

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 35029 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 38/13; A61P 31/14**

(43) Date de publication :  
**03.04.2014**

---

(21) N° Dépôt :  
**36310**

(22) Date de Dépôt :  
**08.10.2013**

(30) Données de Priorité :  
**13.04.2011 US 61/474,946**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2012/056577 11.04.2012**

(71) Demandeur(s) :  
• **NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)**  
• **DEBIOPHARM INTERNATIONAL SA, Forum "après-demain" Chemin Messidor 5-7  
Case postale 5911 CP 5911 CH-1002 Lausanne CH-1002 Lausanne (CH)**

(72) Inventeur(s) :  
**AVILA, Claudio ; CRABBÉ, Rafael**

(74) Mandataire :  
**SABA & CO**

---

(54) Titre : **TRAITEMENT DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C AVEC  
L'ALISPORIVIR**

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation d'inhibiteurs de cyclophiline dans le traitement d'une infection par le virus de l'hépatite C.

الوصف المختصر

يتعلق الاختراع باستخدام مشتقات سيكلوفيلين في علاج عدوى التهاب الكبد الفيروسي C.

- يتعلق الإفصاح الحالي بسيكلوسبورينات حلقيه غير مثبتة للمناعة و التي ترتبط بالسيكلوفيلين و التي تكون من مثبطات السيكلوفيلينات و بشكل خاص باستخدامها الصيدلي لعلاج عدوى التهاب الكبد الفيروسي C.
- 5 تشمل السيكلوسبورينات طائفة مميزة بنائيا من أونديكان ببنتيدات الممثلة على الـ N الحلقية و التي تمتلك عامة خصائص دوائية و بشكل خاص نشاط مثبط للمناعة و مضاد للالتهابات. السيكلوسبورينات الأولى التي فصلت كانت موجودة طبيعيا كنواتج ايض للسيكلوسبورين أو سيكلوسبورين معروفة ايضا بالسيكلوسبورين A (CsA).
- وقد تم التعرف على السيكلوسبورينات التي ترتبط بشدة بالسيكلوفيلينات الغير مثبتة للمناعة . تفصح
- 10 كمرجع بأكملها) عن سيكلوسبورينات مثبتة للمناعة و التي ترتبط بالسيكلوفيلينات و التي وجد أنها مثبتة لتأثير فيروس التهاب الكبد C (HCV). و تصف WO 2006/038088 التي تدرج هنا بأكملها كمرجع طرق و تركيبات لأستخدام أليسبوريفير في علاج HCV. وإن أليسبوريفير (DEB025 أو Debio-025) هو سيكلوفيلين (Cyp) مثبط و يعمل بميكانيكية مضادة لـ HCV عن طريق تثبيط بروتينات العائل و بشكل خاص سيكلوفيلين A و التي تتضمن بشكل مباشر في تضاعف HCV.
- 15 فيروس التهاب الكبد C (HCV) هو فيروس RNA (+) منفرد الخيط مغلف ينتمي للجنس المنفصل Hepacivirus من العائلة Flaviviridae. يسبب HCV امراض كبد حادة و مزمنة تتضمن التهاب الكبد المزمن و تليف الكبد و الاورام السرطانية لخلايا الكبد. و عالميا يعدى أكثر من 170 مليون شخص بشكل مزمن بـ HCV و بذلك يزيدخطر تطور أمراض الكبد الخطيرة المهددة للحياة.
- 20 العناية القياسية بمرضى HCV تتكون من اتحاد من الانترفيرون و الريبافيرين. فترة العلاج و جرعة الـ ريبافيرين تعتمد على النوع الجيني الذي يتم علاجه. استجابة الفيروس الممتدة (SVR) في مرضى HCV النوع الجيني 2 و 3 بعد العلاج بالعناية القياسية 80-90% منهم 40-50% من المرضى بمرض من نوع I. لكن الاعراض الجانبية للعلاج بالعناية القياسية يتضمن الم العضلات و الم المفاصل و الصداع و الاكتئاب الشديد و نقص كريات الدم البيضاء و انيميا تحلل الدم.
- 25 و كنتيجة لذلك هناك عدد كبير من المرضى المصابين بعدوى HCV المزمنة الذين فشل معهم العلاج السابق أو من هم في حاجة كبيرة لطرق أخرى من العلاج تسمح لهم بتحقيق SVR و تشفيهم من التطور لأمراض الكبد المزمنة الأخرى. العدوى المستمرة بـ HCV و التي تم التعرف عليها كعامل مسبب رئيسي لألتهاب الكبد غير A و غير B يعتبر مرتبط بشدة بأمراض الكبد مثل التهاب الكبد المزمن و تليف الكبد و اورام السرطان للخلايا الكبدية. و تطور امراض الكبد تلك مشكلة رئيسية للصحة العامة.
- 30 على الرغم من الاشارات الموجبة في الفن لأستخدام CSA و السيكلوسبورينات الغير مثبتة للمناعة في علاج HCV فإنه هناك طائفة كاملة من مرضى HCV تبقى غير مستجيبة للعلاج القياسي. و يمثل المرضى الغير مستجيبين للعلاج تحدي طبي مهم. و لهؤلاء المرضى لا يوجد مضاد للفيروسات متاح و تتطور نسبة كبيرة منهم لمرض تليفي متطور و مرض كبدي في مراحله النهائية و احيانا تتضمن مضاعفاته اورام سرطانية في الخلايا الكبدية مما يتطلب زراعة كبد. و من ثم على الرغم من العلاجات الحالية يبقى هناك حاجة كبيرة
- 35 لطرق و تركيبات لعلاج HCV.

و الفشل في هذا قد يكون من عواقبه الانتكاس. و يعرف الانتكاس كإعادة ظهور RNA لـ HCV من خلال متابعة ما بعد العلاج في نهاية العلاج. و الانتكاس هو مشكلة اكلينيكية كبيرة و خاصة للنوع الجيني 1 من التهاب الكبد المزمن C. و من ثم فهناك حاجة لتوفير طرق علاجية تحسن الفاعلية لكلا من المرضى المنتكسين و غير المستجيبين للعلاج.

5 و قد حددنا بشكل مفاجيء أن مثبطات السيكلوفيلين و بخاصة أليسبوريفير يمكن أن توفر بدائل فعالة للعناية القياسية لعلاج HCV. و بشكل خاص فقد وجدنا أنه يمكن ان يتحقق علاج عدوى التهاب الكبد الفيروسي C من النوع الجيني 1 لدى المرضى المنتكسين أو الذين لا يستجيبون للعلاج يمكن الحصول عليه باستخدام أليسبوريفير.

10 ووفقا لذلك، فإن الإفصاح الحالي يوفر علاجات جديدة مضادة لـ HCV باستخدام أليسبوريفير في طرق معينة لعلاج عدوى إتهاب الكبد فيروس C في مريض معدي بحيث تشتمل على تناول أليسبوريفير بجرعة في الطور المبدئي بكمية حوالي 600 مجم مرتين يوميا متبوعة بتناول أليسبوريفير خلال الطور الثاني بكمية من حوالي 600 إلى حوالي 1000 مجم مرة يوميا لكل يوم.

يوفر الإفصاح أيضا أليسبوريفير للاستخدام في علاج أو الوقاية من عدوى لآتهاب الكبد فيروس C النوع الجيني 1 أو اضطراب مستحث بـ HCV في مريض منتكس أو مريض غير مستجيب.

15

## موجز الإفصاح

و بشكل إضافي يوصف التالي:

- 1.1 طريقة للوقاية من أو علاج عدوى لانتهااب الكبد فيروس C أو اضطراب مستحث بـ HCV في مريض ، و يفضل مريض لم يتعرض للعلاج ، بحيث يشتمل على تناول المريض المذكور على أليسبوريفير بجرعة في الطور المبدئي بكمية حوالي 600 مجم مرتين يوميا متنوعة بتناول أليسبوريفير خلال الطور الثاني بكمية من حوالي 600 إلى حوالي 1000 مجم مرة يوميا لكل يوم.
- 1.2 طريقة لتثبيط تضاعف HCV في مريض غير مستجيب بحيث تشتمل على تناول أليسبوريفير بجرعة في الطور المبدئي بكمية حوالي 600 مجم مرتين يوميا متنوعة بتناول أليسبوريفير خلال الطور الثاني بكمية على الأقل 600 مجم إلى حوالي 800 مجم..
- 1.3 طريقة لمنع أو تأخير عودة عدوى HCV أو اضطراب يستحثه HCV في مريض منتهكس أو غير مستجيب بحيث تشتمل على تناول المريض المذكور أليسبوريفير بكمية 400 مجم مرتين يوميا .
- 1.4 أي طريقة كما عرفت بالأعلى حيث فيها عدوى HCV تكون عدوى التهاب كبد فيروسي من النوع الجيني 1.
- 2 . استخدام أليسبوريفير في تحضير تركيبة صيدلية للاستخدام في أي طريقة كما عرفت بالأعلى.
3. استخدام أليسبوريفير في تحضير دواء للاستخدام في أي طريقة كما عرفت بالأعلى.
4. تركيبة صيدلية للاستخدام في أي طريقة كما عرفت بالأعلى بحيث تشتمل على أليسبوريفير سويا مع واحد أو أكثر من المخففات أو الحوامل المقبولة منها.
5. نظام علاجي يشتمل على تناول أليسبوريفير بجرعة في الطور المبدئي بكمية حوالي 600 مجم مرتين يوميا متنوعة بتناول أليسبوريفير خلال الطور الثاني بكمية من حوالي 600 إلى حوالي 800 مجم مرة يوميا مع ريبافيرين او مع من خلال العناية القياسية خلال الطور الأول و الثاني.
6. عبوة تشتمل على تركيبة صيدلية تشتمل أليسبوريفير على كما عرف بالأعلى بالإتحاد مع تعليمات لتناول التركيبة المذكورة بجرعة في الطور المبدئي بكمية حوالي 600 مجم مرتين يوميا متنوعة بتناول أليسبوريفير خلال الطور الثاني بكمية من حوالي 600 إلى حوالي 800 مجم مرة يوميا .
7. طاقم لعلاج عدوى الالتهاب الكبدي المزمن لفيروس C.
- و يتضمن هنا أيضا أن طرق تقليل RNA لـ HCV في مريض منتهكس او غير مستجيب بحيث تشتمل على تناول المريض : أليسبوريفير و التي فيها يتم تناول أليسبوريفير خلال الطور المبدئي بكمية حوالي 600 مجم مرتين يوميا متنوعة بتناول أليسبوريفير خلال الطور الثاني بكمية حوالي 600 مجم إلى حوالي 800 مجم مرة يوميا.
- و تتعلق النماذج الإضافية للإفصاح الحالي طريقة لعلاج عدوى التهاب الكبد النوع الجيني 1 في مريض مقاوم لعلاج العناية القياسية لـ HCV بحيث تشتمل على تناول المريض : أليسبوريفير في اتحاد مع الانترفيرون حيث فيها يتم تناول أليسبوريفير خلال الطور المبدئي بكمية حوالي 600 مجم مرتين يوميا متنوعة بتناول أليسبوريفير خلال الطور الثاني بكمية حوالي 600 مجم إلى حوالي 800 مجم مرة يوميا.
- و يتضمن هنا أيضا تركيبة صيدلية تشتمل على صياغة أولى مقبولة صيدليا تشتمل على أليسبوريفير و صياغة ثانية مقبولة صيدليا تشتمل على الانترفيرون و صياغة ثالثة مقبولة صيدليا تشتمل على ريبافيرين، حيث فيها الصياغات الأولى و الثانية و الثالثة معبأة في طاقم لعلاج عدوى التهاب الكبد الفيروسي المزمن C .

الوصف التفصيلي للإفصاح

الشكل 1 . يوضح RNA لـ HCV ( $\log_{10}$  وحدة دولية/مل) بزيارة لكل أذرع العلاج حتى 12 اسبوع من العلاج.

- 5 في النموذج بالأعلى من خلال التخصيصات يكون العلاج المستخدم لعلاج عدوى التهاب الكبد C المستخدم هو علاج العناية القياسية. و يتضمن علاج العناية القياسية المستخدم حاليا تناول الانترفيرون و بشكل خاص الانترفيرون المبجل بالاتحاد مع ريبافيرين.
- في النموذج بالأعلى من خلال التخصيصات يكون الطور الاول من فترة 3، 4، 5، 6، أو 7 أيام. و يفضل أن يكون الطور الاول من فترة على الأقل 3 ايام و يفضل 7 أيام.
- 10 في النموذج بالأعلى من خلال التخصيصات يكون الطور الثاني من فترة 23، 47 أو 71 و يفضل أن يكون الطور الثاني 47 اسبوع.
- في الطلب الحالي المصطلح "منتكس" يقصد به مريض او شخص انتكس عقب العلاج بالعناية القياسية لـ HCV. و خصوصا المرضى المنتكسين من علاج العناية القياسية هم مرضى يصبح لديهم مستويات RNA لـ HCV  $> 10$  وحدة دولية/مل في نهاية العلاج ثم يصبح قابل للتعيين ثانية خلال فترة متابعة ما بعد العلاج عند اي نقطة وقت عقب نهاية العلاج و خصوصا خلال 24 اسبوع في متابعة عقب العلاج بعد أن اصبح RNA لـ HCV غير قابل للتعيين في نهاية العلاج.
- 15 في الطلب الحالي، المصطلح "غير مستجيب" يقصد به ان يعني مريض أو شخص غير مستجيب للعلاج بالعناية القياسية لـ HCV. و بشكل أكثر تحديداً مريض غير مستجيب للعلاج بالعناية القياسية على مدى 12 اسبوع فترة علاج. يتضمن مريض غير مستجيب للعلاج بالعناية القياسية المجموعات التالية من المرضى - غير المستجيبين و المستجيبين الجزئيين.
- 20 عادة المريض "الغير مستجيب" قد يكون معرف مثلا بالشخص الذي يقل فيه HCV-RNA بشكل اقل من 2  $\log_{10}$  وحدة/مل و يلاحظ لمدة 12 اسبوع من العلاج بالعناية القياسية.
- يكون للمريض استجابة "جزئية" او مستجيب جزئي و هو الذي فيه يقل HCV-RNA بأكثر من 2  $\log_{10}$  وحدة/مل و يلاحظ لمدة 12 اسبوع من العلاج بالعناية القياسية و لكن يظل HCV-RNA قابل للتعيين في نهاية العلاج .
- 25 في الإفصاح الحالي قد يكون الانترفيرون مبجل او غير مبجل و قد يتضمن انترفيرونات مثل Intron-A® ، PEG-Intron®، (interferon alfa-2b (Schering Corporation, Kenilworth, NJ)؛ أو ، الانترفيرون معاد الاتحاد peginterferon alfa-2b (Schering Corporation, Kenilworth, NJ)؛ أو Roferon® ، الانترفيرون peginterferon alfa-2a (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ)؛ أو Pegasys® ، Bepirovirin®، (Beringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT)؛ أو Sumiferon®، مخلوط من انترفيرون الفا الطبيعي (Sumitomo, Japan)؛ أو Wellferon®، lymphoblastoid ، Infergen®، consensus alpha interferon (GlaxoSmithKline)؛ أو (InterMune Pharmaceuticals, Inc., Brisbane, CA and Amgen, Inc., Newbury Park,
- 30

(CA)؛ أو Alferon®، خليط من انترفيرون ألفا الطبيعي ( Interferon Sciences, and Purdue ) (Frederick Co., CT)؛ أو Viraferon®؛ أو مخاليط من هذه الانترفيرونات.

الانترفيرون المترافق الذي يمكن ان يستخدم يتضمن مثلاً Albuferon (Human Genome Science) و الذي يترافق مع الألبومين البشري. الانترفيرون المترافق مع البوليمرات الذائبة في الماء أو عديد الكيلين او كسيد أو البوليمرات المتجانسة مثل عديد ايثيلين جليكول (PEG) أو عديد بروبيلين جليكول أو عديد الكحولات عديد أوكسي ايثيلينات أو البوليمرات المشتركة منها و ووحدات بناء البوليمرات منها. و كبديل للبوليمرات المبنية على عديد الكيلين او كسيد و يمكن ان يتم بشكل فعال استخدام المواد التي لا تكون مولدة للمناعة مثل الدكستران و عديد فينيل بيروليدونات و عديد اكريلاميد و الكحولات عديدة الفينيل و البوليمرات المبنية على النشويات و ما شابه. و صفت مترافقات الانترفيرون مع البوليمر في US 4766106 و US 4917888 و EPA 0 236 987 و EPA 0 510 356 و WO 95/13090. و لأن التعديل البوليمري يقلل استجابة التوليد المناعي ، فإن الانترفيرون الغريب يحتاج لأن يكون غير متجانس تماما. و يمكن ان يحضر الانترفيرون المستخدم لتحضير المترافق مع البوليمر من مستخلص ثديي مثل الانسان و القوارض و الانترفيرون البقري أو المنتج من اعادة الاتحاد. و تتضمن الصور الأخرى للانترفيرون انترفيرون بيتا و جاما و تاو و اوميغا مثل ( Interferon beta 1a ) Rebif من شركة Serono، (Viragen ) Omniferon (natural interferon)، أو Omega Interferon من شركة Boehringer Ingelheim. الانترفيرون الفموي مثل interferon alpha من شركة Amarillo Biosciences.

تتضمن الامثلة الأخرى للانترفيرون الذي قد يستخدم الانترفيرون المبجل ألفا مثلاً الانترفيرون المبجل  $\alpha$ -2a أو الانترفيرون المبجل  $\alpha$ -2b أو الانترفيرون المبجل أو منتج الانترفيرون المبجل المنقى  $\alpha$ . وقد وصف الانترفيرون المبجل  $\alpha$ -2a في البراءة الأوروبية 593,868 (وتدرج هنا بأكملها كمرجع) والتمتاع تجارياً تحت الاسم التجاري PEGASYS® (Hoffmann-La Roche). وقد وصف الانترفيرون المبجل  $\alpha$ -2b مثلاً في البراءة الأوروبية 975,369 (وتدرج هنا بأكملها كمرجع) والتمتاع تجارياً تحت العلامة التجارية PEG-INTRON A® (Schering ) (Plough). وقد وصف الانترفيرون المبجل consensus في WO 96/11953 (وتدرج هنا بأكملها كمرجع).

في نموذج مفضل يكون الانترفيرون المستخدم في طرق الإفصاح هو الانترفيرون المبجل. و في نموذج آخر يكون الانترفيرون مختار من مجموعة تتكون من انترفيرون ألفا-2a و انترفيرون ألفا-2b و انترفيرون consensus و منتج الانترفيرون ألفا المنقى أو الانترفيرون المبجل ألفا-2a أو الانترفيرون المبجل ألفا-2b أو الانترفيرون المبجل consensus أو مخاليط من انترفيرونات ألفا الطبيعية و اتحادات منها.

و يفضل الطرق التي تستخدم انترفيرون ألفا ان تستخدم انترفيرون ألفا المبجل-2b و تكون الكمية من انترفيرون ألفا المبجل-2b من 0.5 إلى 2.0 ميكروجم/كجم لكل اسبوع على اساس اسبوعي او ثلاث مرات اسبوعياً او يوم بعد يوم أو على اساس يومي. و كما يستخدم هنا المصطلح "ميكروجم/كيلوجرام" يعني ميكروجرام دواء لكل كيلوجرام من وزن الجسم للثدييات- متضمنة الانسان- التي يتم علاجها.

- و كما يستخدم هنا المصطلح "علاج" أو "يعالج" تشير إلى كلا من العلاج الوقائي أو المنعي بالإضافة إلى العلاج العلاجي أو المعدل للمرض متضمنا علاج المريض في خطر النقاط المرض أو المشكوك في كونه في خطر النقاط المرض بالإضافة إلى المرضى المصابين أو المشخصون بكونهم يعانون من مرض أو حالة طبية و تتضمن تثبيط العودة الاكلينيكية. يمكن ان يتم تناول العلاج لشخص لديه اضطراب طبي أو قد يكتسب اضطراب بشكل مطلق من اجل منع او علاج أو تأخير بداية أو تقليل شدة أو تخفيف واحد أو أكثر من أعراض اضطراب يعاود العودة أو من اجل اطالة نجاة الاشخاص أكثر من المتوقع في غياب هذا العلاج.
- 5 يقصد بـ "نظام علاجي" نمط علاج لمرض مثلا نمط الجرعات المستخدم خلال علاج HCV. قد يتضمن النظام العلاجي استحداث نظام او المحافظة على نظام.
- تشير الجملة "الطور المبدئي" أو "النظام المستحث" أو فترات الاستحداث" إلى نظام علاجي (أو جزء من نظام علاجي) يكون مستخدم للعلاج المبدئي لمرض. الهدف العام لأستحداث النظام هو توفير مستوى عالي من الدواء للمريض خلال الفترة المبدئية من نظام العلاج. قد يوظف نظام الاستحداث (كلية أو جزئيا)، "نظام تحميل" و الذي قد يتضمن تناول جرعة أكبر من الدواء من تلك التي قد يستخدمها الطبيب خلال نظام الإبقاء أو تناول الدواء بتردد أعلى مما يعتمده الطبيب خلال نظام الإبقاء أو كلاهما.
- 10 تشير الجملة "الطور الثاني" أو "النظام الإبقاء" أو فترات الإبقاء" إلى نظام علاجي (أو جزء من نظام علاجي) يكون مستخدم لإبقاء مريض خلال علاج مرض مثلا لإبقاء المريض في نقاهة لفترات اطول (شهور أو سنوات). قد يوظف نظام الإبقاء علاج مستمر (مثلا تناول الدواء عند فترات منتظمة ، مثلا اسبوعيا، شهريا، سنويا الخ) أو علاج متقطع ( مثلا علاج متقطع ، علاج مؤقت، علاج عند عودة المرض أو علاج وفقا للنتائج أو شروط معينة محددة مسبقا [مثلا الألم أو أعراض المرض الخ]).
- 15 المصطلح "حوالي" كما يستخدم هنا مالم يشر السياق إلى غير هذا ، يستخدم ليعني نطاق من + أو - 10%.
- 20 و في نماذج أخرى يكون انترفيرون الفا هو انترفيرون الفا المبجل-2a و تكون الكمية التي يتم تناولها من انترفيرون الفا المبجل-2a من 20 إلى 250 ميكروجم/كجم لكل اسبوع على اساس اسبوعي او ثلاث مرات اسبوعيا او يوم بعد يوم أو على اساس يومي. و يفضل peg-IFNa2a يتم تناوله بكمية 180 ميكروجم مرة اسبوعيا.
- و في نماذج معينة تتضمن أمثلة الانترفيرون المستخدم في الطرق هنا الانترفيرون المختار من مجموعة تتكون من Intron-A®، PEG-Intron®، Roferon®، Pegasys®، Berefor®، Sumiferon®، Wellferon®، Infergen®، Alferon®، Viraferon®، Albuferon® ( Human Genome Science)؛ أو Rebif®، أو Omniferon® ، أو أوميغا و اتحادات منهم.
- 25 و في بعض النماذج قد يتناول المريض ريبافيرين أو مشتق ريبافيرين ( مثلا نظير او عقار اولي من ريبافيرين مثل ريباميدين، تاريافيرين (فيراميدين)، أو ICN 17261، أو الجزيئات المفصح عنها في WO/2008/052722 و التي تدرج هنا بأكملها كمرجع الخ).
- 30 و في بعض النماذج يتم تناول ريبافيرين بجرعات بين 800 إلى حوالي 1200 مجم / يوم، مثلا 800 مجم، 900 مجم، 1000 مجم، 1100 مجم، 1200 مجم / يوم. و في بعض النماذج يتم تناول ريبافيرين بجرعات بناء على وزن المريض و في بعض النماذج يتم تناول ريبافيرين بجرعات بناء على نوع HCV الجيني للمريض.



- و في نماذج اخرى يتم تناول أليسبوريفير مع عوامل اضافية من العناية القياسية لتعزيز الفاعلية المضادة للفيروسات للعلاج العلاجي. و قد يتضمن العلاج القياسي عوامل اضافية لتعزيز الفاعلية المضادة للفيروسات للعلاج العلاجي مثل مثبطات البروتياز المبنية على المادة التحتية لـ بروتياز السيرين لـ HCV NS3-4A أو مثبطات البروتياز الغير مبنية على المادة التحتية NS3 أو فينأثريكينونات أو ثيازوليدينات أو بنزانيلينيدات أو نظائر النيكليوسيدات أو الجزئيات المضادة للحس الموجهة ضد جينوم HCV أو اي مكون خلوي اخر 5
- مطلوب لتضاعف الفيروس أو لقاح أو طريقة مبنية على الأجسام المضادة لعلاج HCV. العوامل المضادة للفيروسات التي تعمل مباشرة تستخدم هنا لتعني عوامل تتداخل مع خطوات معينة في دورة تضاعف الالتهاب الكبدي HCV C. و قد تكون هذه العوامل مثلا مشتقات ريبافيرين أو مثبطات بروتياز أو مثبطات بوليميراز ( مثلا مثبطات نيكليوسيدية أو لا نيكليوسيدية) و مثبطات سيكلوفيلين. و تتضمن امثلة العوامل المضادة للفيروسات: boceprevir أو telaprevir أو ABT-072 أو ABT-450 أو ABT-333 من Abbott أو 10
- ACH1625 من Achillion أو ANA598 من Anadys Pharmaceuticals أو AZD-7295 من AstraZeneca أو BI201335 أو BI207127 من Boehringer Ingelheim Pharma أو BMS650032 أو BMS790052 أو BMS791325 أو BMS824383 من Bristol Myers Squibb أو Clemizole من Eiger BioPharmaceutucials أو Filibuvir من Pfizer أو GS9190 أو 15
- Tegobuvir)) أو GS9256 من Gilead أو IDX375 من Idenix أو INX-189 من Inhibitex أو PSI-7851 أو PSI-938 من Pharmasset أو PSI-7977 أو RG7128 من Pharmasset/Genethec أو PPI-461 من Presidio أو Danoprevir (RG7227) من 20
- InterMune/Genentech أو SCH900518 (Narlaprevir) أو Vaniprevir من Merck أو TMC435 أو Medivir/Tibotec أو VX-222 أو VX-759 أو VX-500 أو VX-916 من Vertex.
- في بعض النماذج يمكن تقديم أليسبوريفير مرة واحدة يوميا (كل يوم)، مرتين يوميا، ثلاث مرات يوميا، يتم توفيره يوميا وعدم توفيره في اليوم التالي، كل ثلاثة أيام، أسبوعياً (مرة في الأسبوع)، يتم توفيره أسبوعياً وعدم توفيره في الأسبوع التالي، مرة كل ثلاثة أسابيع، مرة شهرياً، الخ.
- وفي احد النماذج، يوفر الاختراع الحالي ايضا أليسبوريفير للاستخدام في اتحاد مع العناية القياسية في علاج مريض مصاب بعدوى التهاب الكبد C، و يتم تناول أليسبوريفير بكمية من حوالي 400 لحوالي 600 مجم ( 25
- مثلا حوالي 350 مجم أو حوالي 400 مجم أو 450 مجم أو حوالي 500 مجم أو حوالي 550 مجم أو حوالي 600 مجم أو حوالي 650 مجم ) مرتين يوميا .
- و كما يستخدم هنا فإن "مرتين يوميا" تعني مرتين في فترة 24 ساعة.
- و كما يستخدم هنا فإن "مرة اسبوعياً" تعني مرة في خلال فترة حوالي 7 أيام.
- و من جانب اخر يتم تناول أليسبوريفير حتى 24 او 48 أو 72 أسبوع.
- وفي جانب آخر أيضاً، يتم توفير أليسبوريفير حتى 24 أو 48 أو 72 اسبوع. وكما تستخدم هنا "حتى 24 أو 30
- 48 أو 72 اسبوع" تشير إلى فترة علاج على الترتيب (مرتين يوميا، مرة أسبوعياً، الخ) لمدة حوالي 25 أسبوع، حوالي 48 أسبوع، أو حوال 72 أسبوع. مثلاً قد ينتهي العلاج قبل فترة الـ 24 اسبوع بيوم أو بعدة أيام و لكنه يظل مكافئ في نطاق الاختراع و روح الافصاح الحالي.
- و في احد النماذج ، يوفر الاختراع الحالي ايضا أليسبوريفير للاستخدام في اتحاد مع العناية القياسية في علاج عدوى انتكاس فيروس التهاب الكبد C من النوع الجيني I لمريض غير مستجيب حيث يتم تناول 35

- أليسبوريفير خلال الطور الأول بكمية من حوالي 600 مجم مرتين يوميا ; متبوعة بتناول أليسبوريفير خلال الطور الثاني بكمية من حوالي 600 لحوالي 800 مجم مرة يوميا . و لكن في جانب اخر ايضا , يكون الطور الأول هو فترة من 7 ايام ; يكون الطور الثاني هو فترة من 23 أو 47 أو 71 اسبوع.
- و في احد النماذج, يوفر الاختراع الحالي ايضا أليسبوريفير للاستخدام في اتحاد مع انترفيرون ( مثلا انترفيرون مبيجل الفا a2 أو انترفيرون مبيجل الفا b2) و ريبافيرين في علاج المريض المنتكس أو غير المستجيب المصاب بعدوى فيروس التهاب الكبد C من النوع الجيني 1 حيث يتم تناول أليسبوريفير خلال الطور الأول بكمية من حوالي 600 مجم , مرتين يوميا لمدة 7 ايام ; متبوعة بتناول أليسبوريفير خلال الطور الثاني بكمية من حوالي 600 أو حوالي 800 مجم مرة يوميا حتى 23 أو 47 أو 71 اسبوع.
- و في احد النماذج, يوفر الاختراع الحالي ايضا أليسبوريفير للاستخدام في اتحاد مع انترفيرون و ريبافيرين في علاج المريض المنتكس أو غير المستجيب المصاب بعدوى فيروس التهاب الكبد C من النوع الجيني 1 حيث يتم تناول أليسبوريفير خلال الطور الأول بكمية من حوالي 600 مجم , مرتين يوميا لمدة 7 ايام ; متبوعة بتناول أليسبوريفير خلال الطور الثاني بكمية من 600 مجم مرة يوميا حتى 71 اسبوع و يفضل حتى 23 اسبوع و الاكثر تفضيلا حتى 47 اسبوع .
- و في احد النماذج, يوفر الاختراع الحالي ايضا أليسبوريفير للاستخدام في اتحاد مع انترفيرون و ريبافيرين في علاج المريض المنتكس أو غير المستجيب المصاب بعدوى فيروس التهاب الكبد C من النوع الجيني 1 حيث يتم تناول أليسبوريفير خلال الطور المبدئي بكمية من حوالي 600 مجم , مرتين يوميا لمدة 7 ايام ; متبوعة بتناول أليسبوريفير خلال الطور الثاني بكمية من 800 مجم مرة يوميا حتى 47 اسبوع .
- و في احد النماذج, يوفر الاختراع الحالي ايضا أليسبوريفير للاستخدام في اتحاد بالعناية القياسية , و يفضل with الانترفيرون المبيجل الفا-a2 و ريبافيرين في علاج المريض المنتكس أو غير المستجيب المصاب بعدوى فيروس التهاب الكبد C من النوع الجيني 1, ويتم توفير أليسبوريفير بكمية من حوالي 400 مجم لمدة حوالي 24، 48، أو 72 أسبوع.
- و في احد النماذج, يوفر الاختراع الحالي ايضا أليسبوريفير للاستخدام في اتحاد بالعناية القياسية , و يفضل مع الانترفيرون المبيجل الفا-a2 و ريبافيرين في علاج المريض المنتكس او غير المستجيب بعدوى فيروس التهاب الكبد C من النوع الجيني 1 يتم تناول أليسبوريفير خلال الطور المبدئي بكمية من حوالي 600 مجم , مرتين يوميا ; متبوعة بتناول أليسبوريفير خلال الطور الثاني بكمية من حوالي 600 لحوالي 800 مجم مرة يوميا حتى 23 أو 47 أو 71 أسبوع . و لكن في جانب اخر ايضا فإن الانترفيرون المبيجل الفا a2 يتم تناوله بكمية 180 ميكروجم مرة اسبوعيا.
- و في احد النماذج, يوفر الاختراع الحالي ايضا أليسبوريفير للاستخدام في اتحاد مع الانترفيرون المبيجل الفا-a2 و ريبافيرين في علاج المريض المنتكس أو غير المستجيب المصاب بعدوى فيروس التهاب الكبد C من النوع الجيني 1 حيث يتم تناول أليسبوريفير خلال الطور المبدئي بكمية من حوالي 600 مجم , مرتين يوميا ; متبوعة بتناول أليسبوريفير خلال الطور الثاني بكمية من حوالي 600 لحوالي 800 مجم مرة يوميا حتى 23 أو 47 أو 71 أسبوع . و لكن في جانب اخر ايضا يتم تناول ريبافيرين بكمية بين 1000 مجم إلى 1200 مجم يوميا و الانترفيرون المبيجل الفا-a2 يتم تناوله بكمية 180 ميكروجم مرة اسبوعيا.
- و في أحد الجوانب يوفر الاختراع الحالي ايضا طريقة لعلاج مريض منتكس او غير مستجيب مصاب بعدوى فيروس التهاب الكبد C من النوع الجيني 1 باستخدام أليسبوريفير في اتحاد مع العناية القياسية , و يفضل مع

الانترفيرون و ريبافيرين، و تشتمل الطريقة على تناول أليسيوريفير خلال الطور المبدئي بكمية من حوالي 600 مجم ، مرتين يوميا ؛ متبوعة بتناول أليسيوريفير خلال الطور الثاني بكمية من حوالي 600 لحوالي 800 مجم مرة يوميا حتى 23 أو 47 أو 71 أسبوع . و لكن في جوانب اخرى، يكون الطور الأول هو فترة من على الأقل 3 ايام أو 5 ايام و الاكثر تفضيلا 7 ايام.

5 في أحد الجوانب يوفر الاختراع الحالي ايضا استخدام أليسيوريفير في تصنيع دواء للاستخدام في علاج مريض منتكس او غير مستجيب مصاب بعدوى فيروس التهاب الكبد C من النوع الجيني I حيث فيها يتم تناول أليسيوريفير خلال الطور المبدئي بكمية من حوالي 600 مجم ، مرتين يوميا ؛ متبوعة بتناول أليسيوريفير خلال الطور الثاني بكمية من حوالي 600 لحوالي 800 مجم مرة يوميا حتى 23 أو 47 أو 71 أسبوع . و لكن في جوانب اخرى، يكون الطور الأول هو فترة من على الأقل 3 ايام أو 5 ايام و الاكثر تفضيلا 7 ايام

10 في أحد الجوانب يوفر الاختراع الحالي ايضا استخدام أليسيوريفير في تحضير تركيبة صيدلية للاستخدام في علاج مريض منتكس او غير مستجيب مصاب بعدوى فيروس التهاب الكبد C من النوع الجيني I حيث فيها يتم تناول أليسيوريفير خلال الطور المبدئي بكمية من حوالي 600 مجم ، مرتين يوميا ؛ متبوعة بتناول أليسيوريفير خلال الطور الثاني بكمية من حوالي 600 لحوالي 800 مجم مرة يوميا حتى 23 أو 47 أو 71 أسبوع . و لكن في جوانب اخرى، يكون الطور الأول هو فترة من على الأقل 3 ايام أو 5 ايام و الاكثر تفضيلا 7 ايام.

15 في أحد الجوانب يوفر الاختراع الحالي ايضا اتحاد من أليسيوريفير بالعناية القياسية ، و يفضل مع انترفيرون و ريبافيرين للاستخدام في علاج المريض المنتكس أو غير المستجيب المصاب بعدوى فيروس التهاب الكبد C من النوع الجيني I حيث فيها يتم تناول أليسيوريفير خلال الطور المبدئي بكمية من حوالي 600 مجم ، مرتين يوميا لمدة 7 ايام ؛ متبوعة بتناول أليسيوريفير خلال الطور الثاني بكمية من حوالي 600 لحوالي 800 مجم مرة يوميا حتى 23 أو 47 أو 71 أسبوع .

20 في أحد الجوانب يوفر الاختراع الحالي ايضا نظام علاجي يشتمل على تناول أليسيوريفير خلال الطور المبدئي بكمية من حوالي 600 مجم ، مرتين يوميا لمدة اسبوع واحد ؛ متبوعة بتناول أليسيوريفير خلال الطور الثاني بكمية من حوالي 600 لحوالي 800 مجم مرة يوميا حتى 23 أو 47 أو 71 أسبوع و حيث فيها يتم تناول أليسيوريفير في اتحاد مع انترفيرون و ريبافيرين خلال الطور المبدئي و الطور الثاني.

25 في أحد الجوانب يوفر الاختراع الحالي ايضا تركيبات صيدلية تشتمل على أليسيوريفير للاستخدامات المعروفة بالأعلى. و لكن في جوانب اخرى يتعلق الاختراع الحالي بعبوة تشتمل على تركيبة صيدلية تشتمل على أليسيوريفير للاستخدامات المعروفة بالأعلى في اتحاد مع تعليمات لتناول تلك التركيبة.

30 و في امثلة نموذجية يتم تناول أليسيوريفير بجرعة من حوالي 600 لحوالي 1000 مجم مرتين يوميا لمدة 7 ايام متبوعة بتناول أليسيوريفير بجرعة من حوالي 600 لحوالي 1000 مجم مرة يوميا حتى 23 أو 47 أو 71 أسبوع .

35 و في نماذج ممثلة يتضمن علاج الافصاح الحالي تناول انترفيرون الفا و الذي يكون انترفيرون الفا المبجل -a2 و تكون الكمية التي يتم تناولها من انترفيرون الفا المبجل -a2 من 20 إلى 250 ميكروجم اسبوعيا لكل اسبوع على اساس اسبوعيا او ثلاث مرات اسبوعيا او يوم بعد يوم أو على اساس يومي. الجرعة المعتمدة حاليا هي 180 ميكروجم اسبوعيا. و في نماذج ممثلة اخرى يكون انترفيرون الفا و الذي يكون انترفيرون

الفا المبجل b2 و تكون الكمية التي يتم تناولها من انترفيرون الفا المبجل-b2 من 0.5 إلى 2.0 ميكروجم/كجم اسبوعيا لكل اسبوع على اساس اسبوعي او ثلاث مرات اسبوعيا او يوم بعد يوم أو على اساس يومي. و توصف امثلة هذه العلاجات في براءة الاختراع الأمريكية 7,115,578 التي تدرج هنا كمرجع.

- 5 و من امثلة Peg-IFN $\alpha$ 2a المستخدمة في بروتوكولات العلاج توصف هنا كـ Pegasys®. و PEGASYS® هو صورة مبجلة من IFN $\alpha$ 2a (peg-IFN $\alpha$ 2a) و تستخدم عديد ايثيلين جليكول PEG متفرع 40 kDa لتوفر تركيزات مصل تمتد لأسبوع كامل (168 ساعة). PEGASYS® متاح تجاريا و يقدم في صورة محقن مملوء مسبقا للاستخدام المنفرد يحتوي على 180 ميكروجم /0.5 مل من peg-IFN $\alpha$ 2a للحقن تحت الجلد. تحتوي العبوة القياسية على محقن واحد 180 ميكروجم /0.5 مل.
- 10 في بعض النماذج يكون من المرغوب تعديل جرعة Peg-IFN $\alpha$ 2a. لو كان تعديل الجرعة مطلوباً بسبب الأعراض الجانبية المعتدلة و الشديدة (اكلينيكيًا و/ او معملياً) تقلل الجرعة المبدئية من 180 إلى 135 ميكروجرام و يكون ذلك كافي عامة (تضبط لعلامة التدرج المناظرة في المحقن المملوء مسبقاً). على الرغم من ذلك في بعض الحالات قد يتطلب الامر تقليل الجرعة إلى 90 ميكروجرام. عقب التحسن يؤخذ في الاعتبار إعادة تقدير الجرعة.
- 15 في العلاجات الموصوفة بالأعلى يتم تناول الجرعات الفعالة للعلاجات القياسية في التركيبات بمعنى انه يمكن تناولها سوياً (بمعنى متزامن) و لكن يمكن ان يتم تناولهم ايضاً بشكل منفصل او متتابع. و عامة يتم تناول العلاج الاتحادي سوياً و تفسير ذلك ان التناول المتزامن يستحث ضغط متزامن متعدد على الفيروس. و تعتمد الجرعات المعينة المعطاة على الامتصاص و عدم التنشيط و معدل الاخراج للدواء بالإضافة إلى عوامل اخرى. و يجب ان يلاحظ ان قيم الجرعة ستتووع أيضاً مع شدة الحالة التي يتم تخفيفها.
- 20 المصطلح "تناول مشترك" أو "تناول اتحادي" أو "تناول في اتحاد مع" أو ما شابه تستخدم هنا لتعني ان تتضمن تناول عامل علاجي مختار لمريض منفرد و يقصد بها ان تتضمن نظم العلاج التي لا يتم فيها تناول العامل بالضرورة بنفس طريق التناول او في نفس الوقت.
- 25 التركيبات الثابتة تتضمن ايضاً في نطاق الافصاح الحالي. و ينتج عن تناول التركيبات الصيدلانية للافصاح تأثيرات نافعة مثلاً تأثيرات علاجية تآزرية او اضافية للعلاج الاحادي الذي يستخدم فقط أحد المكونات الفعالة مقارنة بالعلاج الحالي للعناية القياسية. العلاج المستخدم في الطرق الموصوفة هنا قد يتم تناوله بأي طريق تقليدي. يمكن تناول واحد أو أكثر من المكونات فوق معويًا مثلاً في صورة محاليل أو معلقات قابلة للحقن أو في صورة صياغات منحنقة ممتدة المفعول. و يفضل ان يتم تناول أليسبوريفير فمويًا في صورة محاليل او معلقات للشرب أو اقراص أو كبسولات. تشمل التركيبات الصيدلانية للتناول الفموي التي تشمل على أليسبوريفير قد تشمل بشكل اضافي على واحد أو أكثر من العوامل المقبولة صيدلياً. عادة تتركز هذه التركيبات و يجب ان تجمع مع مخفف مناسب مثلاً الماء قبل التناول. التركيبات الصيدلانية للتناول الغير معوي تتضمن ايضاً واحد أو أكثر من السواغات. و تتضمن السواغات الاختيارية العوامل الضابطة للشدة الايونية و الاس الهيدروجيني و عوامل التحكم في الـ pH الاخرى و المواد الحافظة. هذه السواغات قد تضاف للحفاظ على التركيبات و للحفاظ على pH المفضلة (حوالي 6.5-7.5) و الاسموزية (حوالي 300 مللي اوسمول/ لتر).

- تراقب فاعلية النظام العلاجي بالبروتوكولات القياسية. قد يتبع العلاج بتعيين HCV في المصل و قياس مستويات ALT للمصل. مثلا يمكن ان يقيم المريض لوجود HCV RNA في البلازما. HCV RNA (وحدة/مل) يمكن ان تقاس على فترات منتظمة خلال العلاج مثلا في اليوم 1 ( قبل الجرعة و 4 و 8 و 12 ساعة بعد الجرعة) و قبل الجرعة في اليوم 2 و اليوم 3 و اليوم 8 و اليوم 15 و اليوم 29 و في الاسبوع 12 و الاسبوع 24 و الاسبوع 36 و الاسبوع 48 و الاسبوع 72 ( حينما يمكن) و عند المتابعة. بالإضافة إلى ذلك يمكن ان يتم عمل تتابع لنوع HCV في المريض للتعرف عليه و تقييم الطفرات المختارة للمقاومة.
- نقطة نهاية العلاج هي الاستجابة الفيروسيّة ، بمعنى غياب HCV عند نهاية النظام العلاجي بعد بداية العلاج بعدة شهور أو بعد انتهاء العلاج بعدة شهور. يمكن ان يقاس HCV في المصل في مستويات RNA بطرق مثل RT-PCR الكمي أو المخططات الشمالية أو على مستوى البروتين بواسطة فحص الانزيمي المناعي او فحص الاستضاءة الكيميائية المحسنة للمناعة لبروتين الفيروس. و قد تتضمن نقطة النهاية ايضا تعيين مستويات ALT في المصل في النطاق الطبيعي.
- تعطى امثلة النظم العلاجية في الأمثلة. و في أحد أمثلة البروتوكولات يمد الشخص الذي في حاجة للعلاج بأنترفيرون الفا a2 مبيجل بجرعة 180 ميكروجم تحت الجلد مرة أسبوعيا لمدة 48 أسبوع بالاتحاد مع ريبافيرين فمويا بجرعة 1200/1000 مجم يوميا (بناء على الوزن) لمدة 48 أسبوع و 600 مجم أيسبوريفير فمويا مرتين يوميا لمدة 7 ايام. متبوعة بـ 600 إلى 800 مجم أيسبوريفير فمويا يوميا لمدة 47 أسبوع.
- و في مثال اخر لنظام علاجي يمد بـ انترفيرون الفا a2 المبيجل بجرعة 180 ميكروجم تحت الجلد مرة أسبوعيا لمدة 48 اسبوع في اتحاد مع ريبافيرين فمويا بجرعة 1200/1000 مجم يوميا (بناء على الوزن) لمدة 48 أسبوع و 600 مجم أيسبوريفير فمويا لمدة 7 أيام مرتين يوميا متبوعة بـ 800 مجم أيسبوريفير مرة يوميا فمويا لمدة 47 اسبوع.
- بعد فترة 4 اسابيع يتم تناول أيسبوريفير بناء على استجابة المريض و حتى 48 او 72 اسبوع من بداية العلاج بـ 600 مجم أو 800 مجم فمويا و يفضل جرعة مخفضة لكمية اقل من الجرعة اليومية من أيسبوريفير ( مثلا 400 أو 600 مجم) أو يفضل اكثر أن يكون تناول أيسبوريفير متقطع. و يفضل أن يكون العلاج بالانترفيرون المبيجل الفا a2 و ريبافيرين مستمر لمدة 48 أو 72 اسبوع من بدء العلاج. مثلا بين 5 اسابيع و 48 اسبوع أو 72 اسبوع و يتناول المريض 180 ميكروجم من الانترفيرون المبيجل الفا a2 تحت الجلد فمويا مرة أسبوعيا و يتم تناول ريبافيرين بجرعة فموية 1200/1000 مجم يوميا (بناء على الوزن).

توضح الأمثلة التالية نماذج الافصاح الموصوفة هنا من قبل.

الأمثلة

1. المركبات

Peg-IFN $\alpha$ 2a هو انترفيرون مبيجل من انترفيرون الفا a2 و يستخدم PEG ( عديد ايثلين جليكول ) 40 kDa متفرع ليوفر تركيزات مصل لأسبوع كامل (168 ساعة). PEGASYS® متاح تجاريا من Roche.

ريبافيرين هو نظير نيكليوسيد صناعي متاح تجاريا مثلا مثل COPEGUS® من Roche.

2. دراسة اكلينيكية و نتائجها

تلك هي دراسة دولية متعددة المراكز عشوائية ثنائية التعمية محكمة بالبلاسيبو رباعية الاذرع ذات مجموعات متوازية في الطور II تقارن العلاج بثلاث جرعات من DEB025 (600 مجم QD، 800 مجم QD، 400 مجم BID) بالإضافة إلى SOC ( peg-IFN $\alpha$ 2a مرة أسبوعيا زائد RBV BID) مقابل العلاج الثلاثي بالبلاسيبو مقابل DEB025 بالإضافة إلى SOC في المرضى المزمين HCV GT1 الذين كانوا غير مستجيبين للعلاج المسبق بـ SOC او انتكسوا عقب العلاج بـ SOC.

5

تقريبا 344 مريض تم توزيعهم بعشوائية في واحدة من اربع مجموعات علاج الاذرع (أ و ب و ج و د) / (ج1 / ج2) و د) بنسب 1:1:1:1 و تم توزيع المرضى المجموعة ج1 وج2 بنسبة 1:1 في الذراع ج. يتم توزيع المرضى بعشوائية حسب حالة الاستجابة للعلاج المسبق ( غير مستجيب/ منتكس)، BMI<25 <math>\leq 25</math> كجم /م أو <math>\leq 25</math> كجم / م) و IL28B تعدد الشكل ( CC أو CT/TT ) عند المسح.

10

يجب ان يتم الحفاظ على نسبة الغير مستجيبين للمنتكسين عند 50% (172 مريض) في مجتمع الدراسة. تلك هي دراسة دولية متعددة المراكز عشوائية ثنائية التعمية محكمة بالبلاسيبو رباعية الاذرع ذات مجموعات متوازية في الطور II تقارن العلاج بثلاث جرعات من أليسوريفير ( 400 مجم أو 600 مجم أو 800 مجم) + العناية القياسية (SOC) مقابل لعلاج الثلاثي بالبلاسيبو مقابل أليسوريفير بالإضافة إلى SOC في 258 مريض HCV GT1 مزمين الذين كانوا غير مستجيبين للعلاج المسبق بـ SOC او انتكسوا عقب العلاج بـ SOC.

15

يتم توزيع المرضى بعشوائية في اربع اذرع للعلاج كما يوصف بالاسفل بنسبة 1:1:1:1. و يتم التقسيم العشوائي حسب حالة الاستجابة للعلاج المسبق ( غير مستجيب/ منتكس)، BMI<25 <math>\leq 25</math> كجم /م أو <math>\leq 25</math> كجم / م) و IL28B تعدد الشكل ( CC أو CT/TT ) عند المسح. و يجب أن يتم الحفاظ على نسبة الغير مستجيبين للمنتكسين عند 50% (172 مريض) في مجتمع الدراسة.

20

#### العلاج A

أليسوريفير/بلاسيبو 3 كبسولات 200 مجم (600 مجم) من أليسوريفير 2/يوم (BID) فمويا لمدة اسبوع (جرعة تحميل) متبوعة بـ 3 كبسولات 200 مجم (600 مجم) من أليسوريفير مرة يوميا (QD) زائد كبسولة بلاسيبو QD لمدة 47 اسبوع . و فقط في الاسبوع 17 (تحميل الدمية) يتلقى المرضى 3 كبسولات 200 مجم (600 مجم) من أليسوريفير في الصباح و 3 كبسولات بلاسيبو في المساء.  
Peg- IFN $\alpha$ 2a 180 ميكروجم تحت الجلد مرة أسبوعيا لمدة 48 أسبوع  
ريبافيرين 1000 مجم / يوم (>75 كجم) او 1200 مجم / يوم ( $\leq 75$  كجم) فمويا مقسمة على جرعتين لمدة 48 أسبوع

#### العلاج B

أليسوريفير/بلاسيبو 3 كبسولات 200 مجم (600 مجم) من أليسوريفير 2/يوم فمويا لمدة اسبوع واحد (جرعة تحميل) متبوعة بـ 4 كبسولات أليسوريفير (800 مجم QD لمدة 47 اسبوع . و فقط في الاسبوع 17 (تحميل الدمية) يتلقى المرضى 3 كبسولات 200 مجم (600 مجم) من أليسوريفير في الصباح و كبسولة من 200 مجم أليسوريفير زائد 2 كبسولة من بلاسيبو في المساء.

180 ميكروجم تحت الجلد مرة أسبوعيا لمدة 48 أسبوع	Peg-IFN $\alpha$ 2a
1000 مجم / يوم (>75 كجم) او 1200 مجم / يوم ( $\leq$ 75 كجم) فمويا مقسمة على جرعتين لمدة 48 أسبوع	ريبافيرين
(و سيتم التغيير للعلاج الفعال لو لم يتم الوصول cEVR = الذراع C1A )	Treatment C1
3 كبسولات من بلاسيبو BID فمويا لمدة اسبوع واحد (جرعة تحميل) متبوعة ب	بلاسيبو
4 كبسولات بلاسيبو QD لمدة 47 اسبوع. و فقط في الاسبوع 17 (تحميل الدمية) يتلقى المرضى 3 كبسولات من بلاسيبو في الصباح و 3 كبسولات بلاسيبو في المساء	
180 ميكروجم s.c. مرة أسبوعيا لمدة 48 أسبوع	Peg-IFN $\alpha$ 2a
1000 مجم / يوم (>75 كجم) او 1200 مجم / يوم ( $\leq$ 75 كجم) فمويا مقسمة على جرعتين لمدة 48 أسبوع	ريبافيرين
	العلاج C <sub>1A</sub>
3 كبسولات من بلاسيبو BID فمويا لمدة اسبوع واحد (جرعة تحميل) متبوعة ب	بلاسيبو أليسبوريفير
4 كبسولات بلاسيبو QD لمدة 16 اسبوع . و بعد الاسبوع 16 التبديل على:	
3 كبسولات 200 مجم (600 مجم) من أليسبوريفير 2x/ يوم فمويا لمدة اسبوع واحد (جرعة تحميل) متبوعة ب 3 كبسولات 200 مجم (600 مجم) من أليسبوريفير QD زائد كبسولة من بلاسيبو QD لمدة 47 اسبوع	
180 ميكروجم تحت الجلد (s.c.) مرة أسبوعيا لمدة 16 أسبوع زائد 48 اسبوع	Peg-IFN $\alpha$ 2a
1000 مجم / يوم (>75 كجم) او 1200 مجم / يوم ( $\leq$ 75 كجم) فمويا مقسم على جرعتين لمدة 16 اسبوع زائد 48 اسبوع	ريبافيرين
	العلاج D
كبسولة من بلاسيبو QD (في الصباح) فمويا لمدة 48 أسبوع	بلاسيبو أليسبوريفير
2 كبسولة 200 مجم (400 مجم) أليسبوريفير 2x/ يوم فمويا لمدة 48 أسبوع	
180 ميكروجم s.c. مرة أسبوعيا لمدة 48 أسبوع	Peg- IFN $\alpha$ 2a
1000 مجم / يوم (>75 كجم) or 1200 مجم / يوم ( $\leq$ 75 كجم) فمويا مقسم على جرعتين لمدة 48 أسبوع	ريبافيرين
	العلاج C2
(و سيتم التغيير للعلاج الفعال لو لم يتم الوصول cEVR = الذراع C <sub>2A</sub> )	DEB025
3 كبسولات من بلاسيبو فمويا في الصباح و كبسولتين من بلاسيبو في المساء لمدة 48 أسبوع .	بلاسيبو
180 ميكروجم تحت الجلد مرة أسبوعيا لمدة 48 أسبوع	Peg-IFN $\alpha$ 2a
1000 مجم / يوم (>75 كجم) أو 1200 مجم / يوم ( $\leq$ 75 كجم) فمويا مقسم على جرعتين لمدة 48 أسبوع	ريبافيرين
	العلاج C <sub>2A</sub>

بلاسيبو 3 كبسولات من بلاسيبو فمويا كجرعة صباحية و كبسولتين من بلاسيبو كجرعة مساوية لمدة 16 اسبوع . و بعد الاسبوع 16 التبديل إلى:

أليسوريفير 2 كبسولة 200 مجم (400 مجم) أليسوريفير BID فمويا زائد كبسولة بلاسيبو في الصباح لمدة 48 أسبوع

Peg-IFN $\alpha$ 2a 180 ميكروجم تحت الجلد مرة أسبوعياً لمدة 16 اسبوع زائد 48 اسبوع

ريبافيرين 1000 مجم / يوم (>75 كجم) أو 1200 مجم / يوم ( $\leq$ 75 كجم) فمويا مقسم على جرعتين لمدة 16 اسبوع زائد 48 اسبوع

نقطة نهاية الفاعلية الأولية: نسبة من حقق cEVR من المرضى ( استجابة فيروسية كاملة مبكرة) عقب 12 اسبوع من العلاج الثلاثي بـ DEB025 600 مجم QD بالإضافة إلى SOC مقابل العلاج الثلاثي بالبلاسيبو المقابل لـ DEB025 بالإضافة إلى SOC.

5 تم تعيين 461 مريض بعشوائية لأحد اذرع العلاج (أ و ب و ج و د) بنسبة 1:1:1:1. و تم تعيين مرضى ج 1 و ج 2 بعشوائية من مرضى الذراع ج. الذراع أ يناظر العلاج أ بالأعلى (DEB 600 QD)؛ الذراع ب يناظر العلاج ب بالأعلى (DEB 600 QD)؛ الذراع ج يناظر العلاج ج بالأعلى وهو ذراع تحكم بـ peg-IFN $\alpha$ 2a/RBV بلاسيبو (بلاسيبو +PR)؛

10 الذراع د يناظر العلاج د بالأعلى (DEB 400 BID). يتم التوزيع بعشوائية حسب حالة الاستجابة للعلاج المسبق ( غير مستجيب/ منتكس)، BMI ( $>$ 25 كجم /م<sup>2</sup> أو  $\leq$ 25 كجم / م<sup>2</sup>) و IL28B تعدد الشكل (CC أو CT/TT) عند المسح. في مجتمع الدراسة العشوائية كان 57% من المرضى غير مستجيبين و 43% منتكسين.

15 و من ضمن مجموع 461 مريض سجلوا بعشوائية في الدراسة كانت نتائج 337 مريض عشوائي حتى نهاية 12 اسبوع على العلاج.

20 و من ضمن مجموع 337 مريض سجلوا بعشوائية كان 38.9% منتكسين و 55.2 غير مستجيبين . في الاسبوع 4 حققت كل اذرع العلاج بـ DEB025 <20% من المرضى لهم RVR بينما 5.3% من مرضى البلاسيبو حققوا RVR. و عند 12 اسبوع من العلاج حققت كل اذرع العلاج بـ DEB025  $\leq$  79% من المرضى لهم EVR بينما حقق 62.7% من مرضى البلاسيبو RVR. و من بين الارباع اذرع للعلاج فقد تحققت اعلى نسبة RVR في DEB 400 BID (37.2%) RVR و (70.5%) cEVR و EVR (80.8%) بينما كان لذراع البلاسيبو أقل نسبة RVR و cEVR و EVR.

جدول 1 المرضى الذين حققوا الاستجابة الفيروسية بحدود التعيين (LOQ)

الذراع أ	الذراع ب	الذراع ج	الذراع د	المتغير
DEB 600 QD	DEB 800 QD	البلاسيبو	DEB 400 DIB	
N=81	N=84	N=75	N=78	
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
19 (23.5)	18 (21.4)	4 (5.3)	29 (37.2)	RVR



الذراع أ	الذراع ب	الذراع ج	الذراع د	المتغير
DEB 600 QD	DEB 800 QD	البلاسيبو	DEB 400 DIB	
N=81	N=84	N=75	N=78	
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
28 (34.6)	24 (28.6)	27 (36.0)	8 (10.3)	pEVR
64 (79.0)	72 (85.7)	47 (62.7)	63 (80.8)	EVR
36 (44.4)	48 (57.1)	20 (26.7)	55 (70.5)	cEVR (نقطة النهاية الأولية)

- RVR (الاستجابة الفيروسيّة السريعة) تعرف بأن RNA لـ HCV  $\geq$  LOQ (25 وحدة دولية/مل) عقب 4 أسابيع من العلاج.

- pEVR (الاستجابة الفيروسيّة الجزئية المبكرة) تعرف بأن RNA لـ HCV  $\leq$   $\log_{10} 2$  من خط القاعدة و  $\leq$  LOQ (25 وحدة دولية/مل) عقب 12 أسبوع من العلاج.

-- EVR تعرف بتناقص RNA لـ HCV  $\leq$   $\log_{10} 2$  من خط القاعدة و  $\leq$  LOQ (25 وحدة دولية/مل) عقب 12 أسبوع من العلاج.

- cEVR (الاستجابة الفيروسيّة المبكرة الكاملة) هي نقطة النهاية الأولية من الدراسة. تعرف بأن RNA لـ HCV  $\leq$  LOQ (25 وحدة دولية/مل) عقب 12 أسبوع من العلاج.

5

10

## عناصر الحماية

1. alisporivir للاستخدام في علاج عدوى لألتهاب الكبد فيروس C النوع الجيني 1 في مريض بالاتحاد مع عناصر العناية القياسية و هي (i) يكون المريض منتكس أو مريض غير مستجيب
- 5
2. Alisporivir للاستخدام وفقا لعنصر الحماية 1 حيث فيه تكون العناية القياسية هي اتحاد من انترفيرون مع ribavirin.
- 10
3. Alisporivir للاستخدام وفقا لعنصر الحماية 4 حيث فيه يكون الانترفيرون المذكور هو الانترفيرون المبجل الفا-2 أ.
4. استخدام alisporivir في تصنيع دواء لعلاج مريض بعدوى فيروس التهاب الكبد ج من النوع الجيني 1 تتميز بأن (i) يكون المريض منتكس أو مريض غير مستجيب و حيث يتم استخدام alisporivir في اتحاد مع العناية القياسية خلال الطور المبداي و الثاني.
- 15
5. اتحاد من alisporivir و العناية القياسية للاستخدام في علاج مريض منتكس أو غير مستجيب مصاب بعدوى فيروس التهاب الكبد ج من النوع الجيني 1.
- 20
6. تركيبة صيدلية تشتمل على alisporivir للاستخدام وفقا لعنصر الحماية 1.
7. عبوة تشتمل على تركيبة صيدلية وفقا لعنصر الحماية 11 بالإتحاد مع تعليمات لتناول التركيبة المذكورة.
- 25

الشكل 1 HCV RNA (log10 وحدة دولية/مل) لكل زيارة

