



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2343070 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

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

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.03.16
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.10.15
(86)	Europeisk søknadsnr	11001414.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.11.06
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.07.13
(30)	Prioritet	2008.11.10, US, 113107 P 2009.04.22, US, 428393 2009.07.27, US, 228943 P 2009.09.03, US, 553292
(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
(62)	Avdelt fra	EP2191831, med inndato 2009.11.06
(73)	Innehaver	Intermune, Inc., 3280 Bayshore Boulevard, Brisbane, CA 94005-1021, US-USA
(72)	Oppfinner	Bradford, Williamson Ziegler, PO Box 566, Ross, California 94957, US-USA Szwarcberg, Javier, 2173 Bunker Hill Drive, San Mateo, California 94402, US-USA
(74)	Fullmektig	Curo AS, Industriveien 53, 7080 HEIMDAL, Norge

(54)	Benevnelse	Pirfenidonbehandling for pasienter med atypisk leverfunksjon
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2005/040758 WO-A-2008/077068 US-A1- 2007 117 841 US-B1- 7 566 729 SHIONOGI & CO.: PIRESPA LABEL, October 2008 (2008-10), HINCHCLIFF ET AL.: "Systemic sclerosis...", AM. FAM. PHYSIC., vol. 78, no. 8, 2008, pages 961-968,

BAKGRUNN

Teknisk område

5 [0001] Beskrivelsen angår hovedsakelig pirfenidon og bruk av det for å redusere bivirkninger forbundet med behandling av sykdommer og lidelser. Mer spesifikt angår beskrivelsen pirfenidon og bruk av det for å redusere unormal leverfunksjon forbundet med 5-metyl-1-fenyl-2-(1H)-pyridon («pirfenidon») -behandling.

Kort beskrivelse av beslektet teknologi

10 [0002] US patentskrift 3,974,281; 4,042,699 og 4,052,509 angår hovedsakelig pirfenidon-administrering. US patentskrift 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.

15 [0004] Pirfenidon har blitt administrert til IPF-pasienter. I en sammenlignings-studie rapporterte Raghu et al. («*Treatment of idiopatisk pulmonary fibrosis 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) administrering av pirfenidon. Det ble ikke lagt merke til noen bivirkninger i hematologi eller blodkjemi.

20 [0005] Nagai et al. utførte en ukontrollert åpen studie med pirfenidon i pasienter («*Open label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis.*» Internal Medicine 41:1118-1123, 2002). Under behandlingen ble det ikke rapportert noen skader i leverfunksjonen, unormale hematologiske verdier, eller allergiske reaksjoner eller sjokkreaksjoner.

[0006] Moises et al. «*A double-blind, multicenter study comparing pirfenidone and prednisone for moderate-to-severe pulmonary fibrosis.*» Chest 124:116S, 2003 rapporterte administrering av pirfenidon.

25 [0007] Azuma et al. «*Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopatisk pulmonary fibrosis.*» Am J Respir Crit Care Med 171:1040-1047, 2005) beskriver administrering av pirfenidon til et maksimum på 1800 mg pirfenidon/dag, og rapporterer en protokoll for trinnvis reduksjon og ny provokasjon med medikamentet etter en bivirkning.

30 [0008] Unormal leverfunksjon kan opptre som unormale i nivåer for biomarkører for leverfunksjon, inkludert alanin-transaminase, aspartat-transaminase, bilirubin og/eller alkalisk fosfatase, 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

35 [0009] Et aspekt av oppfinnelsen framskaffer pirfenidon for bruk i administrering av en terapeutisk effektiv dose av pirfenidon til en pasient som har oppvist unormale biomarkører for leverfunksjon, i samsvar med kravene, etter pirfenidon-administrering for behandlingen av fibrose, f.eks. renal fibrotisk sykdom, fibrotisk vaskulær sykdom eller skleroderma, som omtalt i kravene. I noen utførelser blir det identifisert en pasient

- som oppviser et vesentlig unormalt nivå av en, to, tre eller flere biomarkører for leverfunksjon, f.eks. unormale verdier på nivå 2, etter administrering av en opprinnelig hel måldose av pirfenidon, f.eks. 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag. Hos slike pasienter blir dosen av pirfenidon redusert eller avbrutt inntil nivåene av de unormale verdiene i biomarkørene nærmer seg eller er innenfor normalt område, hvorefter
- 5 pirfenidonet blir administrert til pasientene med økende doser, opptil opprinnelig hel måldose. Alternativt blir ikke dosen av pirfenidon redusert i det hele tatt, men levermarkørene blir fortsatt overvåket. I en annen utførelse, etter en valgfri midlertidig dosereduksjon eller avbrudd, blir pirfenidonet administrert til pasienter ved en permanent redusert dose pirfenidon på 1602 mg/dag. Slik det blir benyttet her, betyr "opprinnelig hel måldose" den terapeutisk effektive dosen som er godkjent av U.S. Food og Drug Administration eller et
- 10 lignende organ i et annet land, valgfritt med unntak av Japan. I noen utførelser er den opprinnelige hele måldosen omtrent 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag pirfenidon, eller omtrent 34 mg/kg/dag (for eksempel 33-35 mg/kg/dag) i samsvar med kravene, eller fra 2200 til 2600 mg/dag pirfenidon, 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.
- 15 **[0010]** Oppfinnelsen framskaffer derfor pirfenidon for administrering av pirfenidon 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 pirfenidon-administrering. I noen utførelser omfatter oppfinnelsen vedvarende hel måldose, f.eks. på 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag, uten midlertidig avbrudd eller reduksjon av dosen. Pasientens biomarkører for leverfunksjon kan fortsatt overvåkes. I noen utførelser er pirfenidonet for (a)
- 20 administrering av en dose lavere enn 2400 mg/dag i 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).
- [0011]** I noen utførelser av oppfinnelsen blir pirfenidon administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2, på følgende måte: (a) administrering av 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag
- 25 pirfenidon i en uke, eller inntil leverfunksjon-biomarkørene returnerer til nivå 0 eller nivå 1, og (b) administrering av den opprinnelige hele måldosen i det minste i en uke, to uker, tre uker, fire uker eller en måned, to måneder eller tre måneder, eller et år, eller to år, eller 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 pirfenidon administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 på følgende måte: (a) administrering av 800 mg/dag eller 801 mg/dag
- 30 pirfenidon i en uke, eller inntil leverfunksjon-biomarkørene returnerer til nivå 0 eller nivå 1, (b) administrering av 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidon i en uke, og (c) administrering av den opprinnelige hele måldosen 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
- 35 dosen administrert tre ganger daglig, sammen med mat.
- [0013]** I noen utførelser av oppfinnelsen blir pirfenidon administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 på følgende måte: (a) avbrudd i pirfenidon i en uke, eller inntil leverfunksjon-biomarkørene returnerer til nivå 0 eller nivå 1, (b) administrering av 800 mg/dag eller 801

mg/dag pirfenidon i en uke, (c) administrering av 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidon i en uke, og (d) administrering av den opprinnelige hele måldosen 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.

- 5 **[0014]** Alternativt blir pirfenidon 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 pirfenidon administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 på følgende måte: administrering av 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidon 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
- 10 år eller ti år. I noen utførelser blir pirfenidon administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 på følgende måte: (a) administrering av 800 mg/dag eller 801 mg/dag pirfenidon i en uke, eller inntil leverfunksjonene er innenfor normale verdier, og (b) administrering av omtrent 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidon til pasienten over en tidsperiode på minst en uke, to uker, tre uker, fire uker eller en måned, to måneder, tre måneder, eller et år, to år, tre år, fire år, fem år, sju år eller ti år.
- 15 **[0015]** I andre utførelser blir pirfenidon administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 på følgende måte: (a) avbrudd i pirfenidon i omtrent en uke, eller inntil leverfunksjon-biomarkørene returnerer til nivå 0 eller nivå 1, (b) administrering av omtrent 800 mg/dag eller 801 mg/dag pirfenidon i omtrent en uke eller inntil biomarkørene for leverfunksjon er innen normale verdier, og (c) administrering av 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidon til pasienten over en tidsperiode på minst en
- 20 uke, to uker, tre uker, fire uker eller en måned, to måneder, tre måneder, eller et år, to år, tre år, fire år, fem år, sju år eller ti år. I andre utførelser blir pirfenidon administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 på følgende måte: (a) avbrudd i pirfenidon i omtrent en uke, eller inntil leverfunksjon-biomarkørene returnerer til nivå 0 eller nivå 1, og (b) administrering av 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidon til pasienten over en tidsperiode på minst en uke, to uker, tre uker, fire uker eller
- 25 en måned, to måneder, tre måneder, eller 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 pirfenidon administreres over en tidsperiode på 2 dager, 3 dager, 4 dager, 5 dager, 6 dager, en uke, to uker eller inntil nivået av i det minste en biomarkør for leverfunksjon har returnert til normale verdier, eller inntil alle biomarkørene eller leverfunksjonen har returnert til normale verdier.
- 30 **[0017]** Biomarkøren for leverfunksjon er alanin-transaminase og/eller aspartat-transaminase, bilirubin og/eller alkalisk fosfatase. Forhøyet gamma-glutamyltransferase har blitt observert hos noen pasienter som mottar pirfenidon, uten klinisk svekkelse av lever, og derfor er ikke bare forhøyet gamma-glutamyltransferase nødvendigvis et tegn på svekkelse av leveren. I hvilken som helst av utførelsene som er beskrevet her, kan biomarkørene av leverfunksjon ekskludere gamma-glutamyltransferase. Det unormale
- 35 nivået av alanintransaminase eller aspartattransaminase og valgfritt alkalisk fosfatase er større enn 2,5-ganger økning sammenlignet med øvre verdi av normalt (ULN). Det unormale nivået av alanin-transaminase eller aspartattransaminase og valgfritt alkalisk fosfatase er større enn 2,5- til 5-gangers økning sammenlignet med den øvre grensen for normalt (ULN), dvs. en "unormal leverfunksjon på nivå 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 alanin-transaminase og/eller aspartat-transaminase og valgfritt forhøyet bilirubin, ledsaget av 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.

10 **Detaljert beskrivelse**

[0020] Oppfinnelsen framskaffer pirfenidon for administrering av en hel terapeutisk effektiv dose av pirfenidon til en pasient som har oppvist unormale nivåer i biomarkører for leverfunksjon etter at pasienten er behandlet med pirfenidon som omtalt i kravene. Ettersom unormal leverfunksjon kan være en indikasjon på medikament-indusert leverskade (hepatotoksitet), er det viktig å bestemme hvorvidt de unormale verdier 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 pirfenidon ved den opprinnelige hele måldosen, valgfritt etter et kort tidsavbrudd eller å ta pirfenidon ved reduserte doser. Dette administrerings-regime har fordelen ved å maksimere tiden for hel måldose av medikamentet og dermed potensialet for en gunstig terapeutisk effekt.

[0021] Oppfinnelsen inkluderer valgfritt identifisering av unormal leverfunksjon hos en pasient som mottar pirfenidon, og overvåkning av biomarkører for leverfunksjon hos en pasient som mottar en redusert dose pirfenidon. I alle aspekter av oppfinnelsen som er beskrevet her, kan AST og/eller ALT være 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, eller bilirubin og ALP kan være forhøyet, eller bilirubin 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-glutamyltransferase.

[0022] I noen utførelser av oppfinnelsen blir pirfenidon administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 etter pirfenidon-administrering som følger: (a) administrering av idet minste omtrent 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidon, eller omtrent 23 mg/kg/dag (f.eks. 22-24 mg/kg/dag) så fremt det er omfattet av kravene, eller fra 1400-1800 mg/dag pirfenidon, eller fra 20 mg/kg/dag til 26 mg/kg/dag så fremt det er omfattet av kravene, i en tidsperiode. I noen utførelser, blir trinn (a) etterfulgt ved (b) administrering av den opprinnelige hele måldosen. I andre utførelser blir den opprinnelige hele måldosen fortsatt uten noen midlertidig reduksjon eller avbrudd av 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 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) og/eller trinn (b).

[0023] I noen utførelser av oppfinnelsen, blir pirfenidon administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 på følgende måte: (a) administrering av minst omtrent 800 mg/dag eller 801 mg/dag pirfenidon, 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, i en tidsperiode, (b) administrering av i det minste 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidon, eller 23 mg/kg/dag (for eksempel 22-24 mg/kg/dag) så fremt det er omfattet av kravene, eller fra 1400-1800 mg/dag pirfenidon, eller fra 20 mg/kg/dag til 26 mg/kg/dag, i en tidsperiode, og (c) administrering av den opprinnelige hele måldosen. 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, 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 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 pirfenidon administrert til en pasient som oppviser en unormal leverfunksjon på nivå 2 på følgende måte: (a) avbryte pirfenidon i en tidsperiode, (b) administrere i det minste 800 mg/dag eller 801 mg/dag pirfenidon, 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, i en tidsperiode, (c) administrere i det minste 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidon, 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 pirfenidon, eller fra 20 mg/kg/dag til 26 mg/kg/dag så fremt det er omfattet av kravene, i en tidsperiode, og (d) administrere den opprinnelige hele måldosen. 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 er tidsperioden for trinn (d) 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.

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).

5 **[0025]** Pirfenidon kan framskaffes i tablett eller kapsel- form eller enhver annen oral doseringsform, og er vanligvis utformet for oral administrering. Eksempler på kapsel-utforminger er beskrevet i WO 2007/038315 (PCT/US2006/037057).

[0026] Pirfenidon-behandling kan være forbundet med bivirkninger inkludert lys-sensitivt utslett, anoreksi (nedsatt appetitt), mage-ubehag, kvalme, halsbrann, søvnighet (døsighet), tretthet, infeksjon i øvre del av
10 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 pirfenidon. Før pasienten mottar pirfenidon, 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.
15 Eksempler på biomarkører for leverfunksjon inkluderer men er ikke begrenset til alanin-transaminase (ALT), aspartat-transaminase (AST), bilirubin, alkalisk fosfatase (ALP), og gamma-glutamyltransferase (GGT).

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

[0028] Aspartat-transaminase (AST) også kalt serum-glutamisk- oksaloacetisk transaminase (SGOT eller GOT) eller aspartat aminotransferase (ASAT), katalyserer overføringen av en aminogruppe fra aspartat til α -ketoglutarat for å produsere oksaloacetat og glutamat. 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
25 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.
30 Forhøyet total bilirubin kan være en indikasjon på leverskade.

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

35 **[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 voksenpopulasjon 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 1,5 ganger ULN.
- [0035]** «Unormal leverfunksjon på nivå 2» inkluderer forhøyninger i alanin-transaminase (ALT), aspartat-transaminase (AST), alkalisk fosfatase (ALP), eller gamma-glutamyl 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-nivå som er større enn 10 ganger ULN.

[0038] Den foreliggende beskrivelsen framskaffer pirfenidon for behandling av en pasient som har idiopatisk lungefibrose og mottar en hel måldose pirfenidon, hvor den hele måldosen er 2400 eller 2403 mg pirfenidon per dag. I samsvar med oppfinnelsen, blir en pasient med unormal leverfunksjon som omtalt i kravene, gitt en andre dose av pirfenidon, idet den andre dosen er 1600 eller 1602 mg pirfenidon per dag inntil leverfunksjonen er innenfor normale verdier, etterfulgt av administrering til pasient en hel måldose på 2400 eller 2403 mg pirfenidon 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 pirfenidon som et medikament idet administreringsmønsteret for medikamentet omfatter administrering i samsvar med alle metodene som er beskrevet her.

[0041] Det skal forstås at oppfinnelsen framskaffer pirfenidon 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 administrering av pirfenidon til en pasient for behandling av idiopatisk lungefibrose. Pirfenidon blir pakket og presentert for bruk ved behandling av en pasient med idiopatisk lungefibrose i henhold til slike behandlingsregimer. Pirfenidon blir administrert til pasienten i samsvar med behandlings-regime som beskrevet ovenfor. Pasienten er en som har oppvist unormale biomarkører for leverfunksjon i henhold til eksempel 1. Under pirfenidonbehandling blir det gitt pirfenidon til en pasient for behandling av idiopatisk lungefibrose.

[0042] Oppfinnelsen inkluderer spesielt pirfenidon 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 pirfenidon-administrering, idet pasienten blir administrert pirfenidon ved doser på 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag. Før administrering av pirfenidon ved doser på 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag, kan eventuelt pasienten ha fått pirfenidon ved doser lavere enn 2400 mg/dag i en tidsperiode.

[0043] Oppfinnelsen inkluderer ytterligere pirfenidon 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 pirfenidon-administrering, idet pasienten er administrert pirfenidon ved doser på 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag. Før administrering av pirfenidon ved doser mindre enn 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag, kan eventuelt pasienten ha fått pirfenidon ved doser mindre enn 1600 mg/dag i en tidsperiode

[0044] Det skal forstås at oppfinnelsen framskaffer bruk av pirfenidon 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 behandlingsregimer. 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 pirfenidon-administrering som beskrevet ovenfor med hensyn til pirfenidonet i samsvar med oppfinnelsen for administrering av pirfenidon til en pasient som blir behandlet for idiopatisk lungefibrose, eller en pasient som vil dra fordel av pirfenidon-administrering.

- [0045]** Oppfinnelsen inkluderer spesifikt bruk av pirfenidon 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 pirfenidon-administrering, idet pasienten er gitt pirfenidon ved doser på 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag. Før administrering av pirfenidon ved doser på 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag, kan eventuelt pasienten ha fått pirfenidon ved doser lavere enn 2400 mg/dag i en tidsperiode.
- [0046]** Med hensyn til aspektene av oppfinnelsen som er relatert til pirfenidon for bruk ved behandling av en pasient med idiopatisk lungefibrose, og til bruk av pirfenidon 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 pirfenidon for administrering av pirfenidon for å behandle en pasient med idiopatisk lungefibrose på samme måten. På samme måte angår eksemplene pirfenidon for bruk ved behandling av en pasient med idiopatisk lungefibrose, og til bruk av pirfenidon i framstillingen av et medikament for behandling av en pasient med idiopatisk lungefibrose.

Eksempler

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

Eksempel 1: Pirfenidon-doseringsregime

- [0048]** Pasienter begynner med pirfenidon-behandling ved å motta eskalerende doser pirfenidon 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 pirfenidon tre ganger daglig. I løpet av dag 8 til 14, mottar pasientene to kapsler på 267 mg pirfenidon tre ganger daglig. Fra dag 15 og framover blir pasientene behandlet med tre kapsler på 267 mg pirfenidon tre ganger per dag. Pirfenidon blir administrert oralt, og hver dose bør tas med mat. Dersom pasienten ikke kan innta mat, bør pirfenidon-dosen tas med melk eller juice (ikke grapefruktjuice).
- [0049]** Pirfenidon er kjent for å gi lysfølsomme reaksjoner; og derfor bør pasientene under hele behandlingsperioden bruke sunblock 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 mulig unngå andre medikamenter som er kjent for å gi fotosensitive reaksjoner.
- [0050]** Når full vedlikeholdsdose er oppnådd, blir pirfenidon administrert oralt til pasienter tre ganger daglig for å gi en daglig dose på 2403 mg pirfenidon. Hver av de tre dosene på 801 mg pirfenidon inkluderer tre kapsler på 267 mg pirfenidon hver. Innholdet av pirfenidon 267 mg kapslene er pirfenidon (82,15 %); krosskarmellose-natrium (8,15%); mikrokrySTALLinsk cellulose (7,39%); povidin, USP, EP (1,85 %); og magnesium-stearat (0,45%).

[0051] Pasienter blir behandlet med pirfenidon 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 behandlingsperioden, med unntak av uke 72 og visitten ved avslutningen av behandlingen, ble pasientene undersøkt og historiene ble samlet inn som vist i detalj i trinnene nedenfor.

5 **[0052]** 1. Pasienthistorie ble samlet inn for å inkludere sammendrag av bivirkninger (AEs) og alvorlige bivirkninger (SAEs), bruk av medvirkende medikamenter, bruk av oksygen, sykehusinnleggelser, IPF-eksaserbasjon eller akutte respirasjons-dekompensasjoner, og dosering.

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

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

[0055] 4. Det ble utført kliniske laboratorietester, inkludert hematologi, serum-kjemi, graviditetstester for fruktbare kvinner, og urinalyse med mikroskopundersøkelse.

[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
15 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.

[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 administrering av bronkodilatorer for målinger av lunge-funksjons-testen (PFT). Ved visitten i uke 36, ble farmakokinetiske (PK) data tatt opp for utvalgte
20 pasienter.

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

25

Eksempel 2: Modifikasjon av Pirfenidon-doseringsregime i respons av leverfunksjons-test-forhøyninger (LFT) av nivå 2.

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

[0060] Dersom en pasient opplever en nivå 2 økning i hvilken som helst av AST, ALT eller bilirubin, blir
35 pirfenidon-dosen redusert til en kapsel på 267 mg pirfenidon tre ganger daglig. Mens pasienten mottar den reduserte pirfenidon-dosen, gjennomgår pasienten ytterligere overvåkning av AST, ALT og bilirubin. Den reduserte pirfenidon-dosen blir opprettholdt i det minste inntil AST, ALT og bilirubin alle er nivå 1 eller

innenfor normale verdier (nivå 0). Den reduserte pirfenidon-dosen kan administreres i 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 pirfenidon-dosen re-eskaleres på en måte som er i samsvar med den initiale doseeskaleringen, opptil en dose på 6 kapsler per dag. Etter at AST, ALT og bilirubin har nådd nivå 0 eller 1, kan pirfenidon-dosen også re-eskaleres på en måte som er i samsvar med den initiale 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 parametere, inkludert biomarkører for leverfunksjon så som alanin-transaminase (ALT), aspartat-transaminase (AST), bilirubin, alkalisk fosfatase (ALP), og gamma-glutamyl transferase (GGT).

Eksempel 3: Midlertidig avbrudd i pirfenidondosering som respons på nivå 2 leverfunksjonstest (LFT) forhøyinger

[0063] Pasienter blir behandlet med pirfenidon i samsvar med eksempel 1. Under pirfenidon-behandlingen, blir pasienter som oppviser unormale leverfunksjonstest-resultater kandidater for dose-endringer. Som beskrevet i eksempel 1, blir blodkjemitester utført ved gitte intervall i behandlingsperioden for å overvåke ulike parametere, inkludert biomarkører for leverfunksjon så som alanin-transaminase (ALT), aspartat-transaminase (AST), bilirubin, alkalisk fosfatase (ALP), og gamma-glutamyltransferase (GGT).

[0064] Dersom en pasient opplever en nivå 2 økning i hvilken som helst av AST, ALT eller bilirubin, blir pirfenidon-dosen avbrutt. Etter avbruddet av pirfenidon-dosen, gjennomgår pasienten ytterligere overvåkning av AST, ALT og bilirubin. Pirfenidon-doseringen blir ikke gjenopptatt før i det minste AST, ALT og bilirubin alle er nivå 1 eller innenfor normale verdier (nivå 0). Pirfenidon-doseringen kan avbrytes i 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, pirfenidon-dosen re-eskalert på en måte som er i samsvar med den initiale 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, gjeninnføres pirfenidon-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 parametere, inkludert biomarkører for leverfunksjon så som alanin-transaminase (ALT), aspartat-transaminase (AST), bilirubin, alkalisk fosfatase (ALP), og gamma-glutamyl transferase (GGT).

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

[0067] Pasienter blir behandlet med pirfenidon i samsvar med eksempel 1. Under pirfenidon-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 parametere, inkludert biomarkører for leverfunksjon så som alanin-transaminase (ALT), aspartat-transaminase (AST), bilirubin, alkalisk fosfatase (ALP), og gamma-glutamyl transferase (GGT).

[0068] Dersom en pasient opplever en nivå 2 økning i hvilken som helst av AST, ALT eller bilirubin, blir pirfenidon-dosen redusert til to kapsler på 267 mg pirfenidon tre ganger per dag, dvs. 1602 mg/dag. Mens pasienten mottar den reduserte pirfenidon-dosen gjennomgår pasienten ytterligere overvåkning av AST, ALT og bilirubin. Den reduserte pirfenidon-dosen blir opprettholdt i det minste inntil AST, ALT og bilirubin alle er nivå 1 eller innen normale verdier (nivå 0). Den reduserte pirfenidon-dosen kan administreres i en tidsperiode etter at AST, ALT og bilirubin har nådd nivå 1 eller 0.

[0069] Etter en uke med behandling på 1602 mg/dag, dersom AST, ALT og bilirubin har nådd nivå 0 eller 1, kan pirfenidon-dosen re-eskaleres til maksimum som er 9 kapsler per dag, dvs. 2403 mg.

Eksempel 5: Ingen modifikasjon av Pirfenidon-doseringsregime i respons på nivå 1 eller 2 leverfunksjonstest (LFT) forhøyninger

[0070] Pasienter ble behandlet med pirfenidon i samsvar med eksempel 1. Under pirfenidon-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 parametere, inkludert biomarkører på leverfunksjon så som alanin-transaminase (ALT), aspartat-transaminase (AST), bilirubin, alkalisk fosfatase (ALP), og gamma-glutamyl transferase (GGT).

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

Eksempel 6: Forekomst av unormale leverfunksjoner og respons i doseringsregime

Nivå 1 Unormale leverfunksjoner (ikke en del av oppfinnelsen)

[0072] I en studie omfattende 345 pasienter med idiopatisk lungefibrose som mottok pirfenidon 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 pirfenidon-administrering. Av de 49 pasientene, hadde tre pasienter med nivå 1 leverfunksjonstest forhøyning en negativ hendelse fra 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 nivå 1 AST eller ALT anormalitet 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

reduisert dosen av det 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.

Unormal leverfunksjon nivå 2

5

[0073] Femten pasienter utviklet unormal leverfunksjons-test på nivå 2 i AST og/eller ALT etter pirfenidon-administrering 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).

10 **[0074]** Av de tolv pasientene mottok to pasienter kontinuerlig administrering av pirfenidon 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 pirfenidon-behandlingen, og fikk en dose-reduksjon for ubeslektete årsaker (utslett og diare), ikke for unormale leverfunksjonstester, og fullførte studien med en nivå 1-forhøyning

15 **[0075]** To pasienter hadde en midlertidig dose-reduksjon eller et midlertidig avbrudd av pirfenidon; og ble dosert igjen og eskalert tilbake til full dose. De fullførte studien ved full dose på 2403 mg/dag med normale lever-enzymmer.

[0076] Sju pasienter gjennomgikk en permanent dose-reduksjon av pirfenidon, i noen tilfeller etter et midlertidig avbrekk i medisineringsen; ved fullføringen av studiet mottok 3 pasienter 801 mg/dag og 4
20 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 pasientene fullførte studiet med resolusjon av transaminaser, bortsett fra en pasient som hadde nivå 1 forhøyning ved fullføringen av studien.

[0077] En pasient avbrøt behandlingen på grunn av unormale leverfunksjonstester i AST og/eller ALT-nivå.
25 Dosen for denne pasienten ble initialt senket til 1602 mg/dag, deretter avbrutt og 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 leverfunksjons-tester.

[0078] Av de tre pasientene hvor leverfunksjonstest-forhøyningene ikke ble dokumentert som en bieffekt, hadde en nivå 1 AST og ALT forhøyning ved baseline, og opplevde en nivå 1 forhøyning av AST ved den sist
30 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 arterieokklusjon. Transaminase-nivå returnerte til normale nivå straks dosen ble eskalert tilbake til 2403 mg/dag, og pasienten fullførte studien med full dose med normale transaminaser. Den tredje pasienten hadde ingen unormale leverfunksjons-tester under behandlingen, inntil
35 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.

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

[0079] Fire pasienter utviklet unormal leverfunksjon på nivå 3 for AST og/eller ALT etter pirfenidon-administrering, alle hadde en umiddelbar bieffekt av behandlingen, enten økt AST og/eller ALT. To av de fire pasientene avbrøt studie-medikamentet for forhøyete leverfunksjons-tester. 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 (forskers avgjørelse), og avsluttet deretter medikament-studien (sponsors avgjørelse). AST og ALT forhøyningene hadde normalisert seg ved den sist dokumenterte verdien.

Patentkrav

1. Pirfenidon for bruk i behandling av en pasient som lider av renal fibrotisk sykdom, fibrotisk vaskulær sykdom eller skleroderma, hvor behandlingen er **karakterisert ved** administrering av pirfenidon til en pasient som oppviser en nivå 2 anormalitet i en eller flere biomarkører for leverfunksjon etter
5 administrering av pirfenidon, hvilken pasient har oppvist et unormalt nivå av alanin-transaminase (ALT) og/eller aspartat-transaminase (AST) som er større enn 2,5 ganger og mindre eller lik 5 ganger den øvre grense for normal, etter administrering av pirfenidon, hvorved (a) pasienten administreres pirfenidon ved doser på i det minste 1600 mg/dag.
2. Pirfenidon for bruk ifølge krav 1, hvorved pasienten lider av skleroderma.
- 10 3. Pirfenidon for bruk ifølge krav 1, hvorved pirfenidon administreres ved doser på 2400 mg/dag eller 2403 mg/dag.
4. Pirfenidon for bruk ifølge krav 1, hvorved (a) pirfenidon administreres ved doser på 2200 til 2600 mg/dag.
5. Pirfenidon for bruk ifølge krav 1, hvorved (a) pirfenidon administreres ved en dose på 1800 mg/dag.
6. Pirfenidon for bruk ifølge krav 1, hvorved pirfenidon administreres før trinn (a) ved doser lavere enn 1600
15 mg/dag i et tidsrom.
7. Pirfenidon for bruk ifølge et av kravene foran, hvorved omtrent 800 mg/dag eller 801 mg/dag pirfenidon administreres før trinn (a) i omtrent en uke, eller inntil biomarkører for leverfunksjon er innenfor normale grenser, etterfulgt av administrering av omtrent 1600 mg/dag eller 1602 mg/dag pirfenidon i et tidsrom på i det minste en uke.