



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2191831 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

Patentstyret

- | | | |
|------|--|---|
| (21) | Oversettelse publisert | 2011.09.05 |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet: | 2011.03.30 |
| (86) | Europeisk søknadsnr: | 09252572.4 |
| (86) | Europeisk innleveringsdag | 2009.11.06 |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato | 2010.06.02 |
| (30) | Prioritet | 2008.11.10 US 113107 P
2009.07.27 US 228943 P
2009.09.03 US 553292
2009.04.22 US 428393 |
| (84) | Utpekte stater | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR |
| | Utpekte samarbeidende stater | AL BA RS |
| (73) | Innehaver | Intermune, Inc., 3280 Bayshore BoulevardBrisbane, CA 94005-1021, USA |
| (72) | Oppfinner | Bradford, Williamson Ziegler, PO Box 566RossCalifornia 94957, USA
Szwarcberg, Javier, 2173 Bunker Hill DriveSan MateoCalifornia 94402, USA |
| (74) | Fullmektig | Curo AS, Industriveien 53, 7080 HEIMDAL, Norge |
-
- | | | |
|------|-----------------------|--|
| (54) | Benevnelse | Modifisert pirfenidone-behandling for pasienter med atypisk leverfunksjon |
| (56) | Anførte publikasjoner | US-A1- 2007 117 841 B1, US-B1- 7 566 729 B1, "Pirespa Tablets", October 2008 (2008-10), Shionogi & Co., JP, WO-A-2008/077068 B1, WO-A-2005/040758 B1 |

BAKGRUNN

[0001] Beskrivelsen angår stort sett pirfenidone og bruk av det for å redusere bivirkninger forbundet med behandling av sykdommer og lidelser. Mer spesifikt angår beskrivelsen pirfenidone og bruk av det for å redusere unormal leverfunksjon forbundet med 5-metyl-1-fenyl-2-(1H)-pyridone ("pirfenidone") behandling.

Kort beskrivelse av beslektet teknologi

[0002] U.S. Pat. No. 3,974,281, 4,042,699 og 4,052,509 angår stort sett pirfenidone-administrasjon. U.S. Pat. No. 5,310,562, 5,518,729 og 5,716,632, alle til Margolin.

[0003] Lungefibrose kan skyldes en rekke forhold, inkludert sarkoidose, overfølsom pneumonitt, kollagen-karsykdom, og eksponering for inhalering. Idiopatisk lungefibrose (IPF) er en særskilt tilstand karakterisert ved pustevansker, unormale radiografiske verdier og progressivt tap av lungefunksjon. Det er konstant progressivt, og har dødelig utgang med en gjennomsnittlig forventet levetid på 2-3 år.

[0004] Pirfenidone har blitt administrert til IPF pasienter. I en sammenlignings-studie rapporterte Raghu et al. ("Treatment of idiopatisk pulmonary fibrose with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label phase II study." Am J Respir Crit Care Med 159:1061-1069, 1999) administrasjon av pirfenidone. Det ble ikke lagt merke til noen bivirkninger i hematologi eller blodkjemi.

[0005] Nagai et al. utførte en ukontrollert åpen studie med pirfenidone i pasienter ("Open label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrose." Internal Medicine 4]:1118-1123, 2002). Under behandlingen ble det ikke rapportert noen skader i leverfunksjonen, unormale hematologiske verdier, eller allergiske eller sjokkreaksjoner.

[0006] Moises et al. "A double-blind, multicenter study comparing pirfenidone og prednisone for moderate-to-severe pulmonary fibrose." Chest 124:116S, 2003 rapporterte administrasjon av pirfenidone.

[0007] Azuma et al. "Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopatisk pulmonary fibrose:" Am J Respir Crit Care Med 171:1040-1047, 2005) beskriver

administrasjon av pirfenidone til et maksimum på 1800 mg pirfenidone/dag, og rapporterte en protokoll for trinnvis reduksjon og ny provokasjon med medikamentet etter en bivirkning.

[0008] Unormal leverfunksjon kan opptre som unormale i nivåer for biomarkører for leverfunksjon, inkludert alanine-transaminase, aspartat-transaminase, bilirubin, og/eller alkalinfosfatase, og kan være en indikator for medikament-indusert leverskade. Se FDA Draft Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, Oktober 2007.

Oppsummering

- 10 [0009] Et aspekt av oppfinnelsen framskaffer pirfenidone for administrering av en terapeutisk effektiv dose av pirfenidone til en pasient som har oppvist unormale biomarkører for leverfunksjon, i samsvar med kravene, etter pirfenidone-administrasjon for behandlingen av fibrose, f.eks. idiopatisk lungefibrose (IPF) som omtalt i kravene. I noen utførelser blir det identifisert en pasient som oppviser et vesentlig unormalt nivå i en, to, tre eller flere biomarkører for
- 15 leverfunksjon, f.eks. unormale verdier på nivå 2, etter administrasjon av en opprinnelig hel target dose av pirfenidone, f.eks. 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag. Hos slike pasienter blir dosen av pirfenidone redusert eller avbrutt inntil nivåene av de unormale verdiene i biomarkørene nærmer seg eller er innenfor normalt område, hvorefter pirfenidonet blir administrert til pasientene med økende doser av pirfenidone, opptil opprinnelig hel target dose. Alternativt blir ikke dosen av
- 20 pirfenidone redusert i det hele tatt, men lever-markørene blir fortsatt overvåket. I en annen utførelse, etter en valgfri midlertidig dose-reduksjon eller avbrudd, blir pirfenidonet administrert til pasienter ved en permanent redusert dose pirfenidone på 1602 mg/dag. Slik det blir benyttet her, betyr "opprinnelig hel target dose" den terapeutisk effektive dosen som er godkjent av U.S. Food og Drug Administrasjon eller et lignende organ i et annet land, med unntak av Japan. I noen
- 25 utførelser er den opprinnelige hele target dosen 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag pirfenidone, eller 34 mg/kg/dag (c.g. 33-35 mg/kg/dag) i samsvar med kravene, eller fra 2200 til 2600 mg/dag pirfenidone, eller fra 31 mg/kg/dag til 37 mg/kg/dag i samsvar med kravene. Den totale daglige dosen blir administrert en, to eller tre ganger daglig.
- 30 [0010] Oppfinnelsen framskaffer derfor pirfenidone for administrering av pirfenidone til en pasient ved doser på 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag etter at det er identifisert at pasienten har oppvist en unormal leverfunksjon på nivå 2 etter pirfenidone-administrasjon. I noen utførelser omfatter oppfinnelsen vedvarende hel target dose, f.eks. på 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag, uten midlertidig avbrudd eller reduksjon av dosen. Pasientens biomarkører for leverfunksjon kan
- 35 fortsatt overvåkes. I noen utførelser omfatter oppfinnelsen (a) administrering av en dose lavere

enn 2400 mg/dag for en tidsperiode, f.eks. en uke, to uker, tre uker, fire uker, en måned, seks uker eller to måneder, etterfulgt av (b) administrering av en dose på 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag. I spesifikke utførelser blir pirfenidonet midlertidig avbrutt før trinn (a).

- 5 [0011] I noen utførelser av oppfinnelsen blir pirfenidone administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2, på følgende måte: (a) administrasjon av 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidone i en uke, eller inntil leverfunksjon-biomarkørene returnerer til nivå 0 eller nivå 1, og (b) administrasjon av den opprinnelige hele target dosen for i det minste en uke, to uker, tre uker, fire uker eller en måned, to måneder eller tre måneder, eller et år, eller to år, eller
- 10 tre år, eller fire år, eller fem år, eller sju år, eller ti år. Fortrinnsvis blir den totale daglige dosen administrert tre ganger daglig, sammen med mat.

- [0012] I noen utførelser av oppfinnelsen blir pirfenidone administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 på følgende måte: (a) administrasjon av 800 mg/dag eller 801
- 15 mg/dag pirfenidone i en uke, eller inntil leverfunksjon-biomarkørene returnerer til nivå 0 eller nivå 1, (b) administrasjon av 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidone i en uke, og (c) administrasjon av den opprinnelige hele target dosen over en tidsperiode på minst en uke, to uker, tre uker, fire uker, en måned, to måneder, tre måneder, et år, to år, tre år, fire år, fem år, sju år, eller ti år. Fortrinnsvis blir den totale daglige dosen administrert tre ganger daglig, sammen med mat.

20

- [0013] I noen utførelser av oppfinnelsen blir pirfenidone administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 på følgende måte: (a) avbrudd i pirfenidone i en uke, eller inntil leverfunksjon-biomarkørene returnerer til nivå 0 eller nivå 1, (b) administrasjon av 800
- 25 mg/dag eller 801 mg/dag pirfenidone i en uke, (c) administrasjon av 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidone i en uke, og (d) administrasjon av den opprinnelige hele target dosen i løpet av en tidsperiode på minst en uke, to uker, tre uker, fire uker, en måned, to måneder, tre måneder, et år, to år, tre år, fire år, fem år, sju år, eller ti år. Fortrinnsvis blir den totale daglige dosen administrert tre ganger daglig, sammen med mat.

- 30 [0014] Alternativt blir pirfenidone administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 ved en permanent redusert dose, f.eks. 800 eller 801 mg/dag, eller 1600 eller 1602 mg/dag. I noen utførelser blir pirfenidone administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 på følgende måte: administrasjon av 1600 mg/dag eller 1602
- 35 mg/dag pirfenidone over en tidsperiode på minst en uke, to uker, tre uker, fire uker, en måned, to måneder, tre måneder, et år, to år, tre år, fire år, fem år, sju år eller ti år. I noen utførelser blir

pirfenidone administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 på følgende måte: (a) administrasjon av 800 mg/dag eller 801 mg/dag pirfenidone i en uke, eller inntil leverfunksjonene er innenfor normale verdier, og (b) administrasjon av 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidone til pasient over en tidsperiode på minst en uke, to uker, tre uker, fire uker en måned, to måneder, tre måneder, et år, to år, tre år, fire år, fem år, sju år eller ti år.

[0015] I andre utførelser blir pirfenidone administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 på følgende måte: (a) avbrudd i pirfenidone i omtrent en uke, eller inntil leverfunksjon-biomarkørene returnerer til nivå 0 eller nivå 1, (b) administrasjon av 800 mg/dag eller 801 mg/dag pirfenidone i en uke eller inntil biomarkørene for leverfunksjon er innen normale verdier, og (c) administrasjon av 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidone til pasienten over en tidsperiode på minst en uke, to uker, tre uker, fire uker en måned, to måneder, tre måneder, et år, to år, tre år, fire år, fem år, sju år eller ti år. I andre utførelser blir pirfenidone administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 på følgende måte: (a) avbrudd i pirfenidone i en uke, eller inntil leverfunksjon-biomarkørene returnerer til nivå 0 eller nivå 1, og (b) administrasjon av 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidone til pasienten over en tidsperiode på minst en uke, to uker, tre uker, fire uker en måned, to måneder, tre måneder, et år, to år, tre år, fire år, fem år, sju år eller ti år.

[0016] I hvilken som helst av utførelsene som er beskrevet her, kan hvilken som helst av de reduserte dosene av pirfenidone administreres over en tidsperiode på 2 dager, 3 dager, 4 dager, 5 dager, 6 dager, en uke, to uker eller inntil nivået på i det minste en biomarkør for leverfunksjon har returnert til normale verdier, eller inntil alle biomarkørene eller leverfunksjonen har returnert til normale verdier.

25

[0017] Biomarkøren for leverfunksjon er alanine-transaminase og/eller aspartat-transaminase, og valgfritt bilirubin, og/eller alkalinfosfatase. Forhøyet gamma-glutamyl-transferase har blitt observert hos noen pasienter som mottar pirfenidone, uten klinisk svekkelse av lever, og derfor er ikke bare forhøyet gamma-glutamyl-transferase nødvendigvis et tegn på svekkelse av leveren. I hvilken som helst av utførelsene som er beskrevet her, kan biomarkørene av leverfunksjon ekskludere gamma-glutamyl transferase. Det unormale nivået av alanine-transaminase eller aspartat-transaminase og valgfritt alkalinfosfatase er større enn 2,5- ganger økning sammenlignet med øvre verdi av normalt (ULN). I en relatert utførelse er det unormale nivået av alanine-transaminase, aspartat-transaminase, eller alkalinfosfatase større enn 2,5- til 5-gangers økning sammenlignet med den øvre grensen for normalt (ULN), dvs. en "unormal leverfunksjon på nivå

35

2". Det unormale nivået av bilirubin kan være mer enn 1,5- til 3-gangers økning sammenlignet med den øvre grensen for normalt (ULN), dvs., en "unormal leverfunksjon på nivå 2".

[0018] I noen utførelser er de unormale biomarkørene for leverfunksjon, dvs. forhøyet alanine-transaminase og/eller aspartat-transaminase og valgfritt forhøyet bilirubin, forbundet med kliniske signaler på svekket leverfunksjon så som gulsott.

[0019] Ytterligere aspekt og fordeler vil framgå for fagpersoner fra en gjennomgang av den følgende detaljerte beskrivelsen, tatt i forbindelse med eksemplene. Mens oppfinnelsen kan utføres i ulike former, inkluderer den følgende beskrivelsen spesifikke utførelser med den forståelse at omtalen er illustrativ.

Detaljert beskrivelse

[0020] Oppfinnelsen framskaffer pirfenidone for administrasjon av en hel terapeutisk effektiv dose av pirfenidone til en pasient som har oppvist unormale nivåer i biomarkørene for leverfunksjon etter at pasient er behandlet med pirfenidone som omtalt i kravene. Ettersom unormal leverfunksjon kan være en indikasjon på medikament-indusert leverskade (hepatotoksicity), er det viktig å bestemme hvorvidt de unormale verdiene reflekterer leverskade eller bare indikerer begrenset giftighet som vil løses over tid mens man fortsetter å ta medikamentet. I samsvar med foreliggende oppfinnelse kan selv pasienter som oppviser unormal leverfunksjon fortsette å ta pirfenidone ved den opprinnelige hele target dosen, valgfritt etter et kort tidsavbrudd eller å ta pirfenidone ved reduserte doser. Dette administrasjons-regime har fordelen ved å maksimere tiden for hel target dose av medikamentet og dermed potensialet for en gunstig terapeutisk effekt.

[0021] Oppfinnelsen inkluderer valgfritt identifisering av unormal leverfunksjon hos en pasient som mottar pirfenidone, og overvåkning av biomarkører for leverfunksjon hos en pasient som mottar en redusert dose pirfenidone. I alle aspekter av oppfinnelsen som er beskrevet her, er AST og/eller ALT forhøyet, f.eks. til nivå 2. AST og bilirubin kan være forhøyet, eller AST eller ALP kan være forhøyet, eller AST og GGT kan være forhøyet, eller ALT og bilirubin kan være forhøyet, eller ALT og ALP kan være forhøyet, eller ALT og GGT kan være forhøyet, f.eks. til nivå 2. Tre biomarkører for leverfunksjon kan være forhøyet, f.eks. ALT og AST og bilirubin, eller ALT og AST og ALP, til nivå 2. I hvilken som helst av utførelsene som er beskrevet her, kan biomarkører for leverfunksjon ekskludere gamma-glutamyl transferase.

[0022] I noen utførelser av oppfinnelsen blir pirfenidone administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 etter pirfenidone-administrasjon som følger: (a) administrasjon av idet minste 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidone, eller 23 mg/kg/dag (f.eks. 22-24 mg/kg/dag) så fremt det er omfattet av kravene, eller fra 1400-1800 mg/dag

5 pirfenidone, eller fra 20 mg/kg/dag til 26 mg/kg/dag så fremt det er omfattet av kravene, for en tidsperiode. I noen utførelser, blir trinn (a) etterfulgt ved (b) administrasjon av den opprinnelige hele target dosen. I andre utførelser, blir den opprinnelige hele target dosen fortsatt uten noen midlertidig reduksjon eller avbrudd av dosen. I noen utførelser, er tidsperioden for trinn (a) 2

10 dager, 3 dager, 4 dager, 5 dager, 6 dager, en uke, to uker, tre uker, fire uker, 1 måned, eller inntil nivået av i det minste en biomarkør for leverfunksjon har returnert til normale verdier, eller inntil alle biomarkører eller leverfunksjon har returnert til normale verdier. I noen utførelser blir trinn (b) utført over en tidsperiode på minst en uke, to uker, tre uker, fire uker en måned, to måneder, tre måneder, et år, to år, tre år, fire år, fem år, sju år eller ti år, eller mer. Oppfinnelsen kan eventuelt inkludere måling av en eller flere biomarkører for leverfunksjon i løpet av trinn (a)

15 og/eller trinn (b).

[0023] I noen utførelser av oppfinnelsen, blir pirfenidone administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 på følgende måte: (a) administrasjon av minst 800 mg/dag eller 801 mg/dag pirfenidone, eller 11 mg/kg/dag (f.eks. 10-12 mg/kg/dag) så fremt det er

20 omfattet av kravene, eller fra 600-1000 mg/dag, eller fra 700-900 mg/dag, eller fra 8 mg/kg/dag til 15 mg/kg/dag så fremt det er omfattet av kravene, for en tidsperiode, (b) administrasjon av i det minste 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidone, eller 23 mg/kg/dag (e.g. 22-24 mg/kg/dag) så fremt det er omfattet av kravene, eller fra 1400-1800 mg/dag pirfenidone, eller fra 20 mg/kg/dag til 26 mg/kg/dag så fremt det er omfattet av kravene, for en tidsperiode, og (c) administrasjon av

25 den opprinnelige hele target dosen. I noen utførelser er tidsperioden for trinn (a) 2 dager, 3 dager, 4 dager, 5 dager, 6 dager, en uke, to uker, tre uker, fire uker, 1 måned, eller inntil nivået av i det minste en biomarkør for leverfunksjon har returnert til normale verdier, eller til nivå 1, eller inntil alle biomarkørene eller leverfunksjonen har returnert til normale verdier, eller til nivå 1. I noen utførelser er tidsperioden for trinn (b) 2 dager, 3 dager, 4 dager, 5 dager, 6 dager, en uke, to uker,

30 tre uker, fire uker, 1 måned, eller inntil nivået av i det minste en biomarkør for leverfunksjon har returnert til normale verdier, eller til nivå 1, eller inntil alle biomarkører eller leverfunksjon har returnert til normale verdier eller til nivå 1. I noen utførelser blir trinn (c) utført i løpet av en tidsperiode på minst en uke, to uker, tre uker, fire uker en måned, to måneder, tre måneder, et år, to år, tre år, fire år, fem år, sju år eller ti år, eller mer. Oppfinnelsen kan eventuelt inkludere måling av

35 en eller flere biomarkører for leverfunksjon i løpet av trinn (a) og/eller trinn (b) og/eller trinn (c).

[0024] I noen utførelser av oppfinnelsen blir pirfenidone administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 på følgende måte: (a) avbryte pirfenidone for en tidsperiode, (b) administrere i det minste 800 mg/dag eller 801 mg/dag pirfenidone, eller 11 mg/kg/dag (f.eks. 10-12 mg/kg/dag) så fremt det er omfattet av kravene, eller fra 600-1000 mg/dag, eller fra 700-900 mg/dag, eller fra 8 mg/kg/dag til 15 mg/kg/dag så fremt det er omfattet av kravene, for en tidsperiode, (c) administrere i det minste 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidone, eller 23 mg/kg/dag (f.eks. 22-24 mg/kg/dag) så fremt det er omfattet av kravene, eller fra 1400-1800 mg/dag pirfenidone, eller fra 20 mg/kg/dag til 26 mg/kg/dag så fremt det er omfattet av kravene, for en tidsperiode, og (d) administrere den opprinnelige hele target dosen. I noen utførelser er tidsperioden for trinn (a) 2 dager, 3 dager, 4 dager, 5 dager, 6 dager, en uke, to uker, tre uker, fire uker, 1 måned, eller inntil nivået av i det minste en biomarkør for leverfunksjon har returnert til normale verdier, eller til nivå 1, eller inntil alle biomarkører eller leverfunksjon har returnert til normale verdier eller til nivå 1. I noen utførelser er tidsperioden for trinn (b) 2 dager, 3 dager, 4 dager, 5 dager, 6 dager, en uke, to uker, tre uker, fire uker, 1 måned, eller inntil nivået av i det minste en biomarkør for leverfunksjon har returnert til normale verdier, eller til nivå 1, eller inntil alle biomarkører eller leverfunksjon har returnert til normale verdier eller til nivå 1. I noen utførelser er tidsperioden for trinn (c) 2 dager, 3 dager, 4 dager, 5 dager, 6 dager, en uke, to uker, tre uker, fire uker, 1 måned, eller inntil nivået av i det minste en biomarkør for leverfunksjon har returnert til normale verdier, eller til nivå 1, eller inntil alle biomarkører eller leverfunksjon har returnert til normale verdier eller til nivå 1. I noen utførelser blir trinn (d) utført over en tidsperiode på minst en uke, to uker, tre uker, fire uker en måned, to måneder, tre måneder, et år, to år, tre år, fire år, fem år, sju år eller ti år, eller mer. Oppfinnelsen kan eventuelt inkludere måling av en eller flere biomarkører for leverfunksjon i løpet av trinn (a) og/eller trinn (b) og/eller trinn (c) og/eller trinn (d).

[0025] Pirfenidone kan framskaffes i tablett eller kapsel- form eller enhver annen oral doseringsform, og er vanligvis utformet for oral administrasjon. Eksempler på kapsel-utforminger er beskrevet i WO 2007/038315 (PCT/US2006/037057).

30

[0026] Pirfenidone-behandling kan være forbundet med bivirkninger inkludert lys-sensitivt utslett, anorexia (nedsatt appetitt), mage-ubehag, kvalme, halsbrann, søvnighet (døsighet), tretthet, infeksjon i øvre del av respirasjons-systemet, feber, positivt okkult blod i urinen, forhøyet C-reaktivt protein (CRP), vektreduksjon, hodepine, forstoppelse og dårlig allmenntilstand. Unormal leverfunksjon kan også forekomme som en bivirkning (AE) hos pasienter som mottar pirfenidone.

35

Før pasienten mottar pirfenidone, kan baseline leverfunksjonen hos pasienten være, og er vanligvis, normal. Leverfunksjon kan bestemmes med ulike midler som er kjent innen faget, så som blodkjemi-tester som måler biomarkører for leverfunksjon. Eksempler på biomarkører for leverfunksjon inkluderer men er ikke begrenset til alanine-transaminase (ALT), aspartat-transaminase (AST), bilirubin, alkalinfosfatase (ALP), og gamma-glutamyl transferase (GGT).

[0027] Alanine-transaminase (ALT), også kalt serum-glutamisk-pyruvate-transaminase (SGPT) eller alanine-aminotransferase (ALAT), katalyserer overføringen av en aminogruppe fra alanine til α -ketoglutarate for å produsere pyruvate og glutamate. Når leveren er skadet kan nivåene av ALT i blodet øke fordi det lekker ALT til blodet fra skadde eller døde hepatocytter.

[0028] Aspartat-transaminase (AST) også kalt serum-glutamisk- oksaloacetisk transaminase (SGOT eller GOT) eller aspartate aminotransferase (ASAT), katalyserer overføringen av en aminogruppe fra aspartate til α -ketoglutarate for å produsere oxaloacetate og glutamate. AST kan øke som respons på leverskade. Forhøyet AST kan også resultere fra skade på andre kilder, inkludert røde blodceller, hjertemuskelen, skjelettmuskulatur, nyrevev og hjernevev. Forholdet AST på ALT kan benyttes som en biomarkør på leverskade.

[0029] Bilirubin er en katabolitt for heme som leveren frigjør fra kroppen. Konjugering av bilirubin med glukuronsyre ved hepatocytter produserer bilirubin direkte, et vannløselig produkt som lett kan frigjøres fra kroppen. Indirekte bilirubin er ukonjugert og summen av direkte og indirekte bilirubin utgjør total bilirubin. Forhøyet total bilirubin kan være en indikasjon på leverskade.

[0030] Alkalinfosfatase (ALP) hydrolyserer fosfatgrupper fra ulike molekyler, og er tilstede i celler som belegger galle-gangene i leveren. ALP nivåer i plasma kan øke som respons til leverskade, og er høyere hos barn som vokser og eldre pasienter med Pagets sykdom. Forhøyete ALP nivåer reflekterer imidlertid vanligvis "biliary tree disease".

[0031] Nivå av bivirkninger for unormal leverfunksjon er definert her av de modifiserte Common Toxicity Criteria (CTC) gjengitt i tabell 1. Se the Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) publisert 9. august 2006 av the National Cancer Institute

Tabell 1. Modifiserte Common Toxicity Criteria					
	Nivå				
Giftighetsgrad	0	1	2	3	4
ALT	WNL	>ULN-2.5 x ULN	>2.5-5 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN
AST	WNL	>ULN-2.5 x ULN	>2.5-5 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN

Bilirubin	WNL	>ULN-1.5 x ULN	>1.5-3 x ULN	>3-10 x ULN	>10 x ULN
ALP	WNL	>ULN-2.5 x ULN	>2.5-5 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN
GGT	WNL	>ULN-2.5 x ULN	>2.5-5 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN

(WNL = innen normale verdier; ULN = øvre grense for normal)

- [0032] ULN for ulike indikatorer for leverfunksjon avhenger av analysen som blir benyttet, pasientpopulasjonen, og hvert laboratoriums normale verdi-område for de spesifikke biomarkørene, men kan enkelt bestemmes av en fagperson. Eksempler på verdier for normale områder for en sunn voksen-populasjon er gitt i tabell 2 nedenfor. Se Cecil Textbook of Medicine, side 2317-2341, W.B. Saunders & Co. (1985).

Tabell 2	
ALT	8-20 U /l
AST	8-20 U /l
Bilirubin	0,2-1,0 mg/dl 3,4-17,1 [mikro]mol /l
ALP	20-70 U /l
GGT	Menn: 9-50 U /l Kvinner: 8-40 U /l

- [0033] Nivå 0 er karakterisert ved at biomarker-nivåene er innenfor normale verdier (WNL). "Normal" leverfunksjon, slik det benyttes her, viser til bivirkninger på nivå 0. "Unormal" leverfunksjon, slik det benyttes her, viser til bivirkninger på nivå 1 og høyere.

- [0034] "Unormal leverfunksjon på nivå 1" inkluderer forhøyninger i ALT, AST, ALP, eller GGT større enn ULN og mindre enn eller lik 2,5-ganger ULN. Unormal leverfunksjon på nivå 1 inkluderer også forhøyninger i bilirubin-nivå som er større enn ULN og mindre enn eller lik med 1,5 ganger ULN.

- [0035] "Unormal leverfunksjon på nivå 2 " inkluderer forhøyninger i alanine-transaminase (ALT), aspartat-transaminase (AST), alkalinfosfatase (ALP), eller gammaglutamyl transferase (GGT) som er større enn 2,5 ganger og mindre enn eller lik med 5-ganger den øvre grensen for normal (ULN). Unormal leverfunksjon på nivå 2 inkluderer også forhøyninger i bilirubin-nivå som er større enn 1,5 ganger og mindre enn eller lik 3 ganger ULN.

- [0036] " Unormal leverfunksjon på nivå 3 " inkluderer forhøyninger i ALT, AST, ALP, eller GGT som er større enn 5 ganger og mindre enn eller lik 20 ganger ULN. Unormal leverfunksjon på nivå 3 inkluderer også forhøyninger i bilirubin-nivå som er større enn 3 ganger og mindre enn eller lik 10 ganger ULN.

[0037] " Unormal leverfunksjon på nivå 4 " inkluderer forhøyninger i ALT, AST, ALP, eller GGT som er større enn 20 ganger ULN. Unormal leverfunksjon på nivå 4 inkluderer også forhøyninger i bilirubin-nivået som er større enn 10 ganger ULN.

5

[0038] Den foreliggende beskrivelsen framskaffer pirfenidone for behandling av en pasient som har idiopatisk lungefibrose og mottar en hel target dose pirfenidone, hvor den hele target dosen er 2400 eller 2403 mg pirfenidone per dag. I samsvar med oppfinnelsen, blir en pasient med unormal leverfunksjon som omtalt i kravene, gitt en andre dose av pirfenidone, idet den andre dosen er 1600 eller 1602 mg pirfenidone per dag inntil leverfunksjonen er innenfor normale verdier, etterfulgt av administrasjon til pasient en hel target dose på 2400 eller 2403 mg pirfenidone per dag.

[0039] Det er ment at det som er beskrevet her skal inkludere utførelser som inkluderer enhver kombinasjon av en eller flere ytterligere valgfrie elementer, trekk og trinn som er ytterligere beskrevet her (inkludert de som er beskrevet i eksemplene), med mindre annet er gitt.

[0040] Det skal forstås at oppfinnelsen framskaffer pirfenidone som et medikament idet administrasjons-mønsteret for medikamentet omfatter administrasjon i samsvar med alle metodene som er beskrevet her.

[0041] Det skal forstås at oppfinnelsen framskaffer pirfenidone for bruk ved behandling av en pasient med idiopatisk lungefibrose i samsvar med hvilken som helst av behandlings-regimene som er beskrevet ovenfor, med hensyn til oppfinnelsen for administrasjon av pirfenidone til en pasient for behandling av idiopatisk lungefibrose. Pirfenidone blir pakket og presentert for bruk ved behandling av en pasient med idiopatisk lungefibrose. Pirfenidone blir administrert til pasienten i samsvar med behandlings-regime som beskrevet ovenfor. Pasienten er en som har oppvist unormale biomarkører for leverfunksjon etter pirfenidone-administrasjon som er beskrevet ovenfor, med hensyn til oppfinnelsen for administrasjon av pirfenidone til en pasient for behandling av idiopatisk lungefibrose.

[0042] Oppfinnelsen inkluderer spesielt pirfenidone for bruk i behandling av en pasient med idiopatisk lungefibrose, pasienten har oppvist unormale verdier på nivå 2 i en eller flere biomarkører for leverfunksjon etter pirfenidone-administrasjon som omtalt i kravene, idet pasienten blir administrert pirfenidone ved doser på 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag. Før

administrasjon av pirfenidone ved doser på 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag, kan eventuelt pasienten ha fått pirfenidone ved doser lavere enn 2400 mg/dag for en tidsperiode.

[0043] Oppfinnelsen inkluderer ytterligere pirfenidone for bruk i behandling av en pasient med idiopatisk lungefibrose, pasienten har oppvist unormale verdier på nivå 2 i en eller flere biomarkører for leverfunksjon etter pirfenidone-administrasjon som omtalt i kravene, idet pasienten er administrert pirfenidone ved doser på 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag. Før administrasjon av pirfenidone ved doser mindre enn 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag, kan eventuelt pasient ha fått pirfenidone ved doser mindre enn 1600 mg/dag for en tidsperiode.

10

[0044] Det skal forstås at oppfinnelsen framskaffer bruk av pirfenidone i framstillingen av et medikament for behandling av en pasient med idiopatisk lungefibrose i samsvar med et av behandlings-regimene som er beskrevet ovenfor med hensyn til hvilken som helst av oppfinnelsene. Medikamentene framstilt i samsvar med dette aspektet av oppfinnelsen er for bruk ved behandling av en pasient med idiopatisk lungefibrose i samsvar med slike behandlings-regimer. Medikamentet som blir framstilt på denne måten blir administrert til pasienten i samsvar med behandlingsregimer som beskrevet ovenfor. Pasienten er en som har oppvist unormale biomarkører for leverfunksjon etter pirfenidone-administrasjon som beskrevet ovenfor med hensyn til pirfenidonet i samsvar med oppfinnelsen for administrasjon av pirfenidone til en pasient som blir behandlet for idiopatisk lungefibrose.

20

[0045] Oppfinnelsen inkluderer spesifikt bruk av pirfenidone i framstillingen av et medikament for behandling av en pasient med idiopatisk lungefibrose, idet pasienten har oppvist unormale verdier på nivå 2 i en eller flere biomarkører for leverfunksjon etter pirfenidone-administrasjon, idet pasienten er gitt pirfenidone ved doser på 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag. Før administrasjon av pirfenidone ved doser på 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag, kan eventuelt pasienten ha fått pirfenidone ved doser lavere enn 2400 mg/dag for en tidsperiode.

25

[0046] Med hensyn til aspektene av oppfinnelsen som er relatert til pirfenidone for bruk ved behandling av en pasient med idiopatisk lungefibrose, og til bruk av pirfenidone i framstillingen av et medikament for behandling av en pasient med idiopatisk lungefibrose, brukes preferansene som er uttrykt med hensyn til de foretrukne utførelsene av aspektene av oppfinnelsen relatert til pirfenidone for administrasjon av pirfenidone for å behandle en pasient med idiopatisk lungefibrose på samme måten. På samme måte angår eksemplene pirfenidone for bruk ved behandling

30

av en pasient med idiopatisk lungefibrose, og til bruk av pirfenidone i framstillingen av et medikament for behandling av en pasient med idiopatisk lungefibrose.

Eksempler

- 5 [0047] De følgende eksemplene er gitt for illustrative formål.

Eksempel 1 : Pirfenidone-doserings-regime

- [0048] Pasienter begynner med pirfenidone behandling ved å motta eskalerende doser
 10 pirfenidone over en tidsperiode på 15 dager inntil full vedlikeholdsdose er oppnådd. Spesifikt fra dag 1 til 7 blir pasientene gitt en kapsel på 267 mg pirfenidone tre ganger daglig. I løpet av dag 8 til 14, mottar pasientene to kapsler på 267 mg pirfenidone tre ganger daglig. Fra dag 15 og framover blir pasientene behandlet med tre kapsler på 267 mg pirfenidone tre ganger per dag. Pirfenidone blir administrert oralt, og hver dose bør tas med mat. Dersom pasienten ikke kan innta mat, bør
 15 pirfenidone-dosen tas med melk eller juice (ikke grapefrukt juice).

- [0049] Pirfenidone er kjent for å gi fotosensitive reaksjoner; og derfor bør pasientene under hele behandlingsperioden bruke sun block som beskytter mot i det minste UV-A med en solfaktor (SPF) på 50. I tillegg bør pasientene ha på seg klær som er egnet for å minimere soleksponering, og om
 20 mulig unngå andre medikamenter som er kjent for å gi fotosensitive reaksjoner.

- [0050] Når full vedlikeholds-dose er oppnådd, blir pirfenidone administrert oralt til pasienter tre ganger daglig for å gi en daglig dose på 2403 mg pirfenidone. Hver av de tre dosene på 801 mg pirfenidone inkluderer tre kapsler på 267 mg pirfenidone hver. Innholdet i pirfenidone 267 mg
 25 kapslene er pirfenidone (82,15%); croscarmellose-natrium (8,15%); mikrokrySTALLinsk cellulose (7,39%); povidone, USP, EP (1,85%); og magnesium-stearate (0,45%).

- [0051] Pasienter blir behandlet med pirfenidone i opptil 72 uker. Noen pasienter blir behandlet lengre enn 72 uker. I uke 2, 4, 6, 12, og hver 12. uke (+ 2 uker) deretter under behandlings-
 30 perioden, med unntak av uke 72 og visitten ved avslutningen av behandling, ble pasientene undersøkt og historiene ble samlet inn som vist i detalj i trinnene nedenfor.

- [0052] 1. Pasient-historie ble samlet inn for å inkludere sammendrag av bivirkninger (AEs) og alvorlige bivirkninger (SAEs), bruk av medvirkende medikamenter, bruk av oksygen, sykehus-
 35 innleggelser, IPF- eksaserbasjon eller akutte respirasjons-dekompensasjoner, og dosering.

[0053] 2. Pasienter gjennomgår en fysisk undersøkelse, og vitale tegn og vekt blir målt.

5 [0054] 3. Lungefunksjon blir bedømt ved spirometri før og etter administrasjon av bronkodilatorer. Forsert vitalkapasitet (FVC) og forsert ekspirasjonsvolum på 1 sekund (FEV1) ble målt.

10 [0055] 4. Det ble utført kliniske laboratoriumstester, inkludert hematologi, serum-kjemi, graviditetstester for fuktbare kvinner, og urinalyse med mikroskopisk undersøkelse.

[0056] 5. Det ble administrert spørreskjema, inkludert the University of California at San Diego Shortness of Breath Questionnaire (UCSD SOBQ), St. George's Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ), og the World Health Organization Quality of Life (WHO QOL) questionnaire. Etter uke 72, ble bare UCSD SOBQ og SGRQ oppnådd ved den faste visitten ved uke 12.

15 [0057] I tillegg ble det hver 24. uke, med start i uke 12 (for eksempel uker 12, 36, og 60), tatt opp elektrokardiogram (ECG) målinger. ECG data ble opptatt før administrasjon av bronkodilatorer for målinger av lunge-funksjons-testen (PFT). Ved visitten i uke 36, ble farmakokinetiske (PK) data tatt opp for utvalgte pasienter.

20 [0058] Dersom en pasient opplever en nivå 1 eller høyere hevning i alanine-transaminase (ALT), aspartat-transaminase (AST), eller bilirubin, som ikke er en del av oppfinnelsen, ved baseline eller etter starten av pirfenidone-doseringen opptil og inkludert uke 6, må det tas en ytterligere sikkerhets-blodkjemi-test mellom uke 8 og 10.

25 **Eksempel 2: Modifikasjon av Pirfenidone-doserings-regime i respons til leverfunksjons-test-forhøyninger (LFT) av nivå 2.**

30 [0059] Pasienter blir behandlet med pirfenidone i samsvar med eksempel 1. Under pirfenidone-behandlingen blir pasienter som oppviser unormale leverfunksjonstest-resultater kandidater for dose-endringer. Som beskrevet i eksempel 1 blir blodkjemi-tester utført ved faste intervall under behandlingsperioden for å overvåke parametre, inkludert biomarkører for leverfunksjon så som alanine-transaminase (ALT), aspartat-transaminase (AST), bilirubin, alkalinfosfatase (ALP), og gamma-glutamyl transferase (GGT).

35

[0060] Dersom en pasient opplever en nivå 2 økning i hvilken som helst av AST eller ALT , blir pirfenidone-dose redusert til en kapsel på 267 mg pirfenidone tre ganger daglig. Mens pasienten mottar den reduserte pirfenidone-dosen, gjennomgår pasienten ytterligere overvåkning av AST, ALT og bilirubin. Den reduserte pirfenidone-dosen blir opprettholdt i det minste inntil AST, ALT og bilirubin alle er nivå 1 eller innenfor normale verdier (nivå 0). Den reduserte pirfenidone-dosen kan administreres for en tidsperiode etter at AST, ALT og bilirubin har nådd nivå 1 eller 0.

[0061] Ved hvilket som helst tidspunkt etter at AST, ALT og bilirubin har nådd nivå 0 eller 1, kan pirfenidone-dosen re-eskaleres på en måte som er i samsvar med den initielle dose-eksaleringen, opptil en dose på 6 kapsler per dag. Etter at AST, ALT og bilirubin har nådd nivå 0 eller 1, kan pirfenidone-dosen også re-eskaleres på en måte som er i samsvar med den initielle dose-eskaleringen, opptil en dose på maksimalt 9 kapsler per dag.

[0062] Blodkjemi-tester er eventuelt utført ved faste intervall under eskalerings-perioden, f.eks. ukentlig eller hver 2. uke, eller hver 3. uke, eller hver måned for å overvåke ulike parametre, inkludert biomarkører for leverfunksjon så som alanine-transaminase (ALT), aspartat-transaminase (AST), bilirubin, alkalinfosfatase (ALP), og gamma-glutamyl transferase (GGT).

Eksempel 3: Midlertidig avbrudd i pirfenidone-dosering som respons til nivå 2 leverfunksjonstest (LFT) forhøyinger

[0063] Pasienter blir behandlet med pirfenidone i samsvar med eksempel 1. Under pirfenidone-behandlingen, blir pasienter som oppviser unormale leverfunksjonstest-resultater kandidater for dose-endringer. Som beskrevet i eksempel 1 blir blodkjemi-tester utført ved gitte intervall i behandlings-perioden for å overvåke ulike parametre, inkludert biomarkører for leverfunksjon så som alanine-transaminase (ALT), aspartat-transaminase (AST), bilirubin, alkalinfosfatase (ALP), og gamma-glutamyl transferase (GGT).

[0064] Dersom en pasient opplever en nivå 2 økning i hvilken som helst av AST eller ALT , blir pirfenidone-dose avbrutt. Etter avbruddet av pirfenidone-dosen, gjennomgår pasienten ytterligere overvåkning av AST, ALT og bilirubin. Pirfenidone-doseringen blir ikke gjenopptatt før i det minste AST, ALT og bilirubin alle er nivå 1 eller innenfor normale verdier (nivå 0). Den avbrutte pirfenidone-doseringen kan opprettholdes for en tidsperiode etter at AST, ALT og bilirubin har nådd nivå 1 eller 0.

[0065] Etter at AST, ALT og bilirubin er tilbake til nivå 0 eller 1, blir, dersom pasienten har vært uten medikament i 14 dager eller mer, pirfenidone-dosen reeskalert på en måte som er i samsvar med den initielle dose-eskaleringen, opptil en dose på 6 eller 9 kapsler per dag, dvs. 1602 mg/dag eller 2403 mg/dag. Alternativt, etter at AST, ALT og bilirubin har kommet på nivå 0 eller 1, re-

5 innføres pirfenidone-dosen ved en dose på 6 kapsler per dag, dvs. 1602 mg/dag, og re-eskaleres etter en uke til maksimum 9 kapsler per dag.

[0066] Blodkjemi-tester kan eventuelt utføres ved gitte intervall under eskalerings-perioden, f.eks. ukentlig, hver 2. uke eller hver måned, for å overvåke ulike parametre, inkludert biomarkører for

10 leverfunksjon så som alanine-transaminase (ALT), aspartat-transaminase (AST), bilirubin, alkalinfosfatase (ALP), og gamma-glutamyl transferase (GGT).

Eksempel 4: Endringer i Pirfenidone-doserings-regime til 2 kapsler tre ganger daglig som respons på en nivå 2 Leverfunksjonstest (LFT) forhøyning

15

[0067] Pasienter blir behandlet med pirfenidone i samsvar med eksempel 1. Under pirfenidone-behandlingen blir pasienter som oppviser unormale leverfunksjonstest-resultater kandidater for dose-modifisering. Som beskrevet i eksempel 1, er blodkjemi-tester utført ved gitte intervaller under behandlings-perioden for å overvåke ulike parametre, inkludert biomarkører for

20 leverfunksjon så som alanine-transaminase (ALT), aspartat-transaminase (AST), bilirubin, alkalinfosfatase (ALP), og gamma-glutamyl transferase (GGT).

[0068] Dersom en pasient opplever en nivå 2 økning i hvilken som helst av AST eller ALT, blir pirfenidone-dosen redusert til to kapsler på 267 mg pirfenidone tre ganger per dag, dvs. 1602

25 mg/dag. Mens pasienten mottar den reduserte pirfenidone-dosen gjennomgår pasienten ytterligere overvåkning av AST, ALT og bilirubin. Den reduserte pirfenidone-dosen blir opprettholdt i det minste inntil AST, ALT og bilirubin alle er nivå 1 eller innen normale verdier (nivå 0). Den reduserte pirfenidone-dosen kan administreres i en tidsperiode etter AST, ALT og bilirubin har nådd nivå 1 eller 0.

30

[0068] Etter en uke med behandling på 1602 mg/dag, dersom AST, ALT og bilirubin har nådd nivå 0 eller 1, kan pirfenidone-dosen re-eskaleres til maksimum som er 9 kapsler per dag, dvs. 2403 mg.

Eksempel 5: Ingen modifikasjon av Pirfenidone-doserings-regime i respons til nivå 1 eller 2 leverfunksjonstest (LFT) forhøyninger

5 [0070] Pasienter ble behandlet med pirfenidone i samsvar med eksempel 1. Under pirfenidone-behandlingen oppviste noen pasienter unormale leverfunksjons-test resultater. Som beskrevet i eksempel 1, ble blodkjemi-tester utført ved gitte intervall under behandlings-perioden for å overvåke ulike parametre, inkludert biomarkører på leverfunksjon så som alanine-transaminase (ALT), aspartat-transaminase (AST), bilirubin, alkaline phosphate (ALP), og gamma-glutamyl
10 transferase (GGT).

[0071] Dersom en pasient oppviste en nivå 2 økning i hvilken som helst av AST eller ALT, ble ikke pirfenidone-dosen redusert for noen pasienter. Pasienten fortsatte å motta hel target dose på 2403 mg/dag. Mens den mottok hel target dose, ble pasient overvåket for AST, ALT, og bilirubin
15 nivåene.

Eksempel 6: Forekomst av unormale leverfunksjoner og respons i doserings-regime

[0072] Nivå 1 Unormale leverfunksjoner (ikke en del av oppfinnelsen)
20

[0073] I en studie omfattende 345 pasienter med idiopatisk lungefibrose som mottok pirfenidone tre ganger daglig for en total daglig dose på 2403 mg/dag, oppviste 49 pasienter uten en unormal baseline-leverfunksjon-verdi, nivå 1 forhøyning i AST eller ALT etter pirfenidone-administrasjon. Av de 49 pasientene, hadde tre pasienter med nivå 1 leverfunksjonstest forhøyning en umiddelbar
25 bieffekt av behandlingen, med økt AST eller ALT. Hos en pasient ble dosen av det studerte medikamentet redusert til 1602 mg/dag for resten av studie-deltagelsen (fra dag 51 til dag 602), og unormalt nivå 1 AST eller ALT returnerte til nivå 0. For den andre pasienten ble dosen av det studerte medikamentet redusert til 1602 mg/dag og deretter økt til 2403 mg/dag for resten av studie-deltagelsen, og ALT returnerte til nivå 0. Den tredje pasienten hadde redusert dosen av det
30 studerte medikamentet til 801 mg/dag, og fullførte studiet ved 1602 mg/dag, idet ALT hadde returnert til nivå 0. De gjenværende pasientene (46 pasienter) mottok ingen dose-modifikasjon.

[0074] Unormal leverfunksjon nivå 2

35 [0075] Femten pasienter utviklet unormal leverfunksjons-test på nivå 2 i AST og/eller ALT etter

pirfenidone-administrasjon på 2403 mg/dag. Av de femten pasientene rapporterte 12 umiddelbare bieffekter av økt AST eller ALT eller hepatitt. Forhøyningene i leverfunksjonstesten for de gjenværende tre pasientene ble ikke dokumentert som en bieffekt (diskutert nedenfor).

- 5 [0076] Av de tolv pasientene mottok to pasienter kontinuerlig administrasjon av pirfenidone ved full daglig dose på 2403 mg/dag. Leverfunksjons-testen hos en av pasientene ble bestemt til nivå 0. Den andre pasienten hadde en historie med steatose, og unormal leverfunksjon på nivå 1 før pirfenidone-behandlingen, og fikk en dose-reduksjon for beslektete årsaker (utslett og diare), ikke for unormale leverfunksjonstester, og fullførte studien med en nivå 1 forhøyning.

10

[0077] To pasienter hadde en midlertidig dose-reduksjon eller et midlertidig avbrudd av pirfenidone; og ble dosert igjen og eskalert tilbake til full dose. De fullførte studien ved full dose på 2403 mg/dag med normale lever-enzymmer.

- 15 [0078] Sju pasienter gjennomgikk en permanent dose-reduksjon av pirfenidone, i noen tilfeller etter et midlertidig avbrekk i medisineringsen; ved fullføringen av studiet mottok 3 pasienter 801 mg/dag og 4 pasienter 1602 mg/dag. Med unntak av en pasient ble det ikke forsøkt høyere dose på disse pasientene. Pasienten som ble satt på høyere dose mottok full dose på 2403 mg/dag, men dosen ble senere redusert grunnet en gjentakelse av nivå 2 forhøyning i ALT nivå. Alle sju
- 20 pasientene fullførte studiet med resolusjon av transaminaser, bortsett fra en pasient som hadde nivå 1 forhøyning ved fullføringen av studien.

- [0079] En pasient avbrøt behandlingen på grunn av unormale leverfunksjonstester i AST og/eller ALT nivå. Dosen for denne pasienten ble initielt senket til 1602 mg/dag, deretter avbrutt og
- 25 deretter gjentatt ved 1602 mg/dag. For denne pasienten ble imidlertid behandlingen permanent avbrutt fordi nivå 2 forhøyning av AST sammenfalt med en nivå 3 ALT forhøyning i leverfunksjonstester.

- [0080] Av de tre pasientene hvor leverfunksjonstest-forhøyningene ikke ble dokumentert som en
- 30 bieffekt, hadde en nivå 1 AST og ALT forhøyning ved baseline, og opplevde en nivå 1 forhøyning av AST ved den sist dokumenterte vurderingen. Denne pasienten mottok ingen dose-modifikasjon etter en nivå 2 forhøyning i AST og/eller ALT. En andre pasient med nivå 2 transaminase-forhøyning hadde et midlertidig avbrudd i behandlingen for akutt cerebral arterie okkusjon. Transaminase-nivå returnerte til normale nivå straks dosen ble eskalert tilbake til 2403 mg/dag, og
- 35 pasienten fullførte studien med full dose med normale transaminaser. Den tredje pasienten hadde

ingen unormale leverfunksjons-tester under behandlingen, inntil dag 422, da pasienten opplevde en nivå 2 AST og nivå 1 ALT forhøyning med åndedrettssvikt grunnet IPF. Det studerte medikamentet ble avbrutt den samme dagen for åndedrettssvikt. Pasienten ble lagt inn på sykehus på dag 434 og døde på dag 439 grunnet åndedrettssvikt.

5

[0081] Unormal leverfunksjon på nivå 3 (ikke en del av oppfinnelsen)

[0082] Fire pasienter utviklet unormal leverfunksjon på nivå 3 for AST og/eller ALT etter pirfenidone-administrasjon, alle hadde en umiddelbar bieffekt av behandlingen, enten økt AST og/eller ALT. To av de fire pasientene avbrøt studie-medikamentet for forhøyete leverfunksjonstester. I begge tilfellene gikk ikke de unormale verdiene tilbake, med nivå 2 og nivå 3 som sist dokumentert. De to andre pasientene hadde unormale verdier på nivå 1 ved screening og/eller baseline. En pasient avbrøt for en lungetransplantasjon, på hvilket tidspunkt den sist dokumenterte verdien viste unormale verdier på nivå 1. Den andre pasienten avbrøt studien (forskere avgjørelse), og avsluttet deretter medikament-studien (sponsors avgjørelse). AST og ALT forhøyningene hadde normalisert seg ved den sist dokumenterte verdien.

10

15

Patentkrav

1. Pirfenidone for bruk ved behandling av en pasient med idiopatisk lungefibrose (TPF), pasienten har oppvist unormale verdier av nivå 2 i en eller flere biomarkører for leverfunksjon etter pirfenidone-administrasjon, pasienten har oppvist et unormalt nivå av alanine-transaminase (ALT)
5 og/eller aspartat-transaminase (AST) som er større enn 2,5 til 5 gangers økning sammenlignet med den øvre grensen for normalt, etter pirfenidone-administrasjon, idet (a) pasienten er administrert pirfenidone ved doser på minst 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag.
2. Pirfenidone for bruk ved behandling av en pasient med idiopatisk lungefibrose (TPF), pasienten
10 har oppvist unormale verdier av nivå 2 i en eller flere biomarkører for leverfunksjon etter pirfenidone-administrasjon, pasienten har oppvist et unormalt nivå av alanine-transaminase (ALT) og/eller aspartat-transaminase (AST) som er større enn 2,5 til 5 gangers økning sammenlignet med den øvre grensen for normalt, etter pirfenidone-administrasjon, idet (a) pasienten er administrert pirfenidone ved doser på 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag.
15
3. Pirfenidone for bruk ved behandling av en pasient i samsvar med krav 1, idet pasienten blir gitt pirfenidone ved doser lavere enn 1600 mg/dag i en tidsperiode før trinn (a).
4. Pirfenidone for bruk ved behandling av en pasient i samsvar med krav 2, idet pasienten blir gitt
20 pirfenidone ved doser lavere enn 2400 mg/dag i en tidsperiode før trinn (a).
5. Pirfenidone for bruk ved behandling av en pasient i samsvar med et av kravene 1-4, idet pirfenidone-administrasjonen til pasienten er avbrutt for en tidsperiode, eventuelt en uke eller inntil biomarkører for leverfunksjon er innenfor normale verdier, før trinn (a).
25
6. Pirfenidone for bruk ved behandling av en pasient i samsvar med et av kravene 1-5, idet 800 mg/dag eller 801 mg/dag pirfenidone blir administrert til pasienten for en tidsperiode, eventuelt en uke eller inntil biomarkører for leverfunksjon er innenfor normale verdier, før trinn (a).
- 30 7. Pirfenidone for bruk ved behandling av en pasient i samsvar med et av kravene 2-6, idet 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidone blir administrert til pasient for en tidsperiode, eventuelt en uke eller inntil biomarkører for leverfunksjon er innenfor normale verdier, før trinn (a).
8. Pirfenidone for bruk i behandling av en pasient i samsvar med et av kravene 1-7, idet
35 pirfenidonet blir administrert tre ganger per dag med mat.

9. Pirfenidone for bruk i behandling av en pasient i samsvar med et av kravene 1-8, idet en eller flere av biomarkørene for leverfunksjon er alanine-transaminase og aspartat-transaminase.
- 5 10. Bruk av pirfenidone i framstillingen av et medikament for behandling av en pasient med idiopatisk lungefibrose (IPF), pasienten har oppvist unormale verdier på nivå 2 av en eller flere biomarkører for leverfunksjon etter pirfenidone-administrasjon, pasienten har oppvist et unormalt nivå av alanine-transaminase (ALT) og/eller aspartat-transaminase (AST) som er større enn 2,5 til 5
- 10 gangers økning sammenlignet med den øvre grensen for normalt, etter pirfenidone-administrasjon, idet (a) pasienten blir administrert pirfenidone ved doser på at minst 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag.
11. Bruk i samsvar med krav 10, idet pasienten blir gitt pirfenidone ved doser lavere enn 1600 mg/dag for en tidsperiode, før trinn (a).
- 15 12. Bruk i samsvar med krav 10, idet pasienten blir gitt pirfenidone ved doser på 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag for en tidsperiode, før trinn (a).
13. Bruk i samsvar med krav 12, idet pasienten blir gitt pirfenidone ved doser mindre enn 2400 mg/dag for en tidsperiode, før trinn (a).
- 20 14. Bruk i samsvar med et av kravene 10-13, idet pirfenidone-administrasjon til pasienten ble avbrutt for en tidsperiode, eventuelt en uke eller inntil biomarkører for leverfunksjon var innenfor normale verdier, før trinn (a).
- 25 15. Bruk i samsvar med et av kravene 10-14, idet 800 mg/dag eller 801 mg/dag pirfenidone ble administrert til pasienten for en tidsperiode, eventuelt en uke eller inntil biomarkører for leverfunksjon var innenfor normale verdier, og eventuelt ble 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidone administrert til pasienten for en tidsperiode, eventuelt en uke eller inntil biomarkører
- 30 for leverfunksjon var innenfor normale verdier, før trinn(a).
16. Bruk i samsvar med et av kravene 10-15, idet en eller flere biomarkører for leverfunksjon er alanine-transaminase og aspartat-transaminase.