантом осуществления изобретения 29 является способ по варианту осуществления изобретения 27, в котором тенофовир вводят субъекту в виде

тенофовира алафенамида в суточной дозе примерно 5-50 мг или в виде тенофовира дизопроксила фумарата в суточной дозе примерно 200-500 мг.

Вариантом осуществления изобретения 30 является способ по варианту осуществления изобретения 27, в котором ламивудин вводят субъекту в суточной дозе примерно 100 мг, примерно 150 мг или примерно 300 мг.

Вариантом осуществления изобретения 31 является способ по варианту осуществления изобретения 27, в котором телбувидин вводят субъекту в суточной дозе примерно 600 мг.

Вариантом осуществления изобретения 32 является способ по варианту осуществления изобретения 26, в котором введение нуклеозидного аналога или нуклеотидного аналога продолжают после прекращения введения в эффективном количестве фармацевтической композиции, содержащей компонент РНКi.

Вариантом осуществления изобретения 33 является способ по одному из вариантов осуществления изобретения 1-32, в котором компонент РНКi находится в шприце, например, стеклянном шприце, и в котором шприц необязательно можно использовать для самостоятельного введения пациентом компонента РНКi или для введения компонента РНКi пациенту неподготовленным персоналом.

Вариантом осуществления изобретения 34 является способ по варианту осуществления изобретения 33, в котором шприц можно применять для самостоятельного введения пациентом компонента РНКi, и в котором шприц помещен в эргономичный корпус или рукоятку для стабилизации шприца для самостоятельного введения пациентом, или находится в устройстве для автоинъекции.

Вариантом осуществления изобретения 35 является набор, содержащий в эффективном количестве компонент РНКi и в эффективном количестве анти-HBV агент и/или анти-HDV агент, более конкретно анти-HBV агент, где анти-HBV агент представляет собой нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или интерферон (IFN), в котором:

(а) компонент РНКi содержит

(I) первый РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3,

SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:15; и

5 (II) второй РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:19,

10 где набор предназначен для применения для лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита D (HDV), у субъекта, который нуждается в этом, предпочтительно у человека, который нуждается в этом.

15 Вариантом осуществления изобретения 35а является набор, содержащий в эффективном количестве компонент РНКi и в эффективном количестве анти-HBV агент и/или анти-HDV агент, более конкретно анти-HDV агент, где анти-HDV агент представляет собой ингибитор проникновения HDV, и/или в эффективном количестве ингибитор фарнезилтрансферазы, в котором:

(а) компонент РНКi содержит

20 (I) первый РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:15; и

25 (II) второй РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:19,

где набор предназначен для применения для лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита D (HDV), у субъекта, который нуждается в этом, предпочтительно у человека, который нуждается в этом.

5 Вариантом осуществления изобретения 36 является набор по варианту осуществления изобретения 35 или 35а, дополнительно содержащий инструкции по осуществлению любого из способов по вариантам осуществления изобретения 1-34а.

10 Вариантом осуществления изобретения 37 является набор по одному из вариантов осуществления изобретения 35-36, дополнительно содержащий фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент или комбинацию любых вышеуказанных ингредиентов.

15 Вариантом осуществления изобретения 38 является набор по одному из вариантов осуществления изобретения 35-37, в котором первый или второй РНКi-агент содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид и/или по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.

Вариантом осуществления изобретения 39 является набор по одному из вариантов осуществления изобретения 35-38, в котором практически все нуклеотиды в первом и втором РНКi-агентах представляют собой модифицированные нуклеотиды.

20 Вариантом осуществления изобретения 40 является набор по одному из вариантов осуществления изобретения 35-39, в котором первый или второй РНКi-агент дополнительно содержит таргетирующий лиганд, конъюгированный с первым или вторым РНКi-агентом.

25 Вариантом осуществления изобретения 41 является набор по варианту осуществления изобретения 40, в котором таргетирующий лиганд содержит N-ацетилгалактозамин.

30 Вариантом осуществления изобретения 42 является набор по варианту осуществления изобретения 41, в котором таргетирующий лиганд выбран из группы, состоящей из (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s,

(NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39) и (NAG39)s.

Вариантом осуществления изобретения 43 является набор по варианту осуществления изобретения 42, в котором таргетирующий лиганд представляет собой (NAG25), (NAG25)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG37) или (NAG37)s.

Вариантом осуществления изобретения 44 является набор по одному из вариантов осуществления изобретения 40-43, в котором таргетирующий лиганд конъюгирован со смысловой цепью первого или второго РНКi-агента.

Вариантом осуществления изобретения 45 является набор по варианту осуществления изобретения 44, в котором таргетирующий лиганд конъюгирован с 5'-концом смысловой цепи первого или второго РНКi-агента.

Вариантом осуществления изобретения 46 является набор по одному из вариантов осуществления изобретения 35-45, в котором первый и второй РНКi-агенты независимо содержат дуплекс, выбранный из группы, которая состоит из:

(а) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 1, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 10;

(б) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 2, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 11;

(в) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 3, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 11;

(г) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 4, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 12;

(д) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 16;

(е) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 17;

(ж) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 2, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 12; и

(з) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 18.

Вариантом осуществления изобретения 47 является набор по одному из вариантов осуществления изобретения 35-46, в котором первый и второй РНКi-агенты каждый независимо конъюгирован с таргетирующим лигандом,

содержащим N-ацетилгалактозамин, и первый и второй РНКi-агенты независимо содержат дуплекс, выбранный из группы, которая состоит из:

(а) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 2, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 11;

5 (б) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 4, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 12;

(в) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 16;

10 (г) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 2, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 13; и

(д) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 18.

Вариантом осуществления изобретения 48 является набор по одному из вариантов осуществления изобретения 35-47, в котором массовое соотношение 15 первого РНКi-агента и второго РНКi-агента находится в диапазоне от примерно 1:2 до примерно 5:1.

Вариантом осуществления изобретения 49 является набор по варианту осуществления изобретения 48, в котором массовое соотношение первого РНКi-агента и второго РНКi-агента составляет примерно 2:1.

20 Вариантом осуществления изобретения 50 является набор по одному из вариантов осуществления изобретения 35-49, в котором первый РНКi-агент содержит антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 2, и смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 11, второй РНКi-агент содержит антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 8, и смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 16.

25 Вариантом осуществления изобретения 51 является набор по одному из вариантов осуществления изобретения 35-50, в котором компонент РНКi приготавливают в форме для внутривенной или подкожной инъекции субъекту.

Вариантом осуществления изобретения 52 является набор по одному из вариантов осуществления изобретения 35-51, в котором нуклеоз(т)идный аналог 30 (NUC) представляет собой энтекавир, тенофовира дизопроксил фумарат, тенофовира алафенамид, ламивудин, телбувидин или их комбинацию, более конкретно энтекавир, тенофовира дизопроксил фумарат, тенофовира алафенамид или их комбинацию.

Вариантом осуществления изобретения 53 является набор по одному из вариантов осуществления изобретения 35-52, включающий компонент РНКi для ежемесячного введения субъекту в дозе примерно 40-250 мг, более конкретно 40-200 мг, более конкретно 100 мг, 150 мг или 200 мг, более конкретно 100 мг.

5 Вариантом осуществления изобретения 54 является набор по одному из вариантов осуществления изобретения 35-53, в котором компонент РНКi и нуклеозидный или нуклеотидный аналог предназначены для введения субъекту, инфицированному совместно HDV и HBV, в частности, субъекту с хронической совместной инфекцией HDV/HBV.

10 Вариантом осуществления изобретения 55 является комбинация, содержащая в эффективном количестве компонент РНКi и в эффективном количестве анти-HBV агент и/или анти-HDV агент, более конкретно анти-HBV агент, в которой анти-HBV агент представляет собой нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или интерферон (IFN), в которой:

15 (а) компонент РНКi содержит

 (I) первый РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, и смысловую цепь, 20 которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:15; и

 (II) второй РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из 25 следующих последовательностей: SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:19,

 где комбинация предназначена для применения для лечения инфекции, 30 вызываемой вирусом гепатита D (HDV), у субъекта, который нуждается в этом, предпочтительно у человека, который нуждается в этом.

Вариантом осуществления изобретения 55а является комбинация, содержащая в эффективном количестве компонент РНКi и в эффективном

количестве анти-HBV агент и/или анти-HDV агент, более конкретно анти-HDV агент, в которой анти-HDV агент представляет собой ингибитор проникновения HDV, и/или в эффективном количестве ингибитор фарнезилтрансферазы, в которой:

5 (а) компонент РНКi содержит

(I) первый РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, и смысловую цепь, 10 которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:15; и

(II) второй РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из 15 следующих последовательностей: SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:19,

где комбинация предназначена для применения для лечения инфекции, 20 вызываемой вирусом гепатита D (HDV), у субъекта, который нуждается в этом, предпочтительно у человека, который нуждается в этом.

Вариантом осуществления изобретения 56 является комбинация по варианту осуществления изобретения 55 или 55а, дополнительно содержащая инструкции по осуществлению любого из способов по вариантам осуществления 25 изобретения 1-34.

Вариантом осуществления изобретения 57 является комбинация по одному из вариантов осуществления изобретения 55-56, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент или комбинацию любых вышеуказанных ингредиентов.

30 Вариантом осуществления изобретения 58 является комбинация по одному из вариантов осуществления изобретения 55-57, в которой первый или второй РНКi-агент содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид и/или по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.

Вариантом осуществления изобретения 59 является комбинация по одному из вариантов осуществления изобретения 55-58, в которой практически все нуклеотиды в первом и втором РНКi-агентах представляют собой модифицированные нуклеотиды.

5 Вариантом осуществления изобретения 60 является комбинация по одному из вариантов осуществления изобретения 55-59, в которой первый или второй РНКi-агент дополнительно содержит таргетирующий лиганд, конъюгированный с первым или вторым РНКi-агентом.

10 Вариантом осуществления изобретения 61 является комбинация по варианту осуществления изобретения 60, в которой таргетирующий лиганд содержит N-ацетилгалактозамин.

15 Вариантом осуществления изобретения 62 является комбинация по варианту осуществления изобретения 61, в которой таргетирующий лиганд выбран из группы, состоящей из (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39) и (NAG39)s.

20 Вариантом осуществления изобретения 63 является комбинация по варианту осуществления изобретения 62, в которой таргетирующий лиганд представляет собой (NAG25), (NAG25)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG37) или (NAG37)s.

25 Вариантом осуществления изобретения 64 является комбинация по одному из вариантов осуществления изобретения 60-63, в которой таргетирующий лиганд конъюгирован со смысловой цепью первого или второго РНКi-агента.

Вариантом осуществления изобретения 65 является комбинация по варианту осуществления изобретения 64, в которой таргетирующий лиганд конъюгирован с 5'-концом смысловой цепи первого или второго РНКi-агента.

30 Вариантом осуществления изобретения 66 является комбинация по одному из вариантов осуществления изобретения 55-65, в которой первый и второй РНКi-агенты независимо содержат дуплекс, выбранный из группы, которая состоит из:

(а) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 1, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 10;

(б) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 2, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 11;

5 (в) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 3, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 11;

(г) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 4, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 12;

10 (д) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 16;

(е) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 17;

(ж) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 2, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 12; и

15 (з) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 18.

Вариантом осуществления изобретения 67 является комбинация по одному из вариантов осуществления изобретения 55-66, в которой первый и второй РНКi-агенты каждый независимо конъюгирован с таргетирующим лигандом, содержащим N-ацетилгалактозамин, и первый и второй РНКi-агенты независимо содержат дуплекс, выбранный из группы, которая состоит из:

(а) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 2, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 11;

25 (б) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 4, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 12;

(в) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 16;

(г) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 2, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 13; и

30 (д) антисмысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 8, и смысловой цепи, содержащей SEQ ID NO: 18.

Вариантом осуществления изобретения 68 является комбинация по одному из вариантов осуществления изобретения 55-67, в которой массовое

соотношение первого РНКi-агента и второго РНКi-агента находится в диапазоне от примерно 1:2 до примерно 5:1.

5 Вариантом осуществления изобретения 69 является комбинация по варианту осуществления изобретения 68, в которой массовое соотношение первого РНКi-агента и второго РНКi-агента составляет примерно 2:1.

10 Вариантом осуществления изобретения 70 является комбинация по одному из вариантов осуществления изобретения 55-69, в которой первый РНКi-агент содержит антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 2, и смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 11, второй РНКi-агент содержит антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 8, и смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 16.

Вариантом осуществления изобретения 71 является комбинация по одному из вариантов осуществления изобретения 55-70, в которой компонент РНКi приготовлен в форме для внутривенной или подкожной инъекции субъекту.

15 Вариантом осуществления изобретения 72 является комбинация по одному из вариантов осуществления изобретения 55-71, в котором нуклеоз(т)идный аналог (NUC) представляет собой энтекавир, тенофовира дизопроксил фумарат, тенофовира алафенамид, ламивудин, телбувидин или их комбинацию, более конкретно энтекавир, тенофовира дизопроксил фумарат, тенофовира алафенамид или их комбинацию.

20 Вариантом осуществления изобретения 73 является комбинация по одному из вариантов осуществления изобретения 55-72, включающая компонент РНКi для ежемесячного введения субъекту в дозе примерно 40-250 мг, более конкретно 40-200 мг, более конкретно 100 мг, 150 мг или 200 мг, более конкретно 100 мг.

25 Вариантом осуществления изобретения 74 является комбинация по одному из вариантов осуществления изобретения 55-73, в которой компонент РНКi и нуклеозидный или нуклеотидный аналог предназначены для введения субъекту, инфицированному совместно HDV и HBV, в частности, субъекту с хронической совместной инфекцией HDV/HBV.

30 Вариантом осуществления изобретения 75 является эффективное количество компонента РНКi для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита D (HDV) у субъекта, предпочтительно у человека, при этом:

(а) компонент РНКi содержит

(I) первый РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:15; и

(II) второй РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:19,

при этом компонент РНКi предназначен для введения субъекту один раз в месяц (или Q4W), один раз каждые два месяца (или Q8W) или один раз каждые три месяца (или Q12W), более конкретно один раз в месяц, в дозе примерно 40-200 мг, более конкретно 100 мг, 150 мг или 200 мг, более конкретно 100 мг.

Вариантом осуществления изобретения 76 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения для лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита D у субъекта, который нуждается в этом, предпочтительно у человека, который нуждается в этом, где фармацевтическая композиция содержит в эффективном количестве компонент РНКi, в которой компонент РНКi содержит:

(I) первый РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:15; и

(II) второй РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из

следующих последовательностей: SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, и смысловую цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:19,

5 при этом компонент РНКi приготовлен в форме для введения субъекту путем внутривенной или подкожной инъекции.

Вариантом осуществления изобретения 77 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по варианту осуществления изобретения 76, в которой компонент РНКi приготовлен в форме для введения
10 один раз в месяц (или Q4W), один раз каждые два месяца (или Q8W) или один раз каждые три месяца (или Q12W), более конкретно один раз в месяц.

Вариантом осуществления изобретения 78 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по варианту осуществления изобретения 76 или 77, в которой компонент РНКi приготовлен для введения в
15 дозе примерно 40-200 мг, более конкретно 100 мг, 150 мг или 200 мг, более конкретно 100 мг.

Вариантом осуществления изобретения 79 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из вариантов осуществления изобретения 76-78, где лечение дополнительно включает
20 введение в эффективном количестве анти-HBV агента и/или анти-HDV агента, более конкретно в эффективном количестве анти-HBV агента, в которой анти-HBV агент представляет собой нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или интерферон (IFN), более конкретно в эффективном количестве нуклеозидного аналога или нуклеотидного аналога.

Вариантом осуществления изобретения 79а является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из вариантов осуществления изобретения 76-78, где лечение дополнительно включает
25 введение в эффективном количестве анти-HBV агента и/или анти-HDV агента, более конкретно в эффективном количестве анти-HDV агента, более конкретно в
30 эффективном количестве ингибитора проникновения HDV и/или в эффективном количестве ингибитора фарнезилтрансферазы.

Вариантом осуществления изобретения 80 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по варианту осуществления

изобретения 79, при применении которой нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или интерферон (IFN) не вводят до компонента РНКi.

Вариантом осуществления изобретения 81 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по варианту осуществления изобретения 79 или 80, при применении которой компонент РНКi вводят до или одновременно с нуклеоз(т)идным аналогом (NUC) или интерфероном (IFN).

Вариантом осуществления изобретения 82 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из вариантов осуществления изобретения 76-81, где субъект имеет совместную инфекцию, вызываемую HDV/вирусом гепатита В (HBV).

Вариантом осуществления изобретения 83 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из вариантов осуществления изобретения 76-82, где субъект дополнительно имеет цирроз, более конкретно компенсированный цирроз.

Вариантом осуществления изобретения 83а является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из вариантов осуществления изобретения 76-82, где субъект представляет собой пациента без цирроза.

Вариантом осуществления изобретения 84 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из вариантов осуществления изобретения 76-83а, где субъекту вводят в эффективном количестве компонент РНКi по меньшей мере до тех пор, пока субъект не будет удовлетворять по меньшей мере одному, по меньшей мере двум, по меньшей мере трем, по меньшей мере четырем или пяти следующим показателям:

I. снижение уровня сывороточной РНК HDV по меньшей мере в 2 раза или до не поддающегося обнаружению уровня сывороточной РНК HDV;

II. концентрация сывороточной ALT составляет 40 ед./л или ниже, если субъект представляет собой мужчину, или 30 ед./л или ниже, если субъект представляет собой женщину, или относительное снижение (от основного уровня) концентрации сывороточной ALT по меньшей мере на 40%, более конкретно по меньшей мере на 50%;

III. HBeAg-негативная сыворотка;

IV. уровень сывороточного HBsAg составляет 100 МЕ/мл или ниже, более конкретно 10 МЕ/мл или ниже, более конкретно, имеет место сероклиренс HBsAg; и

V сероконверсия HBs.

5 Вариантом осуществления изобретения 85 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по варианту осуществления изобретения 84, где уровень сывороточной РНК HDV не поддается обнаружению.

10 Вариантом осуществления изобретения 86 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по варианту осуществления изобретения 84, где сывороточный уровень HBsAg составляет 100 МЕ/мл или ниже, более конкретно 10 МЕ/мл или ниже, более конкретно, имеет место сероклиренс HBsAg.

15 Вариантом осуществления изобретения 87 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из вариантов осуществления изобретения 84-86, где по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или по меньшей мере пять показателей, указанных в I, II, III, IV и V, все еще выполняются через шесть (6) месяцев после окончания лечения.

20 Вариантом осуществления изобретения 88 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из вариантов осуществления изобретения 76-87, где компонент РНКi в эффективном количестве вводят субъекту в течение 1 года (48 недель) или по меньшей мере 1 года (48 недель), по меньшей мере 2 лет, по меньшей мере 3 лет, по меньшей мере 4 лет, по меньшей мере 5 лет, по меньшей мере 6 лет, по меньшей мере 7 лет, по меньшей мере 8 лет, по меньшей мере 9 лет или по меньшей мере 10 лет.

25 Вариантом осуществления изобретения 89 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из вариантов осуществления изобретения 84-88, где введение в эффективном количестве компонента РНКi, прекращают после достижения уровня сывороточного HBsAg 100 МЕ/мл или ниже, более конкретно 10 МЕ/мл или ниже.

30 Вариантом осуществления изобретения 90 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из вариантов

осуществления изобретения 84-89, где введение в эффективном количестве компонента РНКi прекращают после обнаружения сероконверсии HBs у субъекта.

5 Вариантом осуществления изобретения 91 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из вариантов осуществления изобретения 79-90, где введение нуклеоз(т)идного аналога (NUC) или интерферона продолжают после прекращения введения в эффективном количестве компонента РНКi.

10 Вариантом осуществления изобретения 92 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из вариантов осуществления изобретения 76-91, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент или комбинацию любых вышеуказанных ингредиентов.

15 Вариантом осуществления изобретения 93 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из вариантов осуществления изобретения 76-92, где компонент РНКi находится в шприце, например, стеклянном шприце, и шприц необязательно можно использовать для самостоятельного введения пациентом компонента РНКi или для введения компонента РНКi пациенту неподготовленным персоналом.

20 Вариантом осуществления изобретения 94 является фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по варианту осуществления изобретения 93, где шприц можно применять для самостоятельного введения пациентом компонента РНКi, и шприц помещен в эргономичный корпус или рукоятку для стабилизации шприца для самостоятельного введения пациентом,
25 или находится в устройстве для автоинъекции.

Примеры

Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации, но не для ограничения изобретения. Специалисту в данной области должно быть очевидно, что приведенные ниже процедуры можно модифицировать с
30 использованием методов, известных обычному специалисту в данной области.

Пример 1:

План исследования:

Для изучения воздействия лечения с использованием РНКi и нуклеозидных аналогов требуется целевая популяция, состоящая примерно из 125 участников мужского и женского пола в возрасте от 16 до 65 лет (включительно). Цель состояла в отборе для включения в опыт участников-подростков (в возрасте от 16 до 18 лет) в выбранных странах и местах проведения исследования в соответствии с местными правилами.

Участников произвольно разделяли в соотношении 4:1 (группа 1: группа 2) для включения в одну из перечисленных ниже групп, которые подвергали следующим обработкам: (а) группа 1: 100 мг компонента РНКi (подкожная [SC] инъекция каждые 4 недели [Q4W]) + нуклеоз(т)идный аналог (НА) ежедневно (qd) в течение 144 недель (n=100; группа с немедленным активным лечением); (б) группа 2: плацебо, соответствующее компоненту РНКi (SC-инъекция, Q4W) + НА qd в течение 52 недель, затем 100 мг компонента РНКi (SC-инъекция, Q4W) + НА qd в течение 96 недель (n=25; группа с отложным активным лечением).

НА = нуклеоз(т)идный аналог = энтекавира моногидрат (ETV), тенофовира дизопроксил или тенофовира алафенамид (ТАФ). Лечение с использованием НА начинали в день 1 в обеих группах.

Ранее установлено, что лечение компонентом РНКi (которое осуществляли путем трех SC-инъекций Q4W) существенно снижало уровень HbsAg. Не обнаружено никаких различий в переносимости и безопасности между различными дозами компонента РНКi. Не наблюдалось видимой зависимости ответа от дозы при использовании доз от 100 до 400 мг, это позволяет предположить, что в этом опыте при указанных дозах снижение HbsAg достигало максимума. При более низких дозах 25 мг и 50 мг наблюдалось несколько меньшее снижение среднего значения. Хотя в исследовании не обнаружена четкая зависимость ответа от дозы, в данном исследовании рассматривался консервативный подход, с учетом того, что включены пациенты с циррозом и общая продолжительность лечения в проведенном ранее исследовании ограничивалась 3 месяцами (3 инъекции). В данном исследовании выбрана доза 100 мг с учетом более длительного периода лечения, и первичная

цель исследования включала достижение снижения/супрессии РНК HDV во время лечения.

После завершения фазы вмешательства в этом исследовании лечение компонентом РНКi прекращали и участников включали в фазу последующего наблюдения длительностью 48 недель. Для участников без цирроза лечение НА в течение фазы последующего наблюдения зависело от усмотрения исследователя. Участники с циррозом продолжали получать лечение НА в течение фазы последующего наблюдения. В течение периода последующего наблюдения обнаружен устойчивый ответ HDV и HBV (см. фиг. 1, схематический обзор исследования).

Для всех участников проводили три фазы исследования: 4-недельная фаза скрининга (может удлиняться максимум вплоть до 6 недель), 144-недельная фаза исследуемого вмешательства (группа 1) и 148-недельная фаза исследуемого вмешательства (группа 2) и 48-недельная фаза последующего наблюдения.

Анализы и отбор образцов крови осуществляли для оценки эффективности (например, РНК HDV, HBsAg, ДНК HBV), безопасности (например, нежелательные явления (АЕ), отклонения лабораторных анализов, ЭКГ), фармакокинетики (ФК), ФК/фармакодинамики (ФД), для секвенирования/генотипирования вирусного генома, для получения моноклеарных клеток периферической крови (РВМС), HLA-типирования, применяемого для исследования биомаркера и для фармакогеномики. Фиксировали клинические результаты, такие как смерть, декомпенсация цирроза или трансплантация печени.

Первичный анализ в этом исследовании осуществляли, когда последний участник осуществлял визит в исследовании на 48-й неделе или досрочно прекращал участие в исследовании. Участники считались завершившими исследование, если они завершали анализы к визиту в конце исследования (EOS) (т.е. к FU (период последующего наблюдения) на неделе 48). В случае досрочного прекращения участия в исследовании компонента РНКi/плацебо (до недели 144 (группа 1) или недели 148 (группа 2)), участников отзывали досрочно, и они вступали в 48-недельный период последующего наблюдения, если только участник не решал отозвать свое согласие/одобрение. В случае, если участник отзывал согласие до завершения исследования, причина (если она

известна) документировалась. Участникам, которые отзывали свое согласие, предлагали необязательный дополнительный контрольный визит, связанный с вопросами безопасности.

5 Для данного исследования создан независимый комитет по мониторингу данных (IDMC). Кроме того, назначена независимая экспертная группа по случаям внезапного обострения болезни (iFLEP). IDMC проводит анализ бесполезности для оценки существования ранних данных, подтверждающих вывод об отсутствии значительного снижения уровня HBsAg в этой популяции, совместно инфицированной HBV/HDV. Критерий бесполезности определяется в
10 понятиях эффективности реакции, измеряемой на основе заданного порога снижения уровня HBsAg по сравнению с исходным уровнем.

Компонент РНКi представляет собой siРНК, созданную специально так, чтобы «выключать» (вызывать молчание) все продукты вируса HBV, включая HBsAg. В проведенном ранее исследовании продемонстрировано, что у
15 пациентов с моноинфекцией HBV введение компонента РНКi ассоциировалось со значительным снижением уровня HBsAg при использовании трех (3) ежемесячных доз.

Ожидается, что терапии, эффективно снижающие уровни HBsAg у пациентов, совместно инфицированных HBV/HDV, должны приводить к
20 подавлению или ингибированию репликации HDV (при оценке по снижению РНК HDV в крови). Можно ожидать, что полное подавление (т.е. сероклиренс) HBsAg должно приводить к устойчивому контролю инфекции HDV, либо в ответ на хроническое подавление путем продолжения лечения, либо путем достижения функционального излечения от HBV после завершения терапии.

25 Исследуемая популяция: В исследование могут быть включены пациенты, совместно инфицированные HBV/HDV.

Лечение с использованием NA: Всех участников лечили NA в течение всего периода лечения для того чтобы максимизировать барьер устойчивости режима обработки и обеспечить полное подавление HBV, поскольку снижение
30 репликации HDV может быть связано с повышенной репликацией HBV. По аналогичным причинам и в соответствии с рекомендациями по лечению после окончания лечения компонентом РНКi пациентов с циррозом продолжали лечить NA, в то время как лечение с использованием NA пациентов, не имеющих

цирроз, прекращали по усмотрению исследователя в контролируемых клинических условиях.

Применение НА в группе с отложенным активным лечением с 1-го дня и далее повышает достоверность и надежность сравнений и гарантирует, что НА назначали всем пациентам, у которых есть показания для лечения НА (т.е. пациентам с циррозом и/или пациентам с поддающейся обнаружению ДНК HBV). Такой подход согласуется с другими исследованиями HDV.

Группа с отложенным активным лечением: Для характеристики эффективности и безопасности исследуемого режима лечения включали двойное слепое сравнительное исследование компонента РНКi относительно плацебо на фоне лечения с использованием НА в течение первых 48 недель исследуемого вмешательства. Поэтому, гарантируя слепую оценку в течение 48 недель, во время визита на 52-й неделе, когда исследователь и пациент получали информацию о назначенном лечении в течение 1-48 недель, участников, получавших плацебо, переводили на активное лечение компонентом РНКi. Участники обеих групп, подвергаемых вмешательству, должны продолжать получать компонент РНКi плюс НА до 144-й недели (1-я группа) и до 148-й недели (2-я группа) в незамаскированном виде. Откладывание активной терапии на 52 недели является самым длительным периодом, который считается приемлемым для этой популяции.

Рандомизация: Рандомизацию применяют для минимизации предвзятости при распределении участников по группам, подвергаемым вмешательствам, с целью повышения вероятности того, что известные и неизвестные атрибуты участников (например, демографические и исходные характеристики) равномерно распределялись по группам лечения, и для повышения достоверности статистических сопоставлений между группами, подвергаемыми вмешательству.

Факторы стратификации: Рандомизацию стратифицируют по наличию компенсированного цирроза (пациенты с циррозом относительно пациентов без цирроза) в качестве скрининга («да» или «нет») для обеспечения разумно сбалансированной репрезентации между двумя группами.

Исследование вслепую: Первые 52 недели исследования проводили вслепую.

Таблица 1: Исследуемые характеристики

Характеристика	Исследование
Исследование в нескольких центрах или в одном центре	Многоцентровое (2-этапный комплексный план исследования с предварительной частью RoC (часть 1), за которой следует основная часть 2)
Первичный признак	HDV
Дополнительные признаки	HBV
Участие в целевом исследовании	Участники, совместно инфицированные HBV и HDV Могут быть включены участники с компенсированным циррозом
Количество участников (всего)	(Примерно) 125
Минимальный возраст участника	16 или старше, если того требуют местные правила
Максимальный возраст участника	65 лет
Присутствие в исследовании здоровых участников	Нет
Продолжительность участия	До 198 недель для группы 1 До 202 недель для группы 2
Рандомизированное исследование	Да, участники рандомизированы в соотношении 4:1 по группам немедленной обработки и отложенной обработки Рандомизация стратифицирована по наличию компенсированного цирроза («да» или «нет») при скрининге
Пол участника (биологический)	Мужчины и женщины
Педиатрическое исследование	Да (если присутствуют соответствующие участники)
Для педиатрии указать возраст: - доношенный и новорожденный (от рождения до 27 дней) - младенец (от 28 дней до 23 месяцев) - дети (от 2 до 11 лет) - подростки (от 12 до 17 лет)	Подростки: от ≥ 16 до <18 лет, в соответствии с местными правилами
Фаза слепого исследования	Двойное слепое в течение первых 52 недель
Контроль	Плацебо
Конфигурация исследования (например, параллельная группа, перекрестное исследование, повышающее титрование)	Параллельно с переходом от плацебо для РНКi к компоненту РНКi в дозе 100 мг на 52-й неделе (группа отложенной активной обработки)
Тип исследования (например, интервенционное, наблюдательное, расширенный доступ)	Интервенционное

Таблица 2: Цели и конечные точки

Цели	Конечные точки
Первичная цель	
Оценка эффективности лечения против HDV согласно режиму с использованием компонента РНКi плюс NA по сравнению с использованием	Доля участников, у которых уровень РНК HDV снижен на $\geq 2 \log_{10}$ МЕ/мл по сравнению с исходным уровнем или у которых мишень не обнаружена (TND), в сочетании с нормальным

Цели	Конечные точки
только NA	уровнем ALT на 48 неделе
Ключевые вторичные цели	
Оценка эффективности режима с использованием компонента PNH _i плюс NA на основе измерения вирусологических маркеров HDV на фазе исследуемого вмешательства и фазе последующего наблюдения	Доля участников, у которых уровень PNH HDV снижен на $\geq 2 \log_{10}$ ME/мл по сравнению с исходным уровнем или у которых PNH HDV TND Доля участников с нормальным уровнем ALT
Оценка эффективности на основе измерения маркеров HBV в крови на фазе исследуемого вмешательства и фазе последующего наблюдения	Доля участников с сероклиренсом или сероконверсией HBsAg
Другие вторичные цели	
Оценка эффективности режима с использованием компонента PNH _i плюс NA на фазе исследуемого вмешательства и фазе последующего наблюдения	Доля участников, у которых уровень PNH HDV снижен на $\geq 2 \log_{10}$ ME/мл по сравнению с исходным уровнем или у которых TND, в сочетании с нормальным уровнем ALT Доля участников, у которых уровень PNH HDV снижен на $\geq 2 \log_{10}$ ME/мл по сравнению с исходным уровнем, в сочетании с нормальным уровнем ALT Доля участников, у которых PNH HDV TND, в сочетании с нормальным уровнем ALT Доля участников, у которых уровень PNH HDV снижен на $\geq 2 \log_{10}$ ME/мл по сравнению с исходным уровнем Доля участников, у которых PNH HDV TND Доля участников с нормальным уровнем ALT Период времени до достижения снижения уровня PNH HDV на $\geq 2 \log_{10}$ ME/мл и PNH HDV TND Средние изменения уровня PNH HDV по сравнению с исходным уровнем Доля пациентов, у которых в процессе лечения имело место увеличение уровня PNH HDV (например, увеличение на 1 log относительно надира (нижней точки))
Оценка безопасности и переносимости исследуемого вмешательства в процессе исследования	Доля участников, у которых выявлены случаи (S)AE и отклонений в клинических лабораторных тестах (включая гематологию, биохимию крови, свертывание крови, анализ мочи, химический состав мочи и почечные биомаркеры), ЭКГ в 12 отведениях и жизненно важные показатели
Оценка частоты вирусологического прорыва HBV	Доля участников, у которых выявлен вирусологический прорыв ДНК HBV
Оценка ФК компонента PNH _i и необязательно NA	ФК-параметры компонента PNH _i и необязательно NA
Оценка изменений тяжести заболевания	Изменения фиброза (на основе измерений

Цели	Конечные точки
печени на 48 неделе и в конце исследуемого вмешательства по сравнению с уровнем при скрининге/исходным уровнем	жесткости печени с помощью аппарата Fibroscan (фибросканирования))
Оценка эффективности на основе измерений маркеров HBV в крови (таких как HBsAg, HBeAg, ДНК HBV) в процессе исследуемого вмешательства и последующего наблюдения	Изменение уровней HBsAg, HBeAg*, ДНК HBV по сравнению с исходным уровнем Доля участников, у которых уровни HBsAg, HBeAg и/или ДНК HBV или их изменения по сравнению с исходным уровнем ниже/выше различных пороговых значений Период времени до достижения порога эффективности, такого как HBsAg < 1 МЕ/мл
Оценка эффективности на фазе последующего наблюдения	Частота рецидивов HDV после окончания лечения компонентом РНКi Доля участников с устойчивым ответом в отношении HDV после окончания лечения РНКi
Оценка анти-HBV эффективности на фазе последующего наблюдения	Частота вспышек HBV (вирусологических, биохимических и клинических) после окончания лечения компонентом РНКi Доля участников с устойчивым ответом в отношении HBV после окончания лечения РНКi
Оценка влияния исследуемого вмешательства на связанное со здоровьем качество жизни участников (HRQoL) с использованием результатов, сообщенных пациентами (PRO) во время исследуемого вмешательства и периода последующего наблюдения	Изменения в зависимости от времени баллов по шкале и подшкалам качества жизни при гепатите В (HBQoL)
Исследовательские	
Исследование взаимосвязи между ФК-параметрами (компонент РНКi) и выбранными фармакодинамическими (ФД) параметрами эффективности и/или безопасности	Взаимосвязь между различными ФК-параметрами (компонент РНКi) и выбранными конечными точками эффективности и/или безопасности, в зависимости от обстоятельств
Исследование взаимосвязи между HBsAg и РНК HDV	Корреляция между снижением уровня HBsAg и уровнями/изменениями уровней РНК HDV
Исследование влияния исходных характеристик вируса и хозяина на безопасность и эффективность	Корреляция между исходными характеристиками вируса и хозяина (такими как генотип HBV/HDV, исходные уровни ДНК HBV, исходные уровни РНК HDV, возраст, пол, индекс массы тела (BMI)) и выбранными параметрами эффективности и безопасности
Исследование влияния любых исходных изменений в геноме HBV и HDV на эффективность	Корреляция между геномными последовательностями HBV и HDV и выбранными параметрами эффективности
Исследование эффективности на основе измерений уровней РНК HBV и HBsAg в течение периода исследуемого вмешательства и последующего наблюдения	Изменения уровней РНК HBV и HBsAg по сравнению с исходными уровнями Период времени до достижения не поддающихся обнаружению уровней РНК HBV

Цели	Конечные точки
	и HBeAg
Исследование изменений геномных последовательностей HBV и HDV в течение периода исследуемого вмешательства и последующего наблюдения	Возникновение ассоциированных с вмешательством мутаций
Исследование Т-клеточных ответов в течение периода исследуемого вмешательства и последующего наблюдения**	Изменения ответов Т-клеток периферической крови по сравнению с исходным уровнем
Изучение влияния исследуемого вмешательства на самостигмацию участников и впечатление об изменениях на основе PRO в течение периода исследуемого вмешательства и последующего наблюдения	Балльная оценка (состояния здоровья) по 8 шкалам/подшкалам согласно краткой форме 36, версия 2 (SF-36v2), сводные оценки физического компонента и сводные оценки умственного компонента Изменения в зависимости от времени в 5-уровневом балле по визуальной аналоговой шкале (VAS) и индексу оценки опросника EuroQoL для 5 измерений (EQ-5D-5L)

*Только для HBeAg-позитивных участников

** Образцы мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) для иммунных анализов собирают только в выбранных местах

5

Ниже приведены критерии включения для участия в исследовании:

1. Участниками могут быть взрослые мужчины или женщины возрастом 16-65 лет включительно.

10 2. Участники должны иметь стабильное с медицинской точки зрения состояние по результатам физикального обследования, истории болезни, жизненно важным показателям и ЭКГ в 12 отведениях, полученным при скрининге. Если обнаружены отклонения, то они должны соответствовать основному заболеванию в исследуемой популяции. Эти данные должны быть зафиксированы в исходных документах участника и подписаны исследователем.

15 3. Участники должны иметь хроническую HBV-инфекцию, задокументированную по положительному тесту на HBsAg при скрининге и на антитела к HDV по меньшей мере за 6 месяцев до скрининга.

4. Уровни РНК HDV при скрининге должны составлять > 500 МЕ/мл.

20 5. Участники имеют право на участие независимо от статуса HBeAg и истории лечения. Участники, подвергающиеся терапии НА на момент скрининга, должны получать стабильное лечение HBV, т.е. продолжать получать ETV,

тенофовира дизопроксил или TAF по меньшей мере в течение 3 месяцев до скрининга и подвергаться такому же режиму лечения NA (с использованием такой же дозы) в этот период.

5 6. Участники должны иметь уровни ALT $< 10 \times$ ULN (верхняя граница нормы) при скрининге.

7. Участники должны иметь BMI (вес в кг, деленный на квадрат роста в метрах) от 18,0 до 35,0 кг/м² максимум включительно.

10 8. Участники должны иметь: (а) жесткость печени при измерении с помощью фиброскопа $< 12,5$ кПа в течение 6 месяцев до скрининга или во время скрининга, или (б) если результаты фибросканирования не доступны, то результат биопсии печени классифицирован по шкале Метавир как F0-F4 в течение 1 года до скрининга или в момент скрининга. (Примечание: другие методы рентгенологического исследования печени (например, силовой импульс акустического излучения) можно использовать, если существует такая
15 стандартная практика в месте проведения исследования или если иное подтверждено и согласовано со спонсором. Результаты должны быть эквиваленты F0-F4 по шкале Метавир).

20 9. Участники должны подписать ICF (информированное добровольное согласие), указывающее, что они понимают цель и процедуры, необходимые для исследования, и желают участвовать в исследовании. Родитель(и) (предпочтительно оба, если таковые имеются, или в соответствии с местными требованиями)) (или их законный представитель) должны подписать ICF, указывающий, что он или она понимает цель и процедуры, необходимые для исследования, и готов/готова разрешить ребенку участвовать в исследовании.
25 Согласие также требуется для участников в возрасте от ≥ 16 до < 18 лет или в соответствии с местными правилами.

30 10. Участники должны подписать отдельный ICF, если они согласны предоставить дополнительный образец ДНК для исследования (если позволяют местные правила). Отказ дать согласие на необязательный отбор образца для исследования ДНК не исключает участника из участия в исследовании. Родитель(и) (предпочтительно оба, если таковые имеются, или в соответствии с местными требованиями)) (или их законный представитель) должны подписать

отдельную форму информированного согласия, если он или она согласны с тем, чтобы ребенок предоставил необязательный образец ДНК для исследования

Согласие также требуется для участников в возрасте от ≥ 16 до < 18 лет.

5 11. Участвующие в исследовании женщины с детородным потенциалом должны иметь отрицательный высокочувствительный сывороточный тест на беременность (b-человеческий хорионический гонадотропин) в момент скрининга и отрицательный тест мочи на беременность в день 1 день перед введением первой дозой исследуемого вмешательства.

10 12. Участвующие в исследовании женщины должны: (а) не обладать детородным потенциалом или (б) обладать детородным потенциалом и практиковать использование высокоэффективного, предпочтительно независимого от пользователя метода контрацепции (частота неудач $< 1\%$ в год при постоянном и правильном использовании) по меньшей мере за 30 дней до скрининга и соглашаться продолжать использовать высокоэффективный метод
15 во время проведения исследуемого вмешательства и вплоть до 90 дней после введения последней дозы исследуемого вмешательства.

20 13. Участвующие в исследовании женщины должны дать согласие не сдавать яйцеклетки (яйцеклетки, ооциты) в целях вспомогательной репродукции во время осуществления исследуемого вмешательства и вплоть до 90 дней после введения последней дозы исследуемого вмешательства.

25 14. Участвующие в исследовании мужчины должны согласиться надевать презерватив при осуществлении любой активности, которая допускает попадание эякулята другому человеку во время осуществления исследуемого вмешательства и вплоть до 90 дней после введения последней дозы исследуемого вмешательства.

15. Участвующие в исследовании мужчины должны дать согласие не жертвовать сперму с целью размножения во время осуществления исследуемого вмешательства и вплоть до 90 дней после последней дозы исследуемого вмешательства.

30 15. По мнению исследователя участник способен понимать и соблюдать требования протокола, инструкции и ограничения образа жизни и, вероятно, выполнит процедуры, запланированные для данного исследования.

Ниже приведены критерии исключения для участия в исследовании:

1. Участники с признаками инфекции, вызываемой вирусом гепатита А (антитело IgM-класса к вирусу гепатита А), инфекции, вызываемой HCV (антитела к HCV) или инфекции, вызываемой вирусом гепатита Е (антитело IgM-класса к вирусу Е), или ВИЧ-1- или ВИЧ-2-инфекции (подтвержденной антителами) при скрининге. (Примечание: Участники с положительным тестом на анти-HCV могут быть включены в исследование, если они являются негативными по РНК HCV при скрининге и имеют задокументированный отрицательный результат теста на РНК HCV по меньшей мере за 6 месяцев до скрининга).
2. Участники с любыми отклонениями следующих лабораторных анализов в пределах 12 месяцев до скрининга или в момент скрининга:
 - А. Общий билирубин $> 1,5 \times \text{ULN}$.
Участники с более высоким уровнем общего билирубина могут быть включены в исследование после консультации с медицинским наблюдателем исследования, если такая оценка может быть связана с синдромом Жильбера.
 - Б. Прямой билирубин $> 1,2 \times \text{ULN}$
 - В. Протромбиновое время $> 1,3 \times \text{ULN}$.
 - Г. Сывороточный альбумин $< 3,2$ г/дл.
3. Наличие в анамнезе или свидетельства клинических признаков/симптомов печеночной декомпенсации, включая (но не ограничиваясь только ими): портальную гипертензию, асцит, печеночную энцефалопатию.
4. Участники с баллом > 6 по классификации Чайлда-Пью исключаются (Примечание: Допускается наличие неосложненного варикозного расширения вен пищевода легкой степени. Участники с текущим кровотечением или перевязкой, а также с кровотечением или перевязкой варикозных вен пищевода в анамнезе исключаются из исследования).
5. Участники с подтвержденным заболеванием печени не-HDV или не-HBV этиологии. Это заболевание включает (но не ограничиваясь только ими) инфекции, вызываемыми вирусами гепатита, упомянутыми в критериях исключения, заболевания печени, связанные с наркотиками или алкоголем, аутоиммунный гепатит, гемохроматоз, болезнь Вильсона, дефицит антитрипсина α -1, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит,

синдром Жильбера (допускаются легкие случаи, см. критерии исключения) или любое другое не связанное с HBV заболевание печени, которое рассматривается исследователем как клинически значимое.

5 6. Участники с признаками НСС или клинически значимыми нарушениями функции почек на УЗИ брюшной полости, выполненным в течение 6 месяцев до скрининга или в момент скрининга. В случае сомнительных результатов обычного ультразвукового исследования участник все еще может иметь право на включение, если НСС или клинически значимые нарушения функции почек были исключены с помощью более специфической процедуры визуализации (10 (ультразвук с контрастным усилением, КТ или МРТ).

7. Участники с одним или несколькими отклонениями следующих лабораторных анализов при скрининге, определенных с помощью шкалы оценки токсичности, разработанной отделом синдрома приобретенного иммунодефицита (DAIDS):

15 А. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR), стадия ≥ 3 (т.е. < 60 мл/мин/1,73 м²) при скрининге, рассчитанная с помощью формулы сообщества по сотрудничеству в области эпидемиологии хронической болезни почек (CKD-EPI).

Б. Панкреатическая амилаза, стадия ≥ 3 .

20 В. Повышение уровня липазы, стадия ≥ 3 .

Г. Гемоглобин $\leq 10,9$ г/дл (мужчины), $\leq 10,4$ г/дл (женщины).

Д. Количество тромбоцитов ≤ 100000 дл.

Е. Альфа-фетопротейн (AFP) > 100 нг/мл.

Ж. Любое другое лабораторное отклонение, которое исследователь считает (25 клинически значимым (Примечание: участники с AFP $> \text{ULN}$ (но ≤ 100 нг/мл) могут быть включены в исследование, если НСС может быть исключена на основании чувствительного визуализирующего исследования (например, усиленного ультразвука, компьютерной томографии или МРТ) во время скрининга.

30 8. Участники с гемоглобином A1c $> 8\%$ в момент скрининга.

9. Участники с злокачественными новообразованиями в анамнезе в течение 5 лет до скрининга (исключения составляют плоскоклеточный и базально-клеточный рак кожи и карцинома *in situ* шейки матки или злокачественное

новообразование, которое считается излеченным с минимальным риском рецидива).

10. Участники с аномальным синусовым ритмом (частота сердечных сокращений < 45 или > 100 ударов в минуту (bpm)); интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений в соответствии с формулой Фридерика ($QTcF > 450$ мс для участников мужского пола и > 470 мс для участников женского пола; интервал QRS ≥ 120 мс; интервал PR > 220 мс; аномальная проводимость; или любые другие клинически значимые отклонения на ЭКГ в 12 отведениях при скрининге.

11. Участники с сердечными аритмиями в анамнезе или текущими нарушениями сердечного ритма (например, тахикардия в состоянии покоя), факторами риска синдрома пируэтной тахикардии (синдром Torsade de Pointes) в анамнезе (например, гипокалиемия, семейный анамнез синдрома удлиненного интервала QT) или анамнез или другие клинические признаки значительного или нестабильного сердечного заболевания (например, стенокардия, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, диастолическая дисфункция, значительная аритмия, ишемическая болезнь сердца), заболевание клапанов от умеренной до тяжелой степени или неконтролируемая артериальная гипертензия при скрининге.

12. Участники с любым текущим или предшествующим заболеванием, при котором, по мнению исследователя и/или спонсора, участие не отвечало бы наилучшим интересам участника (например, может поставить под угрозу благополучие) или которые могли бы мешать, ограничивать или запутывать требуемые протоколом оценки. Это заболевание может включать (но не ограничиваясь только ими) значительные сосудистые, легочные (например, хроническая обструктивная болезнь легких), желудочно-кишечные (например, значительная диарея, застой в желудке или запор, которые, по мнению исследователя, могут влиять на абсорбцию или биодоступность лекарственного средства), эндокринные (например, заболевания щитовидной железы), неврологические, гематологические, ревматологические, психиатрические, неопластические или метаболические нарушения. К исключению приводит также любое состояние, которое может повлиять на абсорбцию лекарственного средства (например, резекция желудка или другие серьезные операции на

желудочно-кишечном тракте, такие как гастроэнтеростомия, резекция тонкой кишки или активная энтеростомия).

13. Участники с любым клинически значимым кожным заболеванием в анамнезе или текущим, требующим регулярного или периодического лечения.

5 14. Участники с клинически значимой вызываемой лекарствами сыпью в анамнезе.

15. Участники с известными аллергиями, гиперчувствительностью или непереносимостью компонента РНКi или применяемых эксципиентов.

10 16. Участники с противопоказаниями к применению ETV, тенофовира дизопроксил или ТАФ в соответствии с местной информацией о назначении.

17. Участники, которые использовали какие-либо запрещенные методы лечения, указанные в разделе «Сопутствующая терапия перед скринингом».

15 18. Участники, подвергавшиеся исследовательскому вмешательству (включая исследовательские вакцины) или использовавшие инвазивное исследовательское медицинское устройство в течение 6 месяцев до запланированной первой дозы исследуемого вмешательства, или в настоящее время включенные в исследовательское клиническое исследование с исследовательским вмешательством.

20 19. Участницы женского пола, которые беременны, кормят грудью или планируют забеременеть во время участия в этом исследовании или в течение 90 дней после введения последней дозы исследуемого вмешательства.

20. Участники мужского пола, которые планируют стать отцом ребенка во время участия в этом исследовании или в течение 90 дней после введения последней дозы исследуемого вмешательства.

25 21. Участники, перенесшие серьезную операцию (например, требующую общей анестезии), исключая диагностическую операцию, в течение 12 недель до скрининга, или не полностью восстановившиеся после операции, или запланировавшие операцию в течение того времени, когда ожидается участие участника в исследовании. (Примечание: участники, у которых запланированы хирургические процедуры, которые будут проводиться под местной анестезией, могут принимать участие в исследовании).

30

22. Участники после пересадки органов (за исключением пересадки кожи, волос или роговицы).

23. Участники, являющиеся сотрудниками исследователя или места проведения исследования, непосредственно участвующие в предлагаемом исследовании или других исследованиях под руководством этого исследователя или в месте проведения исследования или члены семьи сотрудника или исследователя.

24. Участники из уязвимых групп населения (например, лица, находящиеся в заключении, лица, на которых распространяется мера правовой защиты.

25. Участники, злоупотребляющие алкоголем или наркотиками в течение 12 месяцев после скрининга, что по мнению исследователя может мешать клиническим оценкам.

Ограничения образа жизни: Участники соглашаются соблюдать все требования, изложенные в разделе «Сопутствующая терапия», касающиеся запрещенной и ограниченной терапии во время исследования. Участники соглашаются следовать всем требованиям, которые должны быть выполнены во время исследования, указанных в критериях включения и исключения (например, требования к контрацепции).

Подгруппы популяции: «ИТТ» = все участники, которые рандомизированы и получили по меньшей мере 1 дозу исследуемого вмешательства. «Безопасность» = все участники, которые получили по меньшей мере 1 дозу исследуемого вмешательства.

Статистические методы: Статистический анализ осуществляет спонсор или проводят под наблюдением спонсора. Ниже представлено общее описание статистических методов, которые следует использовать для анализа данных об эффективности, ФК и безопасности. Конкретные детали приведены в плане статистического анализа (SAP).

Первичный анализ в этом исследовании проводили, когда все участники достигали 48-й недели или преждевременно прекращали участие в исследовании.

Окончательный анализ (после 48-недельной фазы последующего наблюдения) проводили, когда все участники достигали заключительного ознакомительного визита или преждевременно прекращали участие в исследовании.

Статистическая гипотеза: Основная гипотеза данного исследования состояла в том, что комбинированный режим с применением компонента РНКi и

нуклеоз(т)идного аналога (НА) обладает более высокой эффективностью по сравнению с лечением только НА в отношении снижения репликации HDV и улучшения связанного с этим воспаления печени, измеряемого по первичной конечной точке эффективности на неделе 48 (доля участников, у которых обнаружено снижение РНК HDV $\geq 2 \log_{10}$ МЕ/мл относительно исходного уровня или РНК HDV TND в сочетании с нормальным уровнем ALT).

Определения размера выборки: Общий размер выборки, составляющий 125 участников (соотношение 4:1, 100 участников в группе 1 и 25 в группе 2), обеспечивает по меньшей мере 95%-ную мощность при обнаружении разницы между группами на уровне $\geq 26\%$ для первичной конечной точки касательно эффективности на 48 неделе при оценке с помощью одностороннего критерия с уровнем значимости типа 1, равным 0,05, предполагая 4%-ную частоту ответов при отложенном лечении (группа 2). Предполагаемая частота ответа 4% в группе плацебо + НА является консервативной оценкой, основанной на результатах лечения НА в предыдущих исследованиях.

Анализ первичной конечной точки эффективности: Первичную конечную точку касательно эффективности на неделе 48 сравнивали между 2 группами с использованием скорректированного страфицированного критерия Мантеля-Хензеля для оценки разницы пропорций, где фактор стратификации, такой как компенсированный цирроз при скрининге («да» или «нет») определяет страту. Также вычисляют соответствующий 90% доверительный интервал для разницы в пропорциях. Участники, у которых отсутствуют данные для оценки первичной конечной точки, считаются не отвечающими цели первичного анализа. Анализ чувствительности осуществляли для оценки альтернативных предположений.

Вторичный и исследовательский анализ эффективности: Описательную статистику использовали для всех конечных точек эффективности, которые суммировали по группе вмешательства, а также объединяли данные о лечении компонентом РНКi + НА после перехода к активному лечению в группе отложенного лечения.

Сравнения между группами вмешательства и соответствующей оценкой 90% доверительных интервалов выполняли без корректировки на кратность. Конкретные выбранные конечные точки можно анализировать с использованием пригодных категориальных подходов к данным (например, Кокрана-Мантела-

Хензеля или логистической регрессии для пропорций или другого категориального типа конечной точки), моделей продольных повторных измерений (например, для непрерывных типов переменных) или анализа выживаемости на основе оценок Каплана-Мейера (для переменных «время до события»), в зависимости от обстоятельств.

Результат, сообщаемый пациентом: Показатели результатов, сообщаемых пациентами, в баллах (PRO-баллы) анализировали описательно как средние баллы, полученные в течение времени, и, если это применимо, оценивали на основе доли участников, для которых характерно клинически значимое улучшение или ухудшение, в PRO-баллах относительно исходного уровня во время исследуемого вмешательства и периода последующего наблюдения. Осуществляли также анализ изменения PRO-баллов относительно исходного уровня в конкретные моменты времени (неделя 48, 72, 96, 144 и EOS) и между неделями 48 и более поздними временными точками для различных подгрупп: участники с сероклиренсом HBsAg по сравнению с участниками без него через 24 недели и 48 недель после завершения всех исследуемых вмешательств на 144 неделе (группа 1) и на 148 неделе (группа 2), и участники по сравнению с участниками без снижения уровня РНК HDV $\geq 2 \log_{10}$ или TND в сочетании с нормальным уровнем ALT на 48 неделе. Дополнительные детали приведены в SAP.

Анализ безопасности: Безопасность оценивали на основе кратких описаний АЕ, включая АЕ, представляющие особый интерес для любого из исследуемых вмешательств, клинических лабораторных тестов, ЭКГ, показателей жизнедеятельности и физикальных осмотров. Анализ безопасности осуществляли на фазе исследования. Результаты представлены при необходимости в табличном формате и/или графически по группам вмешательства и в зависимости от времени.

ФК-анализ: Описательную статистику (n, среднее значение, SD, коэффициент вариации [CV], среднее геометрическое, медиана, минимум и максимум) рассчитывали для концентраций компонента РНКi в плазме и необязательно NA, если это применимо, и для полученных при анализе плазмы ФК-параметров.

Для каждого участника с интенсивным отбором образцов для ФК представлены графические данные о концентрации в плазме в зависимости от времени в плазме компонента РНКi и необязательно NA. Аналогичным образом получали графики временных профилей средней концентрации в плазме и
5 графики наложения с объединенными индивидуальными временными профилями концентрации в плазме. ФК-параметры в плазме у участников с интенсивным отбором образцов для ФК, рассчитывали с помощью некомпартментальных методов для компонента РНКi и, необязательно NA, если это применимо. ФК-параметры представляли собой C_{max} , C_t и $AUC_{24\text{ ч}}$. ФК-
10 параметры подвергали исследовательскому графическому анализу, включая различные преобразования, с получением общего результата.

Особое внимание уделяли концентрациям в плазме и ФК-параметрам у тех участников, которые прекратили участие в исследовании из-за АЕ, или у которых обнаружена степень $AE \geq 3$ или SAE (серьезные нежелательные
15 явления).

Популяционный ФК-анализ данных о концентрации в плазме в зависимости от времени компонента РНКi и необязательно NA осуществляли с использованием нелинейной модели смешанных эффектов. Данные можно объединять с данными дополнительных исследований для подтверждения
20 релевантной структурной модели. При необходимости включали в модель доступные исходные характеристики (например, демографические данные, переменные параметры, полученные в лабораторных анализах, генотипы).

Индивидуальные оценки ФК-параметров получали на основе популяционного ФК-анализа для потенциального применения при анализе
25 реакции на воздействие. По оперативным соображениям при необходимости определяли конкретную дату для анализируемых образцов. Образцы, собранные до этой даты, анализировали в отношении компонента РНКi и необязательно NA и включали в популяционный ФК-анализ. Образцы, собранные после этой конкретной даты, анализировали позднее, и полученные данные могут быть
30 включены в повторный популяционный ФК-анализ совокупности, когда они станут доступны после деблокировки базы данных.

ФК/ФД-анализ: Взаимосвязь ФК-параметров компонента РНКi и необязательно NA с выбранным параметром эффективности и с выбранными

конечными точками, касающимися безопасности, оценивали и отображали графически.

Моделирование основных ФД-параметров (например, РНК HDV, HBsAg) можно осуществлять с использованием популяционного ФК/ФД-анализа. При осуществлении ФК/ФД-моделирования основных конечных точек эффективности, изучают эффект лечения и возможные ковариаты, такие как прогрессирование заболевания. Другие биомаркеры можно исследовать по усмотрению спонсора.

Анализ устойчивости: Результаты секвенирования вируса HBV и потенциально HDV оценивал вирусолог спонсора. Соответствующие изменения вариаций аминокислот и/или нуклеиновых кислот (например, замены) в геноме HBV сведены в таблицу и описаны.

Можно осуществлять и отдельно сообщать дополнительную исследовательскую характеристику последовательности и фенотипа вируса HBV.

Иммунные анализы: Описательную статистику (n, среднее значение, SD, CV, среднее геометрическое, медиана, минимум и максимум) использовали для описания уровня ответа экспрессирующих IFN- γ Т-клеток или ответов CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток (экспрессирующих по меньшей мере 1 цитокин, такой как IL-2, TNF- α или IFN- γ , специфический для любого антигена HBV), что оценивали с помощью ELISpot и/или ICS соответственно. Изменения по сравнению с исходным уровнем (если таковые имелись) также сведены в таблицу для PBMC во время исследуемого вмешательства и периода последующего наблюдения. Определяли долю (%) СНВ-пациентов с позитивными ответами, основанными на величине ответа IFN- γ Т-клеток или CD4⁺ или CD8⁺ Т-клеток, экспрессирующих по меньшей мере 1 цитокин из числа IL-2, TNF- α или IFN- γ для одного из антигенов HBV, по данным, полученным с помощью ELISpot и/или ICS соответственно.

Анализы проводили по усмотрению спонсора.

Фармакогеномный анализ: Статистический подход к исследовательскому анализу ДНК и РНК хозяина, включая эпигенетический анализ, может зависеть от цели анализа (эффективность, безопасность и ФК) и доступности релевантных генов к моменту проведения анализа. Анализы проводили по усмотрению

спонсора и под наблюдением спонсора, и результаты представляли либо в отчете о клиническом исследовании, либо в отдельном отчете.

Анализы биомаркеров хозяина: Статистические подходы к изучению корреляций между клиническим исходом и биомаркерами крови различаются и зависят от различных типов данных, полученных с применением технологических платформ, а также от степени наблюдаемых различий между участниками. Анализы проводили по усмотрению спонсора и под наблюдением спонсора, и результаты представляли либо в отчете о клиническом исследовании, либо в отдельном отчете.

Промежуточные анализы: Промежуточные анализы (IA) проводили для оценки безопасности и оценки зависимости от времени различных маркеров заболевания для упрощения взаимодействия спонсора с органами здравоохранения, а также для информирования о внутренних решениях по поводу дополнительных опытов и/или исследований других комбинаций лечения. Планирование промежуточных анализов осуществляли, когда все участники достигали (1) недели 96, (2) недели 144 (группа 1) и недели 148 (группа 2) (окончание лечения [ЕОТ]) и (3) недели 168 (неделя 24 последующего наблюдения) (или более раннее прекращение участия).

Один дополнительный IA может осуществляться спонсором, когда все участники достигали недели 120, для упрощения взаимодействия спонсора с органами здравоохранения.

Создавали независимый комитет по мониторингу данных (IDMC) для непрерывного мониторинга SAE, AE, приводящих к прекращению участия в исследовании, и резкого повышения ALT. IDMC рассматривал также полученные в открытом (не слепом) исследовании результаты оценки параметров эффективности, измеренные с помощью различных маркеров заболевания HDV и HBV в крови (например, РНК HDV, ДНК HBV, HBsAg и др).

Кроме того, IDMC проводил анализ бесполезности для оценки существования ранних данных, подтверждающих вывод об отсутствии значительного снижения уровня HBsAg в этой популяции, совместно инфицированной HBV/HDV.

IDMC получал доступ к совокупности открытых результатов и использовал их для выработки рекомендаций, включая все оценки безопасности и

эффективности, доступные на данном промежуточном этапе. Возможные рекомендации включали (но не ограничиваясь только ими) прекращение исследования из-за его бесполезности или по соображениям безопасности. Комитет спонсоров рассматривал зависимость от времени различных маркеров заболевания в крови для принятия дальнейших решений. Правила принятия решений подробно изложены и перечислены в уставе IDMC и не являются обязательными.

Кроме того, назначена независимая экспертная группа по случаям внезапного обострения болезни (iFLEP).

Анализ бесполезности: IDMC проводил анализ бесполезности для оценки существования ранних данных, подтверждающих вывод об отсутствии значительного снижения уровня HBsAg в этой популяции, совместно инфицированной HBV/HDV. Критерий бесполезности определялся в понятиях эффективности реакции, измеряемой заданным порогом снижения HBsAg по сравнению с исходным уровнем. Указанный анализ бесполезности не является обязательным, и IDMC принимает решение на основе всего пакета информации, который также включает другие оценки эффективности и безопасности.

В случае отсутствия снижения HBsAg принимается решение:

– Прекратить набор участников в исследование.

– Участников, уже зарегистрированных, перевести на режим лечения по усмотрению исследователя.

В случае, если не обнаружено отсутствие снижения HBsAg, принимается решение:

–Продолжать текущий набор участников.

Подробная информация об анализе бесполезности (включая классификацию отсутствия снижения HBsAg) и критерии включены в устав IDMC и SAP. Анализ бесполезности осуществляет IDMC, предоставляющий рекомендации Комитету спонсоров.

IDMC: Да

Таблица 3: Варианты лечения

Обозначение вмешательства	Компонент РНКi	Плацебо для компонента РНКi	Энтекавира (ETV) моногидрат	Тенофовира дизопроксил	Тенофовира алафенамид (TAF)
Тип	Лекарство		Лекарство	Лекарство	Лекарство
Дозированная форма	Раствор для инъекций	Раствор для инъекций	Таблетки с пленочным покрытием	Таблетки с пленочным покрытием	Таблетки с пленочным покрытием

Q4W: один раз каждые 4 недели; qd: один раз каждый день
^a 2 таблетки по 0,5 мг

График мероприятий (SOA)

5 Таблица 4: График мероприятий – Фаза скрининга и двойного слепого исследуемого вмешательства (первые 52 недели): Группа 1 и группа 2. Для участников из группы 1 оценки, проводимые с недели 52 по неделю 144, описаны в таблице 5. Для участников из группы 2, оценки, проводимые с недели 52 по неделю 144, описаны в таблице 6.

[illegible]

Фаза исследования	Скрининг	Двойное слепое исследуемое вмешательство													
День (D)/неделя (W) визита	C W-4 по 0 ⁶	D1 ^a	W2	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W32	W36	W40	W44	W48/WD ^a
День исследования (окно)	-28	1	15±2	29±2	57±2	85±2	113±3	141±3	169±3	197±3	225±3	253±3	281±3	309±3	337±3
ЭКГ в 12 отведениях в трех повторностях ^c	X	X		X		X			X			X			X
Реакции в области инъекции			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Клинические лабораторные тесты															
Гематология	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Химический анализ крови (включая функцию печени) ^{т,у,ф}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Свертываемость крови	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Анализ мочи и химический состав мочи ^х	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Тест на беременность в моче (для женщин с детородным потенциалом)		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Оценки эффективности															
Фибросканирование		X ^{п,ч}													X ^ч
Вирусология HBV и HDV															
Взятие образцов крови для анализа ДНК HBV и РНК HDV	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Взятие образцов крови для анализа РНК HBV ^м	X	X	X		X	X			X			X			X
Взятие образцов для секвенирования генома вируса ^м	X	X				X			X			X			X
Серология HBV															
Взятие образцов крови для оценки:	X														
Анти-HBs (количественной) и анти-HBe	X								X						X
HBsAg HBeAg (качественной)	X								X						X
HBsAg (количественной)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HBeAg ^з	X	X	X	X		X			X			X			X
HBcrAg ^м	X	X	X	X		X			X			X			X
Исследовательская серология ^{аа}	X	X	X	X	X	X			X			X			X
Фармакокинетика															
Взятие образцов крови для сокращенного ФК-анализа компонента РНКi и необязательно NA ^{бб}		X ^{бб}		X ^{бб}		X ^{бб}			X ^{бб}						X ^{бб}
Взятие образцов крови для расширенного ФК-анализа компонента РНКi и необязательно NA (ФК-подгруппа) ^{гг}				X ^{дд}											
Исследовательские биомаркеры															
Экспрессия гена РНК в цельной крови		X				X			X						X
Профиль единичных клеток в цельной крови		X		X	X	X			X		X		X		X

Фаза исследования	Скрининг	Двойное слепое исследуемое вмешательство													
День (D)/неделя (W) визита	C W-4 по 0 ⁶	D1 ^a	W2	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W32	W36	W40	W44	W48/WD ^a
День исследования (окно)	-28	1	15±2	29±2	57±2	85±2	113±3	141±3	169±3	197±3	225±3	253±3	281±3	309±3	337±3
Белки сыворотки хозяина (например, цитокины)		X	X	X	X	X			X		X		X		X
Антитела к лекарственному средству (к компоненту РНКi)		X							X						X
Иммунный мониторинг															
Иммунные клетки (PBMC) только в выбранных местах		X							X						X
Фармакогеномика (ДНК)															
Исследовательское генотипирование хозяина (необязательно) ^{жж}		X													
Эпигенетика		X							X						X
Оценки PRO³³															
HBQOL		X				X			X			X			X
SF-36v2		X				X			X			X			X
EQ-5D-5L		X				X			X			X			X
Текущий обзор участников															
Сопутствующая терапия	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Нежелательные явления	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Общие примечания: Оценки PRO предпочтительно осуществляют до проведения любых анализов, процедур или других консультаций при рассматриваемом визите для предотвращения влияния на восприятие участника.

- 5 AFP: альфа-фетопrotein; ALP: щелочная фосфатаза; ALT: аланинаминотрансфераза; AST: аспартатаминотрансфераза; CKD-EPI: Сообщество по сотрудничеству в области эпидемиологии хронической болезни почек; CRF: форма отчета по делу; KT: компьютерная томография; D/d: день/дни; DBP: диастолическое кровяное давление; ДНК: дезоксирибонуклеиновая кислота; ЭКГ: электрокардиограмма; eGFR: расчетная скорость клубочковой фильтрации; FSH: фолликулостимулирующий гормон; HBc: коровый белок вируса гепатита В; HBe(Ag): гепатит В е (антиген); HBcAg: антиген, связанный с ядром вируса гепатита В; HBQOL: качество жизни при гепатите В; HBs(Ag): поверхностный антиген вируса гепатита В (антиген); HBV: вирус гепатита В; HCC гепатоцеллюлярная карцинома; HDV: вирус гепатита D; ВИЧ-1 (-2): вирус иммунодефицита человека типа 1 (типа 2); ICF: форма информированного согласия; IgG: иммуноглобулин G; IgM: иммуноглобулин M; IWRS: интерактивная система web-ответов; MPT: магнитно-резонансная томография; NA: нуклеоз(т)идный аналог; PBMC: мононуклеарные клетки периферической крови; PGIC: общее восприятие пациентом изменений; ФК: фармакокинетика; PRO: результат, сообщаемый пациентом; РНК: рибонуклеиновая кислота; SBP: систолическое кровяное давление; ULN: верхний предел нормы; W: неделя.
- 10
- 15
- 20

а. Участники, которые досрочно прекращают лечение компонентом РНКi, осуществляют досрочный WD-визит (визит при прекращении участия) и их включают в фазу последующего наблюдения, если они не отзывают свое согласие/одобрение. Участникам, которые отзывают
5 свое согласие/одобрение, предлагают необязательный последующий визит для оценки безопасности.

б. При необходимости (например, по оперативным соображениям) фазу скрининга продлевают максимум до 6 недель по согласованию со спонсором.

в. В день 1 образцы отбирают перед введением первой дозы исследуемого вмешательства.

10 г. ICF подписывают перед первым активным мероприятием, связанным с исследованием.

д. Минимальные критерии доступности документации, подтверждающей критерии приемлемости, описаны в протоколе. Клинический статус проверяют при скрининге и повторно перед введением первой дозы исследуемого вмешательства. Если клинический статус участника изменяется (включая любые доступные лабораторные результаты или получение
15 дополнительных медицинских записей, которые становятся доступными на этапе скрининга) после скрининга, но до введения первой дозы исследуемого вмешательства, таким образом, что он или она больше не соответствует всем критериям приемлемости, то участника исключают из участия в исследовании.

е. История болезни включает также путь передачи HBV и HDV и стадию фиброза печени.
20 В CRF представлены известные из истории болезни данные о РНК HDV, антителах к HDV и ДНК HBV. Данные о HBsAg, HBeAg и ALT, если они имеются, записывают в исходных документах, но не в CRF.

ж. Оценку стадии заболевания печени проводят на основе результатов фибросканирования или биопсии печени, полученных в течение 6 месяцев (в случае
25 фибросканирования) или в течение 1 года (в случае биопсии печени) до скрининга или во время скрининга.

з. У участников должны отсутствовать признаки НСС или клинически значимых почечных аномалий при УЗИ брюшной полости, выполненном в течение 6 месяцев до скрининга или во время скрининга. В случае сомнительных результатов обычного
30 ультразвукового исследования участник по-прежнему имеет право на участие, если НСС или клинически значимые нарушения функции почек исключены по результатам использования более специфической процедуры визуализации (ультразвук с контрастным усилением, КТ или МРТ).

и. Генотип HBV определяют на исходном уровне с использованием стандартного анализа
35 генотипирования, если уровни ДНК HBV достаточно высокие. Для участников с низкими уровнями ДНК HBV собирают в CRF доступные из истории болезни данные о предыдущей оценке генотипа HBV. Могут быть проведены исследовательские анализы генотипирования.

к. Генотип HDV определяют секвенированием. Для участников с низкими уровнями РНК HDV собирают в CRF доступные из истории болезни данные о предыдущей оценке генотипа HDV. Могут быть проведены исследовательские анализы генотипирования.

л. Только для женщин в постменопаузе: уровень FSH в периоде постменопаузы используют для подтверждения состояния в постменопаузе у женщин, не использующих гормональную контрацепцию или заместительную гормональную терапию. Однако при отсутствии аменорей в течение 12 месяцев однократного измерения уровня FSH недостаточно для подтверждения того, что женщина не обладает детородным потенциалом.

м. В перерывах между визитами в процессе исследования участники принимают НА дома и берут свои НА с собой при каждом визите в процессе исследования.

н. Полное физикальное обследование, включая измерение роста (только при скрининге), веса тела, осмотр кожи и других систем организма.

о. УЗИ печени проводят каждые 24 недели с 1-го дня для скрининга НСС у всех участников.

п. Симптом-ориентированное физикальное обследование, включая определение веса тела.

р. Жизненно важные показатели, включая SBP, DBP, частоту пульса и температуру тела в положении лежа на спине.

с. Все ЭКГ считают централизованно. В день 1 проводят оценку ЭКГ перед введением дозы в месте исследования для определения приемлемости включения в исследование.

т. Биохимические пробы отбирают после голодания в течение по меньшей мере 10 ч для измерения фосфата, кальция, креатинина и липидов.

у. Оценивают клиренс креатинина (eGFR, рассчитанная с помощью формулы CKD-EPI).

ф. При вмешательстве – выявленное внезапное повышение уровня ALT/AST (т.е. ALT и/или $AST \geq 3 \times ULN$ и $\geq 3 \times$ надир [т.е. наименьшее значение во время участия в исследовании]) приводит к необходимости оценки сопутствующих факторов (потребление алкоголя, изменение сопутствующего лечения и сопутствующие заболевания). Участники также должны приходить на еженедельные визиты до тех пор, пока уровни ALT и/или AST не вернутся к 50% от максимального значения и, если это имеет место, не улучшатся симптомы, связанные с печенью. Как минимум, во время этих еженедельных визитов в центральной лаборатории оценивают следующие показатели химического состава крови: ALT, AST, ALP, билирубин (общий и прямой), альбумин, свертывание и ДНК HBV.

х. Анализ мочи на химический состав (количественное измерение): креатинин, натрий, фосфат, глюкоза, белок и альбумин. Анализ мочи с помощью щупа: удельный вес, pH, глюкоза, белок, кровь, кетоны, билирубин, уробилиноген, нитрит, лейкоцитарная эстераза и микроскопический анализ в случае необходимости. В случае положительного результата анализа с помощью щупа образец мочи откладывают для дополнительного исследования

положительного параметра в центральной лаборатории (например, количественное определение, если это возможно).

ц. Применимо только к участникам, которые включены в исследование в месте, оборудованном устройством Fibroscan.

5 ч. Фиброскопическую оценку проводят только на исходном этапе, если она не была проведена при скрининге.

ш. Образцы HBeAg и РНК HBV можно собирать в виде партий, и по усмотрению спонсора можно тестировать только отобранные образцы. Образцы можно использовать для оценки других серологических/вирусологических маркеров HBV и HDV.

10 щ. Секвенирование на исходном уровне (1-й день перед введением дозы) выполняют по умолчанию, если уровни ДНК HBV и РНК HDV находятся в пределах диапазонов, необходимых для анализа секвенирования; другие образцы можно секвенировать по запросу вирусолога спонсора.

15 э. Количественную оценку HBeAg проводят только у участников, у которых при скрининге получен положительный результат на HBeAg на основе качественного анализа HBeAg.

аа. Исследовательские серологические образцы можно анализировать по усмотрению спонсора. Образцы можно использовать для оценки вирусологических или серологических маркеров HBV.

20 бб. У всех участников получают образцы для сокращенного ФК-анализа. Для всех образцов записывают время предыдущих 2-х приемов НА и время отбора образцов для оценки ФК.

25 вв. Отбирают один образец в любое время в период от 2 до 8 ч после введения компонента РНКi с определением временного интервала между последним введением и взятием крови. Проверяют самочувствие участника перед покиданием им места исследования.

30 гг. У всех участников, которые дали согласие на участие в подгруппе для расширенного ФК-анализа (необязательного), осуществляют отбор образцов для расширенного ФК-анализа на 4-й неделе. При необходимости (например, по оперативным соображениям) этот визит может быть запланирован на 8, 12 или 16 неделю. Исследуемое вмешательство проводят на месте, и записывают время дозирования. Образцы для оценки фармакокинетики отбирают перед дозированием и через 15 мин, 30 мин, 1, 2, 3, 4, 6, 8, * 10* и через 24 ч после введения дозы (*получение образцов через 8 и 10 ч после введения дозы не является обязательным).

35 Прилагают все усилия для получения образцов для ФК-анализа точно в номинальное время дозирования. Однако образцы, полученные в пределах 20% от номинального времени с момента дозирования (например, в течение 12 мин относительно 60-минутного временного интервала), не регистрируют как отклонение от протокола, если точное время отбора образца указано в исходном документе и CRF.

дд. Не требуется получение образцов для сокращенного ФК-анализа, если участник является частью подгруппы для расширенной ФК-оценки и у него взят образец для расширенного ФК-анализа при этом же визите.

ее. Образцы РВМС отбирают только в выбранных местах. Дополнительные образцы РВМС можно получать в случае резкого повышения ALT после обсуждения со спонсором, для чего может потребоваться незапланированный визит.

жж. Образец для фармакогеномного анализа (ДНК) предпочтительно отбирают на исходном уровне. Этот образец является необязательным, и его берут только у тех участников, от которых получено отдельное согласие на участие в этой части исследования.

10 33. PRO-оценки выполняются участниками в местах, в которых доступны соответствующие переводы.

Таблица 5: График мероприятий – Открытая фаза исследовательского вмешательства (недели 52-144): Группа 1. После визита на неделе 144 (или при более раннем прекращении исследования) для участников из группы 1
15 начинается фаза последующего наблюдения.

Фаза исследования	Открытая											
День(D)/неделя (W) визита	W52	W56	W60	W64	W68	W72	W76	W80	W84	W88	W92	W96
День исследования (окно)	365±1w	393±1w	421±1w	449±1w	477±1w	505±1w	533±1w	561±1w	589±1w	617±1w	645±1w	673±1w
Осуществление исследуемого вмешательства												
Введение компонента РНКi	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Распределение NA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Прием NA ^б	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Учет NA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Оценки безопасности												
Симптом-ориентированное физикальное обследование ^д	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ультразвуковое обследование печени ^г						X						X
Жизненно важные показатели ^е	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ЭКГ в 12-отведениях в трех повторностях ^ж			X			X			X			X
Реакции в области инъекции	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Клинические лабораторные анализы												
Гематология	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Биохимический анализ крови (включая функциональные анализы печени) ^{з,и,к}			X			X			X			X
Свертываемость крови			X			X			X			X
Анализ мочи и химический состав			X			X			X			X

[illegible]

[illegible]

Фаза исследования	Открытая											
День (D)/неделя (W) визита	W100	W104	W108	W112	W116	W120	W124	W128	W132	W136	W140	W144/WD ^a
День исследования (окно)	701± 1w	729± 1w	757± 1w	785± 1w	813± 1w	841± 1w	869± 1w	897± 1w	925± 1w	953± 1w	981± 1w	1009±1w
Взятие образцов крови для анализа РНК HBV ⁿ			X			X			X			X
Взятие образцов для секвенирования генома вируса ^o			X			X			X			X
Серология HBV												
Взятие образцов крови для оценки:												
Анти-HBs и анти-HBe						X						X
HBsAg HBeAg (качественного)						X						X
HBsAg (количественного)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HBeAg ⁿ (количественного)			X			X			X			X
HBcrAg ^m			X			X			X			X
Серологическое исследование ^p			X			X			X			X
Фармакокинетика												
Взятие образцов крови для сокращенного ФК-анализа компонента РНКi и необязательно NA ^c	X ^t											
Взятие образцов крови для расширенного ФК-анализа компонента РНКi и необязательно NA (ФК-подгруппа) ^y												
Исследовательские биомаркеры												
Экспрессия генов РНК в цельной крови												X
Профиль единичных клеток в цельной крови												X
Белки в сыворотке хозяина (например, цитокины)												X
Антитела к лекарственному средству (к компоненту РНКi)						X						X
Иммунный мониторинг												
Иммунные клетки (PBMC) только в выбранных местах ^x												X
Фармакогеномика (ДНК)												
Эпигенетика												X
PRO-оценкиⁿ												
HBQOL			X			X			X			X
SF-36v2			X			X			X			X
EQ-5D-5L			X			X			X			X
Текущий обзор участников												
Сопутствующая терапия	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Нежелательные явления	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Общие примечания: PRO-оценки предпочтительно осуществляют до проведения любых анализов, процедур или других консультаций при рассматриваемом визите для предотвращения влияния на восприятие участника.

- 5 AFP: альфа-фетопrotein; ALP: щелочная фосфатаза; ALT: аланинаминотрансфераза; AST: аспартатаминотрансфераза; CKD-EPI: Сообщество по сотрудничеству в области

эпидемиологии хронической болезни почек; CRF: форма отчета по делу; КТ: компьютерная томография; D/d: день/дни; DBP: диастолическое кровяное давление; ДНК: дезоксирибонуклеиновая кислота; ЭКГ: электрокардиограмма; eGFR: расчетная скорость клубочковой фильтрации; FSH: фолликулостимулирующий гормон; HBc: коровый белок вируса гепатита В; HBe(Ag): гепатит Be (антиген); HBcAg: антиген, связанный с ядром вируса гепатита В; HBQOL: качество жизни при гепатите В; HBs(Ag): поверхностный антиген вируса гепатита В (антиген); HBV: вирус гепатита В; HCC гепатоцеллюлярная карцинома; HDV: вирус гепатита D; ВИЧ-1 (-2): вирус иммунодефицита человека типа 1 (типа 2); ICF: форма информированного согласия; IgG: иммуноглобулин G; IgM: иммуноглобулин M; IWRS: интерактивная система web-ответов; MPT: магнитно-резонансная томография; NA: нуклеоз(т)идный аналог; PBMC: мононуклеарные клетки периферической крови; PGIC: общее восприятие пациентом изменений; ФК: фармакокинетика; PRO: результат, сообщаемый пациентом; РНК: рибонуклеиновая кислота; SBP: систолическое кровяное давление; ULN: верхний предел нормы; W: неделя.; WD: прекращение участия.

а. Участники, которые досрочно прекращают лечение компонентом РНКi, осуществляют досрочный WD-визит и их включают в фазу последующего наблюдения, если они не отзывают свое согласие/одобрение. Участникам, которые отзывают свое согласие/одобрение, предлагают необязательный последующий визит для оценки безопасности.

б. В перерывах между визитами в процессе исследования участники принимают NA дома и берут свои NA с собой при каждом визите в процессе исследования.

в. NA продолжают выдавать до 144-й недели и после нее для участников без цирроза по усмотрению исследователя и для участников с циррозом.

г. УЗИ печени проводят каждые 24 недели с 1-го дня для скрининга HCC у всех участников.

д. Симптом-ориентированное физикальное обследование, включая определение веса тела.

е. Жизненно важные показатели включают SBP, DBP, частоту пульса и температуру тела в положении лежа на спине.

ж. Все ЭКГ считывают централизованно.

з. Биохимические пробы отбирают после голодания в течение по меньшей мере 10 ч для измерения фосфата, кальция, креатинина и липидов.

и. Оценивают клиренс креатинина (eGFR, рассчитанная с помощью формулы CKD-EPI).

к. При вмешательстве – выявленное внезапное повышение уровня ALT / AST (т.е. ALT и/или $AST \geq 3 \times ULN$ и $\geq 3 \times$ надир [т.е. наименьшее значение во время участия в исследовании]) приводит к необходимости оценки сопутствующих факторов (потребление алкоголя, изменение сопутствующего лечения и сопутствующие заболевания). Участники также должны осуществлять еженедельные визиты до тех пор, пока уровни ALT и/или AST не вернуться к 50% от максимального значения и, если это имеет место, не улучшатся симптомы, связанные с

печенью. Как минимум, во время этих еженедельных визитов в центральной лаборатории оценивают следующие показатели химического состава крови: ALT, AST, ALP, билирубин (общий и прямой), альбумин, свертывание и ДНК HBV.

5 л. Анализ мочи на химический состав (количественное измерение): креатинин, натрий, фосфат, глюкоза, белок и альбумин. Анализ мочи с помощью щупа: удельный вес, pH, глюкоза, белок, кровь, кетоны, билирубин, уробилиноген, нитрит, лейкоцитарная эстераза и микроскопический анализ в случае необходимости. В случае положительного результата анализа с помощью щупа образец мочи откладывают для дополнительного исследования положительного параметра в центральной лаборатории (например, количественное
10 определение, если это возможно).

м. Применимо только к участникам, которые включены в исследование в месте, оборудованном устройством Fibroscan.

н. Образцы HBsAg и РНК HBV можно собирать в виде партий, и по усмотрению спонсора можно тестировать только отобранные образцы. Образцы можно использовать для
15 оценки других серологических/вирусологических маркеров HBV и HDV.

о. Образцы можно секвенировать по запросу вирусолога спонсора.

п. Количественную оценку HBeAg проводят только у участников, у которых при скрининге получен положительный результат на HBeAg на основе качественного анализа HBeAg.
20

р. Исследовательские серологические образцы можно анализировать по усмотрению спонсора. Образцы можно использовать для оценки вирусологических или серологических маркеров HBV.

с. У всех участников получают образцы для расширенного ФК-анализа. Для всех образцов записывают время предыдущих 2-х приемов НА и время отбора образцов для оценки
25 ФК.

т. Отбирают один образец в любое время в период от 2 до 8 ч после введения компонента РНКi с определением временного интервала между последним введением и взятием крови. Проверяют самочувствие участника перед покиданием им места исследования.

у. У всех участников, которые дали согласие на участие в подгруппе для расширенного
30 ФК-анализа (необязательной), осуществляют отбор образцов для интенсивного ФК-анализа на 52-й неделе. При необходимости (например, по оперативным соображениям) этот визит может быть запланирован на 8, 12 или 16 неделю. Исследуемое вмешательство проводят на месте, и время дозирования записывают. Образцы для оценки фармакокинетики отбирают перед дозированием и через 15 мин, 30 мин, 1, 2, 3, 4, 6, 8,* 10* и через 24 ч после введения дозы (*
35 не обязательно получение образцов через 8 и 10 ч после введения дозы). Прилагают все усилия для получения образцов для ФК-анализа в точное номинальное время относительно дозирования. Однако образцы, полученные в пределах 20% от номинального времени с момента дозирования (например, в течение 12 мин относительно 60-минутного временного интервала),

ф. Не требуется получение образцов для сокращенного ФК-анализа, если участник является частью подгруппы для расширенного ФК-анализа и имеет образец для расширенного ФК-анализа при этом же визите.

10

Таблица 6: График мероприятий – Открытая фаза исследуемого вмешательства (недели 52-148): Группа 2. После визита на неделе 148 (или при более раннем прекращении исследования) для участников из группы 2 начинается фаза последующего наблюдения.

[illegible]

Фаза исследования	Открытая													
День (D)/неделя (W) визита	W52	W54	W56	W60	W64	W68	W72	W76	W80	W84	W88	W92	W96	W100
День исследования (окно)	365 ±3d	379 ±3d	393 ±1w	421 ±1w	449 ±1w	477 ±1w	505 ±1w	533 ±1w	561 ±1w	589 ±1w	617 ±1w	645 ±1w	673 ±1w	701 ±1w
химический состав мочи [†]														
Тест на беременность в моче (женщины с детородным потенциалом)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Оценки эффективности														
Фибросканирование														
Вирусология HBV и HDV														
Взятие образцов крови для анализа ДНК HBV и РНК HDV	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Взятие образцов крови для анализа РНК HBV [‡]	X	X		X	X			X			X			X
Взятие образцов для секвенирования генома вируса [°]	X				X			X			X			X
Серология HBV														
Взятие образцов крови для оценки:														
Анти-HBs и анти-HBe	X							X						X
HBsAg и HBeAg (качественного)								X						X
HBsAg (количественного)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HBeAg [‡] (количественного)	X	X	X		X			X			X			X
HBcAg [‡]	X	X	X		X			X			X			X
Серологические исследования ^p	X	X	X	X	X			X			X			X
Фармакокинетика														
Взятие образцов крови для сокращенного ФК-анализа компонента РНКi и необязательно NA ^c	X ^r		X ^r		X ^r			X ^r						X ^r
Взятие образцов крови для расширенного ФК-анализа компонента РНКi и необязательно NA (ФК-подгруппа) ^y	X ^r													
Исследуемые биомаркеры														
Экспрессия генов РНК в цельной крови	X				X			X						X
Профиль единичных клеток в цельной крови	X		X	X	X			X		X		X		X
Белки в сыворотке хозяина (например, цитокины)	X	X	X	X	X			X		X		X		X
Антитела к лекарственному	X							X						X

Фаза исследования	Открытая													
День (D)/неделя (W) визита	W52	W54	W56	W60	W64	W68	W72	W76	W80	W84	W88	W92	W96	W100
День исследования (окно)	365 ±3d	379 ±3d	393 ±1w	421 ±1w	449 ±1w	477 ±1w	505 ±1w	533 ±1w	561 ±1w	589 ±1w	617 ±1w	645 ±1w	673 ±1w	701 ±1w
средству (к компоненту РНКi)														
Иммунный мониторинг														
Иммунные клетки (PBMC) только в выбранных областях ^x	X							X						X
Фармакодинамика (ДНК)														
Эпигенетика	X							X						X
Оценки PROⁿ														
HBQOL	X				X			X			X			X
SF-36v2	X				X			X			X			X
EQ-5D-5L	X				X			X			X			X
Текущий обзор участников														
Сопутствующая терапия	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Нежелательные явления	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Фаза исследования	Открытая											
День (D)/неделя (W) визита	W104	W108	W112	W116	W120	W124	W128	W132	W136	W140	W144	W148/WD ^a
День исследования (окно)	729±1w	757±1w	785±1w	813±1w	841±1w	869±1w	897±1w	925±1w	953±1w	981±1w	1009±1w	1037±1w
Осуществление исследуемого вмешательства												
Введение компонента РНКi	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Выдача NA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X) ^c
Прием NA ⁶	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)
Учет NA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)
Оценки безопасности												
Симптом-ориентированное физикальное обследование ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ультразвуковое обследование печени ^f						X						X
Жизненно важные показатели ^e	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ЭКГ в 12 отведениях в трех повторностях ^g			X			X			X			X
Реакции в месте инъекции	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Клинические лабораторные анализы												
Гематология	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Химический анализ крови (включая функцию печени) ^{3,и,к}			X			X			X			X
Свертываемость крови			X			X			X			X
Анализ мочи и химический состав			X			X			X			X

Фаза исследования	Открытая											
День (D)/неделя (W) визита	W104	W108	W112	W116	W120	W124	W128	W132	W136	W140	W144	W148/WD ^a
День исследования (окно)	729±1w	757±1w	785±1w	813±1w	841±1w	869±1w	897±1w	925±1w	953±1w	981±1w	1009±1w	1037±1w
мочи [†]												
Тест на беременность в моче (для женщин с детородным потенциалом)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Оценки эффективности												
Фибросканирование												X ¹
Вирусология HBV и HDV												
Взятие образцов крови для анализа ДНК HBV и РНК HDV	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Взятие образцов крови для анализа РНК HBV ^u			X			X			X			X
Взятие образцов для секвенирования генома вируса ^o			X			X			X			X
Серология HBV												
Взятие образцов крови для оценки:												
Анти-HBs и анти-HBe						X						X
HBsAg HBeAg (качественной)						X						X
HBsAg (количественной)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HBeAg ⁿ (количественной)			X			X			X			X
HBcAg ^m			X			X			X			X
Исследовательская серология ^p			X			X			X			X
Фармакокинетика												
Взятие образцов крови для сокращенного ФК-анализа компонента РНКi и необязательно NA ^c												
Взятие образцов крови для расширенного ФК-анализа компонента РНКi и необязательно NA (ФК-подгруппа) ^y												
Исследовательские биомаркеры												
Экспрессия гена РНК в цельной крови												X
Профиль единичных клеток в цельной крови												X
Белки сыворотки хозяина (например, цитокины)												X
Антитела к лекарственному средству (к						X						X

Фаза исследования	Открытая											
День (D)/неделя (W) визита	W104	W108	W112	W116	W120	W124	W128	W132	W136	W140	W144	W148/WD ^a
День исследования (окно)	729±1w	757±1w	785±1w	813±1w	841±1w	869±1w	897±1w	925±1w	953±1w	981±1w	1009±1w	1037±1w
компоненту РНКi)												
Иммунный мониторинг												
Иммунные клетки (PBMC) только в выбранных местах ^x												X
Фармакогеномика (ДНК)												
Эпигенетика												X
Оценки PROⁿ												
HBQOL			X			X			X			X
SF-36v2			X			X			X			X
EQ-5D-5L			X			X			X			X
Текущий обзор участников												
Сопутствующая терапия	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Нежелательные явления	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Общие примечания: PRO-оценки предпочтительно осуществляют до проведения любых анализов, процедур или других консультаций при рассматриваемом визите для предотвращения влияния на восприятие участника.

AFP: альфа-фетопrotein; ALP: щелочная фосфатаза; ALT: аланинаминотрансфераза;

- 5 AST: аспартатаминотрансфераза; CKD-EPI: Сообщество по сотрудничеству в области эпидемиологии хронической болезни почек; CRF: форма отчета по делу; КТ: компьютерная томография; D/d: день/дни; DBP: диастолическое кровяное давление; ДНК: дезоксирибонуклеиновая кислота; ЭКГ: электрокардиограмма; eGFR: расчетная скорость клубочковой фильтрации; FSH: фолликулостимулирующий гормон; HBc: коровый белок вируса гепатита В; HBe(Ag): гепатит Be (антиген); HBcrAg: антиген, связанный с ядром вируса гепатита В; HBQOL: качество жизни при гепатите В; HBs(Ag): поверхностный антиген вируса гепатита В (антиген); HBV: вирус гепатита В; HCC гепатоцеллюлярная карцинома; HDV: вирус гепатита D; ВИЧ-1 (-2): вирус иммунодефицита человека типа 1 (типа 2); ICF: форма информированного согласия; IgG: иммуноглобулин G; IgM: иммуноглобулин M; IWRS:
- 10 интерактивная система web-ответов; MPT: магнитно-резонансная томография; NA: нуклеоз(т)идный аналог; PBMC: мононуклеарные клетки периферической крови; PGIC: общее восприятие пациентом изменений; ФК: фармакокинетика; PRO: результат, сообщаемый пациентом; РНК: рибонуклеиновая кислота; SBP: систолическое кровяное давление; ULN: верхний предел нормы; W: неделя.; WD: прекращение участия.
- 15
- 20

а. Участники, которые досрочно прекращают лечение компонентом РНКi, осуществляют досрочный WD-визит и их включают в фазу последующего наблюдения, если они не отзывают свое согласие/одобрение. Участникам, которые отзывают свое согласие/одобрение, предлагают необязательный последующий визит для оценки безопасности.

б. В перерывах между визитами в процессе исследования участники принимают НА дома и берут свои НА с собой при каждом визите в процессе исследования.

в. НА продолжают выдавать на 148-й неделе и после нее для участников без цирроза по усмотрению исследователя и для участников с циррозом.

5 г. УЗИ печени проводят каждые 24 недели с 1-го дня для скрининга НСС у всех участников.

д. Симптом-ориентированное физикальное обследование, включая определение веса тела.

е. Жизненно важные показатели включают SBP, DBP, частоту пульса и температуру тела в положении лежа на спине.

10 ж. Все ЭКГ считывают централизованно. В день 1 проводят оценку ЭКГ перед введением дозы в месте исследования для определения приемлемости включения в исследование.

з. Биохимические пробы отбирают после голодания в течение по меньшей мере 10 ч для измерения фосфата, кальция, креатинина и липидов.

и. Оценивают клиренс креатинина (eGFR, рассчитанная с помощью формулы CKD-EPI).

15 к. При вмешательстве – выявление внезапного повышения уровня ALT / AST (т.е. ALT и/или $AST \geq 3 \times ULN$ и $\geq 3 \times$ надир [т.е. наименьшее значение во время участия в исследовании]) приводит к необходимости оценки сопутствующих факторов (потребление алкоголя, изменение сопутствующего лечения и сопутствующие заболевания). Участники также должны осуществлять еженедельные визиты до тех пор, пока уровни ALT и/или AST не вернутся к 50% от максимального значения и, если это имеет место, не улучшатся симптомы, связанные с печенью. Как минимум, во время этих еженедельных визитов в центральной лаборатории оценивают следующие показатели химического состава крови: ALT, AST, ALP, билирубин (общий и прямой), альбумин, свертывание и ДНК HBV.

20 л. Анализ мочи на химический состав (количественное измерение): креатинин, натрий, фосфат, глюкоза, белок и альбумин. Анализ мочи с помощью шупа: удельный вес, pH, глюкоза, белок, кровь, кетоны, билирубин, уробилиноген, нитрит, лейкоцитарная эстераза и микроскопический анализ в случае необходимости. В случае положительного результата анализа с помощью шупа образец мочи откладывают для дополнительного исследования положительного параметра в центральной лаборатории (например, количественное
30 определение, если это возможно).

м. Применимо только к участникам, которые включены в исследование в месте, оборудованном устройством Fibroscan.

н. Образцы HBcAg и РНК HBV можно собирать в виде партий, и по усмотрению спонсора можно тестировать только отобранные образцы. Образцы можно использовать для
35 оценки других серологических/вирусологических маркеров HBV и HDV.

о. Образцы можно секвенировать по запросу вирусолога спонсора.

п. Количественную оценку HBeAg проводят только у участников, у которых при скрининге получен положительный результат на HBeAg на основе качественного анализа HBeAg.

5 р. Исследовательские серологические образцы можно анализировать по усмотрению спонсора. Образцы можно использовать для оценки вирусологических или серологических маркеров HBV.

с. У всех участников берут образцы для сокращенного ФК-анализа. Для всех образцов записывают время предыдущих 2-х приемов НА и время отбора образцов для оценки ФК.

10 т. Отбирают один образец в любое время в период от 2 до 8 ч после введения компонента РНКi с определением временного интервала между последним введением и взятием крови. Проверяют самочувствие участника перед покиданием им места исследования.

15 у. У всех участников, которые дали согласие на участие в подгруппе для расширенного ФК-анализа (необязательной), осуществляют отбор образцов для расширенного ФК-анализа на 52-й неделе. При необходимости (например, по оперативным соображениям) этот визит может быть запланирован на 50, 60 или 64 неделю. Исследуемое вмешательство проводят на месте, и время дозирования записывают. Образцы для оценки фармакокинетики отбирают перед дозированием и через 15 мин, 30 мин, 1, 2, 3, 4, 6, 8,* 10* и через 24 ч после введения дозы (* не обязательно получение образцов через 8 и 10 ч после введения дозы). Прилагают все усилия для получения образцов для ФК-анализа в точное номинальное время относительно дозирования. Однако образцы, полученные в пределах 20% от номинального времени с момента дозирования (например, в течение 12 мин относительно 60-минутного временного интервала), не регистрируют как отклонение от протокола, если точное время отбора образца указано в исходном документе и CRF.

25 ф. Не требуется получение образца для сокращенного ФК-анализа, если участник является частью подгруппы для расширенного ФК-анализа и имеет образец для расширенного ФК-анализа при этом же визите.

х. Образцы PBMC отбирают только в выбранных местах. Дополнительные образцы PBMC можно получать в случае резкого повышения ALT после обсуждения со спонсором, для чего может потребоваться незапланированный визит.

30 ц. PRO-оценки выполняются участниками в местах, в которых доступны соответствующие переводы.

Таблица 7: График мероприятий – Фаза последующего наблюдения. После завершения фазы исследуемого вмешательства (или преждевременного прекращения), все участники вступают в 48-недельную фазу последующего наблюдения (если только они не отзовут свое согласие)

[illegible]

Фаза исследования	Фаза последующего наблюдения ^{а,б}											
Неделя (W) периода последующего наблюдения (FU)	FU W2	FU W4	FU W6	FU W8	FU W12	FU W16	FU W20	FU W24	FU W30	FU W36	FU W42	FU W48 EOS
День исследования в FU (окно)												
Экспрессия гена РНК в цельной крови		X						X				X
Профиль единичных клеток в цельной крови		X		X	X	X		X		X		X
Белки сыворотки хозяина (например, цитокины)		X		X	X	X		X		X		X
Антитела к лекарственному средству (к компоненту РНКi)								X				X
Иммунный мониторинг												
Иммунные клетки (PBMC) только в выбранных местах ^у					X			X				X
PRO-оценки^ф												
HBQOL					X			X		X		X
SF-36v2					X			X		X		X
EQ-5D-5L					X			X		X		X
Текущий обзор участников												
Сопутствующая терапия	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Нежелательные явления	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Общие примечания: PRO-оценки предпочтительно осуществляют до проведения любых анализов, процедур или других консультаций при рассматриваемом визите для предотвращения влияния на восприятие участника.

- 5 ALP: щелочная фосфатаза; ALT: аланинаминотрансфераза; AST: аспартатаминотрансфераза; CKD-EPI: Сообщество по сотрудничеству в области эпидемиологии хронической болезни почек; D/d: день/дни; DBP: диастолическое кровяное давление; ДНК: дезоксирибонуклеиновая кислота; ЭКГ: электрокардиограмма; eGFR: расчетная скорость клубочковой фильтрации; EOS: конец исследования; Ext FU: удлиненный период
- 10 последующего наблюдения; FU: период последующего наблюдения; HBcAg: антиген, связанный с ядром вируса гепатита В; HBe(Ag): гепатит В е (антиген); HBQOL: качество жизни при гепатите В; HBs(Ag): поверхностный антиген вируса гепатита В (антиген); HBV: вирус гепатита В; HDV: вирус гепатита D; NA: нуклеоз(т)идный аналог; PBMC: мононуклеарные клетки периферической крови; PGIC: общее восприятие пациентом изменений; PRO: результат,
- 15 сообщаемый пациентом; РНК: рибонуклеиновая кислота; SBP: систолическое кровяное давление; ULN: верхний предел нормы; W: неделя.

- а. Все визиты в период последующего наблюдения планируют относительно последней дозы компонента РНКi. Незапланированный визит можно проводить по усмотрению
- 20 исследователя, в случае повышения уровня ДНК HBV, ALT, других признаков ухудшения заболевания печени или по любой другой причине в период последующего наблюдения.

б. Участникам, которые отзывают свое согласие/одобрение, предлагают необязательный последующий визит для оценки безопасности.

в. В период последующего наблюдения ни один компонент РНКi не вводят и не выдают. Введение/выдача НА применимы только для участников, которые продолжают лечение НА по усмотрению исследователя, и участников с циррозом.

г. Для участников, которые принимают НА в период последующего наблюдения.

5 д. Симптом-ориентированное физикальное обследование, включая определение веса тела.

е. УЗИ печени проводят каждые 24 недели с начала FU для скрининга НСС у всех участников.

ж. Жизненно важные показатели включают SBP, DBP, частоту пульса и температуру тела в положении лежа на спине.

10 з. Все ЭКГ считывают централизованно.

и. Биохимические пробы следует отбирать после голодания в течение по меньшей мере 10 ч для измерения фосфата, кальция, креатинина и липидов.

к. Следует оценивать клиренс креатинина (eGFR, рассчитанная с помощью формулы CKD-EPI).

15 л. Выявление увеличения уровней ALT/AST (т.е. ALT и/или $AST \geq 3 \times ULN$ и $\geq 3 \times$ надир [т.е. наименьшее значение во время участия в исследовании]) приводит к необходимости оценки сопутствующих факторов (потребление алкоголя, изменение сопутствующего лечения и сопутствующие заболевания). Участники также должны осуществлять еженедельные визиты до тех пор, пока уровни ALT и/или AST не вернутся к 50% от максимального значения и, если это
20 имеет место, не улучшатся симптомы, связанные с печенью. Как минимум, во время этих еженедельных визитов в центральной лаборатории оценивают следующие показатели химического состава крови: ALT, AST, ALP, билирубин (общий и прямой), альбумин, свертывание и ДНК HBV.

м. Тестируют только функцию печени.

25 н. Анализ мочи на химический состав (количественное измерение): креатинин, натрий, фосфат, глюкоза, белок и альбумин. Анализ мочи с помощью шупа: удельный вес, pH, глюкоза, белок, кровь, кетоны, билирубин, уробилиноген, нитрит, лейкоцитарная эстераза и микроскопический анализ в случае необходимости. В случае положительного результата анализа с помощью шупа образец мочи откладывают для дополнительного исследования
30 положительного параметра в центральной лаборатории (например, количественное определение, если это возможно).

о. Анализы мочи на беременность в домашних условиях осуществляют у участниц с 24-й недели периода последующего наблюдения и далее. Результаты сообщаются при следующем визите.

35 п. Применимо только к участникам, которые включены в исследование в месте, оборудованном устройством Fibroscan.

р. Образцы HBsAg и РНК HBV можно собирать в виде партий, и по усмотрению спонсора можно тестировать только отобранные образцы. Образцы можно использовать для оценки других серологических/вирусологических маркеров HBV и HDV.

с. Образцы можно секвенировать по запросу вирусолога спонсора.

5 т. Исследовательские серологические образцы можно анализировать по усмотрению спонсора. Образцы можно использовать для оценки вирусологических или серологических маркеров HBV.

у. Образцы РВМС можно отбирать только в выбранных местах. Дополнительные образцы РВМС можно получать в случае резкого повышения ALT после обсуждения со спонсором, для
10 чего может потребоваться незапланированный визит.

ф. PRO-оценки выполняются участниками на сайтах, на которых доступны соответствующие переводы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения для
лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита D (HDV), у субъекта, который
5 нуждается в этом, предпочтительно у человека, который нуждается в этом, где
фармацевтическая композиция содержит в эффективном количестве компонент
РНКi, где компонент РНКi содержит:

(I) первый РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая
содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из
10 следующих последовательностей: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3,
SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:7, и смысловую цепь,
которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой
из следующих последовательностей: SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID
NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:15; и

15 (II) второй РНКi-агент, содержащий: антисмысловую цепь, которая
содержит нуклеотидную последовательность, представленную в любой из
следующих последовательностей: SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:9, и смысловую
цепь, которая содержит нуклеотидную последовательность, представленную в
любой из следующих последовательностей: SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ
20 ID NO:18 и SEQ ID NO:19,
где компонент РНКi вводят субъекту путем внутривенной или подкожной
инъекции.

2. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по п. 1,
25 где компонент РНКi вводят субъекту один раз в месяц, один раз каждые два
месяца или один раз каждые три месяца, более конкретно один раз в месяц.

3. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по п. 1
или п. 2, где компонент РНКi вводят в дозе 40-200 мг, более конкретно 100 мг,
30 150 мг или 200 мг, более конкретно 100 мг.

4. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по
одному из п.п. 1-3, где лечение включает дополнительно введение в

эффективном количестве агента, отличного от компонента РНКi, где агент представляет собой анти-HBV агент, более конкретно нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или интерферон (IFN), более конкретно введение в эффективном количестве анти-HBV агента, где анти-HBV агент представляет собой нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или интерферон (IFN), более конкретно введение в эффективном количестве нуклеозидного аналога или нуклеотидного аналога.

5. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по п. 4, где нуклеоз(т)идный аналог (NUC) или интерферон (IFN) не вводят до компонента РНКi.

6. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по п. 4 или 5, где компонент РНКi вводят до или одновременно с нуклеоз(т)идным аналогом (NUC) или интерфероном (IFN).

7. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из п.п. 1-6, где лечение включает дополнительно введение в эффективном количестве агента, отличного от компонента РНКi, где агент представляет собой анти-HDV агент, более конкретно введение в эффективном количестве анти-HDV агента, более конкретно введение в эффективном количестве ингибитора проникновения HDV и/или в эффективном количестве ингибитора фарнезилтрансферазы.

8. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из п.п. 1-7, где субъект дополнительно имеет цирроз, более конкретно компенсированный цирроз.

9. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из п.п. 1-7, где субъект представляет собой пациента без цирроза.

10. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из п.п. 1-9, где субъекту вводят в эффективном количестве компонент РНКi по меньшей мере до тех пор, пока субъект не будет удовлетворять по

меньшей мере одному, по меньшей мере двум, по меньшей мере трем, по меньшей мере четырем или пяти следующим показателям:

I. снижение уровня сывороточной РНК HDV по меньшей мере на 2 log или до не поддающегося обнаружению уровня сывороточной РНК HDV;

5 II. концентрация сывороточной ALT составляет 40 ед./л или ниже, если субъект представляет собой мужчину, или 30 ед./л или ниже, если субъект представляет собой женщину, или относительное снижение (от основного уровня) концентрации сывороточной ALT по меньшей мере на 40%, более конкретно по меньшей мере на 50%;

10 III. HBeAg-негативная сыворотка;

IV. уровень сывороточного HBsAg составляет 100 МЕ/мл или ниже, более конкретно 10 МЕ/мл или ниже, более конкретно, имеет место сероклиренс HBsAg; и

V. сероконверсия HBs.

15

11. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по п. 10, где уровень сывороточной РНК HDV не поддается обнаружению.

20

12. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по п. 10, где уровень сывороточного HBsAg составляет 100 МЕ/мл или ниже, более конкретно 10 МЕ/мл или ниже.

25

13. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из п.п. 10-12, где по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или по меньшей мере пять показателей, указанных в I, II, III, IV и V, все еще выполняются через шесть (6) месяцев после окончания лечения.

30

14. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из п.п. 1-13, где компонент РНКi в эффективном количестве вводят субъекту в течение 1 года или по меньшей мере 1 года, по меньшей мере 2 лет, по меньшей мере 3 лет, по меньшей мере 4 лет, по меньшей мере 5 лет, по

меньшей мере 6 лет, по меньшей мере 7 лет, по меньшей мере 8 лет, по меньшей мере 9 лет или по меньшей мере 10 лет.

5 15. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из п.п. 10-14, где введение в эффективном количестве компонента РНКi прекращают после достижения уровня сывороточного HBsAg 100 МЕ/мл или ниже, более конкретно 10 МЕ/мл или ниже, более конкретно после достижения сероклиренса HBsAg.

10 16. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из п.п. 10-15, где введение в эффективном количестве компонента РНКi прекращают после обнаружения сероконверсии HBs у субъекта.

15 17. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из п.п. 4-16, где введение нуклеоз(т)идного аналога (NUC) или интерферона продолжают после прекращения введения в эффективном количестве компонента РНКi.

20 18. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из п.п. 1-17, где введение, где фармацевтическая композиция содержит дополнительно фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент или комбинацию любых вышеуказанных ингредиентов.

25 19. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по одному из п.п. 1-18, где компонент РНКi находится в шприце, например, стеклянном шприце, и где шприц необязательно можно применять для самостоятельного введения пациентом компонента РНКi или для введения компонента РНКi пациенту неподготовленным персоналом.

30 20. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по п. 19, где шприц можно применять для самостоятельно введения пациентом компонента РНКi, и где шприц помещен в эргономичный корпус или рукоятку

для стабилизации шприца для самостоятельного введения пациентом, или находится в автоинъекторе.