

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090991** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.04

(51) Int. Cl. *A61K 38/17* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.11.29

(54) ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТА VEGF ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНГИОГЕННЫХ ГЛАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 62/593,033; 62/644,425; 62/748,782

(32) 2017.11.30; 2018.03.17; 2018.10.22

(33) US

(86) PCT/US2018/063025

(87) WO 2019/108770 2019.06.06

(71) Заявитель:

РИДЖЕНЕРОН

ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Витти Роберт Л., Берлинер Элисон
Дж., Чу Карен (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение обеспечивает способы для лечения или профилактики диабетической ретинопатии, например непролиферативной диабетической ретинопатии, путем последовательного введения нескольких доз антагониста VEGF пациенту. Способы по настоящему изобретению включают введение 2 мг афлиберцепта путем интравитреальной инъекции раз в 8 недель после трех или пяти начальных месячных доз (2q8) или 2 мг раз в 16 недель после трех начальных месячных доз и одного 8-недельного интервала (2q16). Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способы реверсии или остановки прогрессирования NPDR до PDR (например, посредством которых DRSS уменьшается на 2 или 3 уровня) или предотвращения возникновения или повторного возникновения угрожающего зрению осложнения путем введения афлиберцепта в соответствии со схемой введения доз, описанной в настоящей заявке.



A1

202090991

202090991

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563032EA/011

ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТА VEGF ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНГИОГЕННЫХ ГЛАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительных заявок США №№ 62/593033, поданной 30 ноября 2017 года; 62/644425, поданной 17 марта 2018 года; и 62/748782, поданной 22 октября 2018 года; каждая из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области терапевтического лечения глазных заболеваний. Более конкретно, изобретение относится к введению антагонистов VEGF для лечения глазных заболеваний, вызванных или связанных с ангиогенезом.

Предпосылки создания изобретения

Некоторые глазные заболевания связаны с патологическим ангиогенезом. Например, развитие возрастной дегенерации желтого пятна (AMD) связано с процессом, называемым хориоидальной неоваскуляризацией (CNV). Пропотевание из CNV вызывает макулярный отек и скопление жидкости под макулой, что приводит к потере зрения. Диабетический макулярный отек (DME) является еще одним глазным заболеванием с ангиогенным компонентом. DME является наиболее распространенной причиной умеренной потери зрения у пациентов с диабетом и является распространенным осложнением диабетической ретинопатии - заболевания, поражающего кровеносные сосуды сетчатки. Клинически значимый DME возникает, когда жидкость просачивается в центр желтого пятна, которое является светочувствительной частью сетчатки, отвечающей за остроту центрального зрения. Жидкость в макуле может привести к серьезной потере зрения или слепоте. Еще одним глазным заболеванием, связанным с аномальным ангиогенезом, является окклюзия центральной вены сетчатки (CRVO). CRVO вызывается обструкцией центральной вены сетчатки, что приводит к скоплению крови и жидкости в сетчатке. Сетчатка также может стать ишемической, что приводит к неприемлемому росту новых кровеносных сосудов, что может вызвать дальнейшую потерю зрения и более серьезные осложнения. Высвобождение фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) способствует повышению проницаемости сосудов в глазу и неприемлемому росту новых сосудов. Таким образом, ингибирование ангиогенно-стимулирующих свойств VEGF является эффективной стратегией лечения ангиогенных глазных заболеваний.

Одобренные FDA лечения ангиогенных глазных заболеваний, таких как AMD и CRVO, включают введение анти-VEGF антитела, называемого ранибизумабом (Lucentis®, Genentech, Inc.) ежемесячно путем интравитреальной инъекции.

Способы для лечения глазных заболеваний с использованием антагонистов VEGF указаны, *например*, в US 7303746; US 7306799; US 7300563; US 7303748; и US 2007/0190058. Тем не менее, в данной области остается необходимость в новых схемах введения для лечения ангиогенных глазных заболеваний, особенно в тех, которые

позволяют осуществлять менее частое введение с поддержанием при этом высокого уровня эффективности.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает способы для лечения ангиогенных глазных заболеваний (*например*, диабетической ретинопатии, *например* непролиферативной диабетической ретинопатии). Способы по изобретению включают последовательное введение нескольких доз антагониста VEGF пациенту в течение некоторого времени. В частности, способы по изобретению включают последовательное введение пациенту одной начальной дозы антагониста VEGF, с последующей одной или несколькими вторичными дозами антагониста VEGF, с последующей одной или несколькими третичными дозами антагонистов VEGF. Авторы настоящего изобретения к удивлению обнаружили, что благоприятные терапевтические эффекты могут достигаться у пациентов, страдающих ангиогенными глазными заболеваниями, путем введения антагониста VEGF пациенту с частотой один раз в 8 или более недель, особенно когда им предшествуют примерно три дозы, вводимые пациенту с частотой примерно раз в 2-4 недели. Таким образом, в соответствии со способами по настоящему изобретению, каждую вторичную дозу антагониста VEGF вводят через 2-4 недели после непосредственно предшествующей дозы, и каждую третичную дозу вводят по меньшей мере через 8 недель после непосредственно предшествующей дозы. Пример схемы введения доз по настоящему изобретению показан на Фиг. 1. Одним преимуществом такой схемы введения доз является то, что для большей части курса лечения (*т.е.* третичные дозы) она позволяет осуществлять введение менее часто (*например*, один раз в 8 недель) по сравнению с ранее используемыми схемами введения для ангиогенных глазных заболеваний, которые требуют введения раз в месяц на протяжении всего курса лечения. (См., *например*, инструкцию по применению препарата Lucentis® [ранибизумаб], Genentech, Inc.).

Способы по настоящему изобретению можно использовать для лечения любого ангиогенного глазного заболевания, включая, *например*, возрастную дегенерацию желтого пятна, диабетическую ретинопатию, диабетический макулярный отек, окклюзию центральной вены сетчатки, неоваскуляризацию роговицы и т.д.

Способы по настоящему изобретению включают введение любого антагониста VEGF пациенту (*например*, путем интравитреальной инъекции). В одном варианте осуществления антагонист VEGF включает одну или несколько химерных молекул на основе VEGF рецептора (также указаны в настоящей заявке как "VEGF-Trap" или "VEGFT"). Примером антагониста VEGF, который можно использовать в контексте настоящего изобретения, является мультимерный VEGF-связывающий белок, включающий две или более химерные молекулы на основе VEGF рецептора, указанный в настоящей заявке как "VEGFR1R2-FcΔC1(a)" или "афлиберцепт".

Предусмотрены различные пути введения для использования в способах по настоящему изобретению, включая, *например*, местное введение или интравитреальное введение (*например*, интравитреальное введение).

Афлиберцепт (EYLEA™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc) был одобрен FDA в ноябре 2011 года для лечения пациентов с неоваскулярной (мокрой) возрастной дегенерацией желтого пятна, с рекомендованной дозой 2 мг, вводимой путем интравитреальной инъекции раз в 4 недели в течение первых трех месяцев, с последующим введением 2 мг путем интравитреальной инъекции один раз в 8 недель.

Настоящее изобретение обеспечивает способ для лечения диабетической ретинопатии любой степени тяжести, например, непролиферативной диабетической ретинопатии (NPDR) (*например*, NPDR от умеренной степени тяжести до тяжелой, *например*, характеризующейся уровнем по Шкале Оценки Тяжести Диабетической Ретинопатии около 47-53, *например*, 47 или 53) у пациента (*например*, человека, *например*, возраста 18 лет или старше, *например*, имеющего диабет 1 или 2 типа), нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ включает введение (*например*, путем интравитреальной инъекции), в глаз пациента,

(i) 3 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16) и затем продолжают введение через каждые 16 недель (*например*, где дозу вводят на неделе 32, 48, 64 и т.д.) (см., *например*, Фиг. 2), или

(ii) 3 или 4 или 5 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 8 недель, при этом введение вторичных доз начинают через 8 недель после конечной из 3 или 4 или 5 месячных доз и затем продолжают введение через каждые 8 недель;

около 2 мг антагониста VEGF, который представляет собой, *например*, химерную молекулу на основе VEGF рецептора, *например*, которая включает (1) компонент VEGFR1, включающий аминокислоты 27-129 SEQ ID NO:2; (2) компонент VEGFR2, включающий аминокислоты 130-231 SEQ ID NO:2; и (3) компонент мультимеризации, включающий аминокислоты 232-457 SEQ ID NO:2. *Например*, в одном варианте осуществления изобретения антагонист VEGF представляет собой Афлиберцепт. В одном варианте осуществления изобретения антагонист VEGF включает VEGFR1R2-FcΔC1(a), кодируемый нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 1. В одном варианте осуществления изобретения пациент характеризуется как не страдающий диабетическим макулярным отеком; имеющий базовую оценку максимальной остроты зрения с коррекцией (BCVA) по буквенной системе ETDRS 69 или больше; имеющий остроту зрения по таблице Снеллена 20/40 или лучше; не страдает неоваскуляризацией сетчатки; не страдает неоваскуляризацией переднего сегмента глаза (ASNV); не страдает кровоизлиянием в стекловидное тело; и/или не страдает тракционной отслойкой сетчатки. В одном варианте осуществления изобретения “лечение” NPDR у пациента, как обсуждается в настоящей заявке, относится к достижению по меньшей мере улучшение на 2 ступени по DRSS (шкала оценки тяжести диабетической ретинопатии) от базового уровня (перед первым введением антагониста VEGF), *например*, к неделе 24 или 48 или 52 (по сравнению с тем, когда началось первое введение антагониста VEGF).

Настоящее изобретение обеспечивает способ для лечения или профилактики пролиферативной диабетической ретинопатии (PDR) у пациента (*например*, человека), нуждающегося в таком лечении или профилактике; или для предотвращения прогрессирования непролиферативной диабетической ретинопатии (NPDR) до пролиферативной диабетической ретинопатии, неоваскуляризации переднего сегмента глаза (ASNV), диабетического макулярного отека (DME) или затрагивающего центральную часть диабетического макулярного отека (CI-DME), при этом пациента сначала лечат от непролиферативной диабетической ретинопатии (*например*, когда пациент имеет диабет 1 или 2 типа; имеет гемоглобин A1c около 8,5; имеет ETDRS BCVA оценку около 82; имеет толщину центральной части сетчатки около 247 мкм; имеет оценку тяжести диабетической ретинопатии 47 или 53; и/или имеет возраст около 56 лет), при этом указанный способ включает введение в глаз пациента (*например*, путем интравитреальной инъекции)

(i) 3 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16), или

(ii) 3 или 4 или 5 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 8 недель;

около 2 мг антагониста VEGF, *например*, который включает (1) компонент VEGFR1, включающий аминокислоты 27-129 SEQ ID NO:2; (2) компонент VEGFR2, включающий аминокислоты 130-231 SEQ ID NO:2; и (3) компонент мультимеризации, включающий аминокислоты 232-457 SEQ ID NO:2 (*например*, афлиберцепта). Например, в одном варианте осуществления изобретения, пациента лечат в течение по меньшей мере около 24 недель, 52 недель или 100 недель, *например*, пациент принимает от около 3 до около 5 инъекций за 24-недельный период. В одном варианте осуществления изобретения пациента лечат, *например*, в течение около 24 или более недель, и достигается один или несколько из следующих положительных результатов:

(i) улучшение по меньшей мере на 2 ступени от исходного уровня оценки по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS);

(ii) улучшение по меньшей мере на 3 ступени от исходного уровня по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS);

(iii) улучшение максимальной остроты зрения с коррекцией по меньшей мере примерно на 1,9 буквы;

(iv) не испытывает снижения максимальной остроты зрения с коррекцией больше чем на 4 буквы;

(v) не развивается диабетический макулярный отек;

(vi) не развивается затрагивающий центральную часть диабетический макулярный отек;

(vii) не испытывает угрожающего зрению осложнения;

(viii) не развивается пролиферативная диабетическая ретинопатия;

(ix) не развивается неоваскуляризация переднего сегмента глаза;

и/или (х) происходит уменьшение толщины центральной части сетчатки на около 19 мкм. Таким образом, настоящее изобретение также обеспечивает способы, обеспечивающие достижение пациентом с непролиферативной диабетической ретинопатией одного или нескольких из следующих положительных результатов

(i) улучшение по меньшей мере на 2 ступени от исходного уровня по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS);

(ii) улучшение по меньшей мере на 3 ступени от исходного уровня по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS);

(iii) улучшение максимальной остроты зрения с коррекцией по меньшей мере примерно на 1,9 буквы;

(iv) не испытывает снижения максимальной остроты зрения с коррекцией больше чем на 4 буквы;

(v) не развивается диабетический макулярный отек;

(vi) не развивается затрагивающий центральную часть диабетический макулярный отек;

(vii) не испытывает угрожающего зрению осложнения;

(viii) не развивается пролиферативная диабетическая ретинопатия;

(ix) не развивается неоваскуляризация переднего сегмента глаза;

и/или

(х) происходит уменьшение толщины центральной части сетчатки на около 19 мкм; путем введения антагониста VEGF в соответствии со схемой введения доз, описанной выше.

Например, настоящее изобретение обеспечивает способ, который вызывает уменьшение или предотвращение повышения уровня по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS) (см., *например*, Фиг. 18) (*например*, по меньшей мере на 2 или 3 уровня) непролиферативной диабетической ретинопатии у пациента, включающий введение, в глаз пациента (*например*, путем интравитреальной инъекции),

(i) 3 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16), или

(ii) 3 или 4 или 5 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 8 недель;

около 2 мг антагониста VEGF, *например*, который включает (1) компонент VEGFR1, включающий аминокислоты 27-129 SEQ ID NO:2; (2) компонент VEGFR2, включающий аминокислоты 130-231 SEQ ID NO:2; и (3) компонент мультимеризации, включающий аминокислоты 232-457 SEQ ID NO:2 (*например*, афлиберцепта).

Настоящее изобретение также обеспечивает способ для лечения или предотвращения возникновения или повторного возникновения угрожающего зрению осложнения или слепоты в глазу субъекта (*например*, человека), глаз которого имеет непролиферативную диабетическую ретинопатию, включающий введение (*например*,

путем интравитреальной инъекции), в глаз субъекта (*например*, путем интравитреальной инъекции), (i) 3 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16), или (ii) 3 или 4 или 5 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 8 недель; около 2 мг антагониста VEGF, который представляет собой химерную молекулу на основе VEGF рецептора. Необязательно, в другой глаз субъекта также вводят антагонист VEGF, даже если он не поражен подобным образом, поражен с более низким уровнем DRSS или поражен другим ангиогенным глазным заболеванием. Например, в одном варианте осуществления изобретения антагонист VEGF представляет собой химерную молекулу на основе VEGF рецептора, которая (i) включает (1) компонент VEGFR1, включающий аминокислоты 27-129 SEQ ID NO:2; (2) компонент VEGFR2, включающий аминокислоты 130-231 SEQ ID NO:2; и (3) компонент мультимеризации, включающий аминокислоты 232-457 SEQ ID NO:2; (ii) включает (1) иммуноглобулин-подобный (Ig) домен 2 первого VEGF рецептора и (2) Ig домен 3 второго VEGF рецептора и (3) мультимеризующий компонент; (iii) представляет собой афлиберцепт; или (iv) представляет собой конберцепт.

Один аспект изобретения представляет собой упаковку, включающую:

контейнер с лекарственным средством; и

инструкции по применению лекарственного средства для лечения или профилактики диабетической ретинопатии у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом инструкции указывают применение лекарственного средства путем введения лекарственного средства в глаз пациента

(i) 3 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16), или

(ii) 3 или 5 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 8 недель; около 2 мг антагониста VEGF, который представляет собой химерную молекулу на основе VEGF рецептора.

Еще один аспект изобретения представляет собой упаковку, где антагонист VEGF

(i) включает (1) компонент VEGFR1, включающий аминокислоты 27-129 SEQ ID NO:2; (2) компонент VEGFR2, включающий аминокислоты 130-231 SEQ ID NO:2; и (3) компонент мультимеризации, включающий аминокислоты 232-457 SEQ ID NO:2;

(ii) включает (1) иммуноглобулин-подобный (Ig) домен 2 первого VEGF рецептора и (2) Ig домен 3 второго VEGF рецептора, и (3) мультимеризующий компонент;

(iii) представляет собой афлиберцепт; или

(iv) представляет собой конберцепт.

Еще один аспект изобретения представляет собой упаковку, где инструкции указывают, что лекарственное средство вводят путем интравитреальной инъекции.

Еще один аспект изобретения представляет собой упаковку, где инструкции указывают введение 3 или 5 вводимых раз в месяц доз лекарственного средства с

последующей одной или несколькими дозами раз в 8 недель.

Еще один аспект изобретения представляет собой упаковку, где инструкции указывают введение 3 вводимых раз в месяц доз лекарственного средства с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16).

Еще один аспект изобретения представляет собой упаковку, где инструкции указывают, что вводят одну дозу лекарственного средства раз в 8 недель.

Один аспект изобретения представляет собой упаковку, включающую:

контейнер с лекарственным средством; и

инструкции по применению лекарственного средства для лечения или профилактики пролиферативной диабетической ретинопатии у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом инструкции указывают применение лекарственного средства путем введения лекарственного средства в глаз пациента

(i) 3 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16), или

(ii) 3 или 5 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 8 недель; около 2 мг антагониста VEGF, который представляет собой химерную молекулу на основе VEGF рецептора.

Еще один аспект изобретения представляет собой упаковку, где антагонист VEGF

(i) включает (1) компонент VEGFR1, включающий аминокислоты 27-129 SEQ ID NO:2; (2) компонент VEGFR2, включающий аминокислоты 130-231 SEQ ID NO:2; и (3) компонент мультимеризации, включающий аминокислоты 232-457 SEQ ID NO:2;

(ii) включает (1) иммуноглобулин-подобный (Ig) домен 2 первого VEGF рецептора и (2) Ig домен 3 второго VEGF рецептора, и (3) мультимеризующий компонент;

(iii) представляет собой афлиберцепт; или

(iv) представляет собой конберцепт.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения будут очевидны при рассмотрении следующего далее подробного описания.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 показывает иллюстративную схему введения доз по настоящему изобретению. В этой схеме однократную "начальную дозу" антагониста VEGF ("VEGFT") вводят в начале режима терапии (т.е. на "неделе 0"), две "вторичные дозы" вводят на неделе 4 и 8, соответственно, и после этого вводят по меньшей мере шесть "третичных доз" один раз в 8 недель, *т.е.* на неделе 16, 24, 32, 40, 48, 56 и т.д.). Эта схема введения антагониста VEGF составляет часть настоящего изобретения.

Фиг. 2 показывает вторую иллюстративную схему введения доз по настоящему изобретению. В этой схеме три месячные дозы ("Q4wk дозы") антагониста VEGF вводят в начале режима терапии (т.е. на неделе 0, 4 и 8), затем вводят однократную дозу через 8 недель после последней Q4wk дозы ("Q8wk доза") (т.е. на неделе 16), с последующими

тремя или более дополнительными дозами, вводимыми через 16 недель после Q8wk дозы и после этого один раз в 16 недель ("Q16wk дозы") (т.е. на неделе 32, 48, 64 и т.д.). Эта схема введения антагониста VEGF составляет часть настоящего изобретения.

Фиг. 3 в обобщенном виде представляет план фазы 3 двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования PANORAMA. Пациенты с NPDR от умеренной степени тяжести до тяжелой получали (i) имитацию инъекции ("имитация"), (ii) 3 месячных дозы с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16) ("Группа 1"), или (iii) 5 месячных доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 8 недель ("Группа 2").

Фиг. 4 в обобщенном виде представляет схему введения доз в исследовании PANORAMA для групп имитации, Группы 1 и Группы 2. X=Инъекции активного вещества; O=имитации инъекций.

Фиг. 5 описывает распределение и основные демографические данные исследуемой популяции в PANORAMA в каждой дозовой группе включая: имитацию, Группу 1, Группу 2 и комбинацию Группы 1 и Группы 2 (All IAI). IAI=Интравитреальная инъекция афлиберцепта.

Фиг. 6 описывает основные характеристики заболевания исследуемой популяции в PANORAMA в каждой дозовой группе, включая: имитацию, Группу 1, Группу 2 и комбинацию Группы 1 и Группы 2 (All IAI).

Фиг. 7 представляет количество инъекций, полученных субъектами в PANORAMA в каждой дозовой группе (имитация, Группа 1, Группа 2 и комбинация Группы 1 и Группы 2: "All IAI").

Фиг. 8 показывает пропорцию (%) пациентов в каждой дозовой группе PANORAMA (имитация, Группа 1, Группа 2 и All IAI (комбинированная Группа 1 и 2), достигающих улучшения на ≥ 2 ступени от исходного уровня по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS).

Фиг. 9 показывает пропорцию (%) пациентов в каждой дозовой группе PANORAMA (имитация, Группа 1, Группа 2 и All IAI (комбинированная Группа 1 и 2), достигающих улучшения на ≥ 3 ступени от исходного уровня по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS).

Фиг. 10 показывает пропорцию (%) пациентов в каждой дозовой группе PANORAMA (имитация, Группа 1, Группа 2 и All IAI (комбинированная Группа 1 и 2), имеющих угрожающие зрению осложнения (VTC; пролиферативная диабетическая ретинопатия (PDR)/неоваскуляризация переднего сегмента глаза (ASNV))) и/или затрагивающий центральную часть диабетический макулярный отек (CI-DME) вплоть до недели 24.

Фиг. 11 в обобщенном виде представляет среднее изменение оценки максимальной остроты зрения с коррекцией (BCVA) (исследование раннего лечения диабетической ретинопатии (ETDRS), буквы) для каждой дозовой группы PANORAMA (имитация, Группа

1, Группа 2 и комбинация Группы 1 и Группы 2: “All IAI”) вплоть до 24 недель.

Фиг. 12 в обобщенном виде представляет среднее изменение толщины центральной части сетчатки (CRT, мкм) для каждой дозовой группы PANORAMA (имитация, Группа 1, Группа 2 и All IAI (комбинированная Группа 1 и 2) вплоть до недели 24.

Фиг. 13 в обобщенном виде представляет нежелательные глазные явления, возникшие в ходе исследуемого лечения (TEAE) в группах имитации и All IAI (комбинированная Группа 1 и 2) PANORAMA вплоть до недели 24. FAS/SAF=полный набор данных для анализа/набор данных для анализа на безопасность

Фиг. 14 в обобщенном виде представляет серьезные нежелательные глазные явления, возникшие в ходе исследуемого лечения (TEAE) в группах имитации введения и All IAI (комбинированная Группа 1 и 2) PANORAMA вплоть до недели 24. FAS/SAF=полный набор данных для анализа/набор данных для анализа на безопасность.

Фиг. 15 в обобщенном виде представляет исследование внутриглазного воспаления в исследуемом глазу в группах имитации и All IAI (комбинированная Группа 1 и 2) в PANORAMA вплоть до недели 24.

Фиг. 16 в обобщенном виде представляет результаты совместного анализа антитромбоцитарной терапии (APTC) в группах имитации и All IAI (комбинированная Группа 1 и 2) в PANORAMA вплоть до недели 24.

Фиг. 17 в обобщенном виде представляет данные смертности субъектов в PANORAMA вплоть до недели 24.

Фиг. 18 представляет в виде подробной таблицы Международную клиническую шкалу оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS).

Фиг. 19 представляет обобщенные результаты исследования PANORAMA через 52 недель - процент пациентов в каждой группе лечения, ощущающих улучшение по меньшей мере на 2 ступени по DRSS, и процент субъектов, у которых развивались угрожающие зрению осложнения (VTC) и/или затрагивающий центральную часть диабетический макулярный отек (CI-DME).

Фиг. 20 в обобщенном виде представляет количество инъекций активного вещества, получаемых субъектами в группах имитации введения, 2q16 (из 6) и 2q8 (из 9) вплоть до недели 52.

Фиг. 21 в обобщенном виде представляет пропорцию пациентов, в группах имитации, 2q16 и 2q8 с улучшением по меньшей мере на 2 ступени от исходного уровня по шкале DRSS к неделе 52. LOCF=использование последнего документированного значения к неделе 52.

Фиг. 22 в обобщенном виде представляет процент субъектов в каждой группе лечения (имитация, 2q16 и 2q8) с улучшением по меньшей мере на 2 ступени от исходного уровня по шкале DRSS к неделе 8, 12, 24, 40 и 52.

Фиг. 23 в обобщенном виде представляет процент пациентов в каждой группе лечения (имитация введения, 2q16 и 2q8), у которых развивались угрожающие зрению осложнения (VTC) и/или затрагивающий центральную часть диабетический макулярный

отек (CI-DME), к неделе 52.

Фиг. 24 представляет график Каплана-Мейера вероятности развития угрожающего зрению осложнения в течение определенного времени для субъектов в каждой группе лечения (имитация, 2q16 и 2q8). VTE=VEGF Trap eye. VTC=угрожающее зрению осложнение.

Фиг. 25 в обобщенном виде представляет время до развития CI-DME для субъектов в каждой группе лечения (имитация, 2q16 и 2q8).

Фиг. 26 в обобщенном виде представляет среднее изменение максимальной остроты зрения с коррекцией (ETDRS буквы) для субъектов в каждой группе лечения (имитация введения, 2q16 и 2q8) в течение 52 недель.

Фиг. 27 в обобщенном виде представляет данные толщины центральной части сетчатки (мкм) для субъектов в каждой группе лечения (имитация, 2q16 и 2q8) в течение 52 недель.

Фиг. 28 в обобщенном виде представляет данные о нежелательных глазных явлениях, возникших в ходе лечения (TEAEs), испытываемых субъектами в подвергаемом лечению глазу, в каждой группе лечения (имитация, 2q16 и 2q8) через 52 недель.

Фиг. 29 в обобщенном виде представляет данные о серьезных нежелательных глазных явлениях, возникших в ходе лечения (TEAEs), испытываемых субъектами в подвергаемом лечению глазу, в каждой группе лечения (имитация, 2q16 и 2q8) через 52 недель.

Фиг. 30 в обобщенном виде представляет данные о случаях глазного воспаления, испытываемых субъектами в подвергаемом лечению глазу, в каждой группе лечения (имитация, 2q16 и 2q8) через 52 недель.

Фиг. 31 в обобщенном виде представляет данные, на основании совместного анализа антитромбоцитарной терапии (АРТС), о событиях, испытываемых субъектами в подвергаемом лечению глазу, в каждой группе лечения (имитация, 2q16 и 2q8) через 52 недель.

Фиг. 32 в обобщенном виде представляет пропорцию пациентов с улучшением на три ступени или больше в каждой группе лечения (имитация, 2q16 и 2q8) через 52 недель.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение включает исключительно эффективный способ для предотвращения прогрессирования непролиферативной диабетической ретинопатии без диабетического макулярного отека у пациента до более тяжелых и угрожающих зрению расстройств, таких как пролиферативная диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек и/или неоваскуляризация переднего сегмента глаза. Действительно, у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией от умеренной степени тяжести до тяжелой, принимающих афлиберцепт в соответствии со схемой введения доз по настоящему изобретению, происходила реверсия прогрессирования заболевания с достижением улучшения DRSS уровня на две ступени или больше. В глазах у субъектов, принимающих лечение в соответствии со схемой введения доз по настоящему

изобретению, также наблюдалось уменьшение возникновения угрожающих зрению осложнений по сравнению с глазами, не подвергаемыми лечению. Такое предотвращение достигается путем введения антагониста VEGF, такого как афлиберцепт, в глаз пациента с использованием схем введения доз, описанных в настоящей заявке.

Перед тем, как будет описано настоящее изобретение, следует пояснить, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными описанными способами и условиями экспериментов, поскольку такие способы и условия могут варьироваться. Также должно быть понятно, что используемая терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения, поскольку объем настоящего изобретения должен ограничиваться только прилагаемой формулой изобретения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в области техники, к которой относится данное изобретение. В контексте настоящей заявки термин "около", при использовании в связи с конкретным приведенным числовым значением, означает, что значение может отличаться от приведенного значения не более чем на 1%. Например, как используется в настоящей заявке, выражение "около 100" включает 99 и 101 и все значения между ними (например, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4 и т.д.).

Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящей заявке, могут использоваться при практическом применении или испытании настоящего изобретения, предпочтительные способы и материалы описаны ниже.

Субъектом или пациентом может быть млекопитающее, например, человек (например, человек в возрасте 50, 55, 60, 65 или 70 лет или старше), кролик, мышь, примат, не являющийся человеком, обезьяна или крыса. В одном варианте осуществления изобретения субъект или пациент ранее получал другое лечение DR, например PDR (например, панретинальную фотокоагуляционную (лазерную) терапию). В одном варианте осуществления изобретения предыдущее лечение не было достаточно эффективным для лечения DR. В одном варианте осуществления изобретения пациент или субъект не страдает DME и/или CI-DME. В одном варианте осуществления изобретения субъект или пациент страдает диабетом (например, 1 типа или 2 типа).

Схемы введения доз

Настоящее изобретение обеспечивает способы для лечения ангиогенных глазных заболеваний, таких как диабетическая ретинопатия любой степени тяжести, например, пролиферативная или непролиферативная диабетическая ретинопатия (NPDR), *например* умеренно тяжелая NPDR или тяжелая NPDR. Способы по изобретению включают последовательное введение в глаз субъекта или пациента (*например*, человека, такого как человек возраста 18 лет или старше) нескольких доз антагониста VEGF (*например*, афлиберцепта). В одном варианте осуществления изобретения пациент имеет диабет (*например*, типа 1 или типа 2). В контексте настоящей заявки "последовательное введение"

означает, что каждую дозу антагониста VEGF вводят в глаз пациента в разное время, *например*, в разные дни с предварительно установленным интервалом (*например*, несколько часов, дней, недель или месяцев). Настоящее изобретение включает способы, которые включают последовательное введение в глаз пациента одной начальной дозы антагониста VEGF, с последующей одной или несколькими вторичными дозами антагониста VEGF, с последующей одной или несколькими третичными дозами антагониста VEGF.

Настоящее изобретение обеспечивает способы для лечения или профилактики ангиогенного глазного заболевания (*например*, NPDR); предотвращения прогрессирования DR (*например*, NPDR) до более тяжелой ее формы или осложнения, *например*, до PDR, ASNV, DME и/или CI-DME; уменьшения оценки NPDR по шкале DRSS; лечения или предотвращения возникновения или повторного возникновения VTC или слепоты, у субъекта, включающие введение, в глаз субъекта, трех или четырех или пяти начальных вводимых раз в месяц доз антагониста VEGF (*например*, афлиберцепта) с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в восемь недель. В одном варианте осуществления изобретения в глаз, страдающий расстройством, вводят антагонист и, необязательно, другой глаз также лечат с использованием такой же или другой схемы введения доз, даже если расстройство не проявилось в этом глазу, или если проявилась менее тяжелая форма расстройства, или если другой глаз поражен другим ангиогенным глазным заболеванием. Настоящее изобретение, таким образом, обеспечивает способы, включающие введение 0,5 или 2 мг дозы антагониста VEGF (*например*, путем интравитреальной инъекции) в глаз субъекта (*например*, человека) в виде 3 или 4 или 5 доз раз в месяц, с последующим введением дозы раз в 8 недель, считая от последней из начальных 3 или 4 или 5 месячных доз. В одном варианте осуществления изобретения в глаз, страдающий расстройством, вводят антагонист и, необязательно, другой глаз также лечат с использованием такой же или другой схемы введения доз, даже если расстройство не проявилось в этом глазу, или если проявилась менее тяжелая форма расстройства, или если другой глаз поражен другим ангиогенным глазным заболеванием. В одном иллюстративном варианте осуществления настоящего изобретения одну начальную дозу антагониста VEGF (*например*, 2 мг) вводят в глаз пациента (*например*, путем интравитреальной инъекции) в первый день режима терапии (*т.е.* на неделе 0), с последующими двумя вторичными дозами, с введением каждой через четыре недели после непосредственно предшествующей дозы (*т.е.* на неделе 4 и на неделе 8), с последующими по меньшей мере 5 третичными дозами, с введением каждой через восемь недель после непосредственно предшествующей дозы (*т.е.* на неделе 16, 24, 32, 40 и 48). Введение третичных доз может продолжаться (с интервалами 8 недель или больше) в течение неопределенного времени в курсе лечения. Эта иллюстративная схема введения графически представлена на Фиг. 1.

Настоящее изобретение также включает способы для лечения или профилактики ангиогенного глазного заболевания (*например*, NPDR); предотвращения прогрессирования DR (*например*, NPDR) до более тяжелой ее формы или осложнения, *например*, до PDR,

ASNV, DME и/или CI-DME; уменьшения оценки NPDR по шкале DRSS; лечения или предотвращения возникновения или повторного возникновения VTC или слепоты, у субъекта, при этом способы включают введение (*например*, путем интравитреальной инъекции) в глаз субъекта:

(А) трех начальных, вводимых раз в месяц доз (*например*, один раз в 4 недели или "Q4wk") антагониста VEGF (*например*, 2 мг); с последующим

(В) введением в глаз субъекта однократной дозы (*например*, 2 мг) антагониста VEGF через 8 недель после непосредственно предшествующей дозы ("Q8wk"); с последующим

(С) введением в глаз субъекта одной или нескольких дополнительных (поддерживающих) доз (*например*, 2 мг) антагониста VEGF (*например*, афлиберцепта) через 16 недель после непосредственно предшествующей дозы и один раз в 16 недель ("Q16wk") после этого (на неделе 32, 48 и 64 и т.д., считая от первой из начальных месячных доз). См., например, Фиг. 2. Способ по настоящему изобретению включает введение антагониста VEGF в виде (i) 3 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16). В одном варианте осуществления изобретения в глаз, страдающий расстройством, вводят указанный антагонист и, необязательно, другой глаз также лечат с использованием такой же или другой схемы введения доз, даже если расстройство не проявилось в этом глазу, или если проявилась менее тяжелая форма расстройства, или если другой глаз поражен другим ангиогенным глазным заболеванием.

В одном иллюстративном варианте осуществления настоящего изобретения после начальной первичной дозы каждую вторичную дозу вводят через 2-4 (*например*, 2, 2½, 3, 3½ или 4) недели после непосредственно предшествующей дозы, и каждую третичную дозу вводят по меньшей мере через 8 (*например*, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½ или больше) недель после непосредственно предшествующей дозы. Альтернативно, после вторичных доз антагонист VEGF вводят по мере необходимости/*pro re nata* (PRN) на основании результатов визуальной и/или анатомической оценки, осуществляемой лечащим врачом или другим квалифицированным медицинским работником.

Настоящее изобретение также включает способы для лечения или профилактики ангиогенного глазного заболевания (*например*, NPDR); предотвращения прогрессирования DR (*например*, NPDR) до более тяжелой ее формы или осложнения, *например*, до PDR, ASNV, DME и/или CI-DME; уменьшения оценки NPDR по шкале DRSS; лечения или предотвращения возникновения или повторного возникновения VTC или слепоты, у субъекта, при этом способы включают введение (*например*, путем интравитреальной инъекции) в глаз субъекта:

(А) трех начальных вводимых раз в месяц доз (*например*, один раз в 4 недели или "Q4wk") антагониста VEGF (*например*, афлиберцепта или конберцепта, *например*, 0,5 мг или 2,0 мг); с последующим

(B)

- введением в глаз субъекта одной или нескольких доз антагониста VEGF через 3 месяца после непосредственно предшествующей дозы (или раз в 12 недель или раз в квартал); или

- введением антагониста VEGF в глаз субъекта по мере необходимости/*pro re nata* (PRN) на основании визуальной и/или анатомической оценки, осуществляемой лечащим врачом или другим квалифицированным медицинским работником.

Термины "начальная доза", "вторичные дозы" и "третичные дозы" относятся к временной последовательности введения антагониста VEGF. Таким образом, "начальная доза" представляет собой дозу, которую вводят в начале режима терапии (также указана как "исходная доза"); "вторичные дозы" представляют собой дозы, которые вводят после начальной дозы; а "третичные дозы" представляют собой дозы, которые вводят после вторичных доз. Начальная, вторичные и третичные дозы могут все содержать одинаковое количество антагониста VEGF, но, как правило, будут отличаться друг от друга по частоте введения. В некоторых вариантах осуществления, однако, количество антагониста VEGF, содержащегося в начальной, вторичной и/или третичной дозах, будет варьироваться (*например*, скорректированное в большую или меньшую сторону, по мере необходимости) во время курса лечения.

Фраза "непосредственно предшествующая доза" в контексте настоящей заявки означает, в последовательности нескольких введений, дозу антагониста VEGF, которую вводят в глаз пациента перед введением именно следующей дозы в последовательности без каких-либо промежуточных доз.

В одном варианте осуществления изобретения введение антагониста VEGF в соответствии с описанной схемой введения осуществляют в течение 24, 48, 52, 96 или 100 недель (или больше).

В одном варианте осуществления изобретения пациенты (*например*, страдающие NPDR), для которых применяют такую схему введения, демонстрируют в глазу по меньшей мере улучшение на 2 ступени по шкале DRSS (шкала оценки тяжести диабетической ретинопатии) от базового уровня (до начала лечения) к неделе 24 или 48 или 52. В одном варианте осуществления изобретения в глазу ощущается улучшение на 3 ступени.

Способы по изобретению могут включать введение в глаз пациента любого количества вторичных и/или третичных доз антагониста VEGF. Например, в некоторых вариантах осуществления только одну вторичную дозу вводят в глаз пациента. В других вариантах осуществления две или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более) вторичных доз вводят в глаз пациента. Подобным образом, в некоторых вариантах осуществления только одну третичную дозу вводят в глаз пациента. В других вариантах осуществления две или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более) третичных доз вводят в глаз пациента.

В вариантах осуществления, включающих несколько вторичных доз, каждую вторичную дозу можно вводить с такой же частотой, как и другие вторичные дозы. Например, каждую вторичную дозу можно вводить в глаз пациента через 4 недели после

непосредственно предшествующей дозы. Подобным образом, в вариантах осуществления, включающих несколько третичных доз, каждую третичную дозу можно вводить с такой же частотой, как и другие третичные дозы. Например, каждую третичную дозу можно вводить в глаз пациента через 8 недель после непосредственно предшествующей дозы. Альтернативно, частота, с которой вторичные и/или третичные дозы вводят в глаз пациента, может варьироваться на протяжении режима терапии. Например, настоящее изобретение включает способы, которые включают введение в глаз пациента одной начальной дозы антагониста VEGF, с последующей одной или несколькими вторичными дозами антагониста VEGF, с последующими по меньшей мере 5 третичными дозами антагониста VEGF, где первые четыре третичных дозы вводят через 8 недель после непосредственно предшествующей дозы, и где каждую последующую третичную дозу вводят через 8-12 (*например*, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12) недель после непосредственно предшествующей дозы. Частота введения также может корректироваться во время курса лечения лечащим врачом в зависимости от потребностей конкретного пациента после клинического обследования.

В одном варианте осуществления изобретения антагонист VEGF вводят субъекту в соответствии со схемой введения доз по настоящему изобретению в сочетании с другим терапевтическим средством (*например*, витамином или пищевой добавкой) или терапевтической процедурой (*например*, лазерной терапией или хирургической процедурой). Например, в одном варианте осуществления изобретения субъект принимает лазерную терапию, такую как панретиальная фотокоагуляционная (лазерная) терапия, в сочетании с антагонистом VEGF. В одном варианте осуществления изобретения субъект ранее получал лазерную терапию, например, для лечения DR (*например*, PDR), но был переключен на схему введения антагониста VEGF в соответствии с настоящим изобретением.

Термин "в сочетании с" указывает на то, что компоненты, антагонист VEGF вместе с другим терапевтическим средством, могут быть сформулированы в одну композицию, например для одновременной доставки, или отдельно сформулированы в две или более композиций (*например*, набор). Каждый компонент можно вводить субъекту во время, отличное от времени введения других компонентов; например, каждое введение можно осуществлять не одновременно (*например*, раздельно или последовательно) с интервалами в течение определенного периода времени. Кроме того, отдельные компоненты можно вводить субъекту одним и тем же или разными путями введения.

Антагонисты VEGF

Способы по настоящему изобретению включают введение в глаз пациента антагониста VEGF в соответствии с определенными схемами введения, описанными в настоящей заявке. В контексте настоящей заявки выражение "антагонист VEGF" означает любую молекулу, которая блокирует, уменьшает или препятствует нормальной биологической активности VEGF.

Антагонисты VEGF включают молекулы, которые препятствуют взаимодействию

между VEGF и природным VEGF рецептором, *например*, молекулы, которые связываются с VEGF или рецептором VEGF и предотвращают или иным образом препятствуют взаимодействию между VEGF и рецептором VEGF. Конкретные примеры антагонистов VEGF включают анти-VEGF антитела и их антиген-связывающие фрагменты (*например*, Fab или F(ab)₂), антитела к рецептору VEGF и их антиген-связывающие фрагменты, одноцепочечные антитела к VEGF и к рецептору VEGF, биспецифические антитела к VEGF и к рецептору VEGF и их антиген-связывающие фрагменты, анти-VEGF и анти-VEGF рецептор DARPins (сконструированные белки с анкириновым повтором) и химерные молекулы на основе VEGF рецептора (также указанные в настоящей заявке как "VEGF-Traps").

Химерные молекулы на основе VEGF рецептора включают химерные полипептиды, которые включают два или более иммуноглобулин (Ig)-подобных доменов VEGF рецептора, такие как VEGFR1 (также указан как Flt1) и/или VEGFR2 (также указан как Flk1 или KDR), и также могут содержать мультимеризующий домен (*например*, Fc домен, который способствует мультимеризации [*например*, димеризации] двух или более химерных полипептидов). Иллюстративная химерная молекула на основе VEGF рецептора представляет собой молекулу, указанную как VEGFR1R2-FcΔC1(a), которая кодируется нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO:1. VEGFR1R2-FcΔC1(a) включает три компонента: (1) компонент VEGFR1, включающий аминокислоты 27-129 SEQ ID NO:2; (2) компонент VEGFR2, включающий аминокислоты 130-231 SEQ ID NO:2; и (3) компонент мультимеризации ("FcΔC1(a)"), включающий аминокислоты 232-457 SEQ ID NO:2 (С-концевая аминокислота в SEQ ID NO:2 [*т.е.* K458], которая может быть включена или не включена в антагонист VEGF, используемый в способах по изобретению; *см.*, *например*, патент США № 7396664). Аминокислоты 1-26 SEQ ID NO: 2 представляют собой сигнальную последовательность.

Антагонист VEGF, используемый в Примерах, описанных ниже, представляет собой молекулу, включающую VEGFR1R2-FcΔC1(a) молекулу (*например*, ее гомодимер), и указан в настоящей заявке как "VEGFT". Дополнительные химерные молекулы на основе VEGF рецептора, которые можно использовать в контексте настоящего изобретения, раскрыты в US 7396664, 7303746 и WO 00/75319.

В одном варианте осуществления изобретения антагонист VEGF представляет собой химерную молекулу на основе VEGF рецептора, которая представляет собой полипептид (или его гомодимер), который включает:

- (1) иммуноглобулин-подобный (Ig) домен 2 первого VEGF рецептора (*например*, VEGFR1);
- (2) Ig домен 3 второго VEGF рецептора (*например*, VEGFR2); и
- (3) мультимеризующий компонент (*например*, Fc или его вариант).

В одном варианте осуществления изобретения антагонист VEGF представляет собой химерную молекулу на основе VEGF рецептора, которая представляет собой полипептид (или его гомодимер), который включает:

- (1) иммуноглобулин-подобный (Ig) домен 2 первого VEGF рецептора (*например*, VEGFR1);
- (2) Ig домен 3 второго VEGF рецептора (*например*, VEGFR2);
- (3) иммуноглобулин-подобный (Ig) домен 4 второго VEGF рецептора (*например*, VEGFR2); и
- (4) мультимеризующий компонент (*например*, Fc или его вариант).

Примеры антагонистов VEGF, которые можно использовать в контексте настоящего изобретения, включают, *например*, VEGF mini-Trap (см. *например*, US7087411), афлиберцепт, анти-VEGF DARPIn, такое как Абиципар Пегол DARPIn), одноцепочечное (*например*, VL-VH) анти-VEGF антитело, такое как бролуцизумаб (RTH258), моноспецифическое, мультиспецифическое или биспецифическое анти-VEGF антитело или его антиген-связывающий фрагмент, *например*, которое также связывается с ANG2, такое как RG7716, ранибизумаб (LUCENTIS) или бевацизумаб (AVASTIN), и конберцепт.

Ангиогенные глазные заболевания

Способы по настоящему изобретению можно использовать для лечения или профилактики любого ангиогенного глазного заболевания путем введения в глаз субъекта терапевтически эффективного количества антагониста VEGF (*например*, 2 мг афлиберцепта) в соответствии со схемой введения доз, которая описана в настоящей заявке. Выражение "ангиогенное глазное заболевание" в контексте настоящей заявки означает любое заболевание глаз, которое вызвано или связано с ростом или пролиферацией кровеносных сосудов или пропотеванием кровеносных сосудов. Не ограничивающие примеры ангиогенных глазных заболеваний, которые можно лечить с использованием способов по настоящему изобретению, включают возрастную дегенерацию желтого пятна (*например*, мокрую AMD, экссудативную AMD и т.д.), окклюзию вен сетчатки (RVO), окклюзию центральной вены сетчатки (CRVO; *например*, макулярный отек после CRVO), окклюзию ветви вены сетчатки (BRVO), диабетический макулярный отек (DME), хориоидальную неоваскуляризацию (CNV; *например*, миопическую CNV), неоваскуляризацию радужной оболочки, неоваскулярную глаукому, послеоперационный фиброз при глаукоме, пролиферативную витреоретинопатию (PVR), неоваскуляризацию диска зрительного нерва, неоваскуляризацию роговицы, неоваскуляризацию сетчатки, витреальную неоваскуляризацию, паннус, птеригиум, сосудистую ретинопатию и диабетические ретинопатии, такие как непролиферативная диабетическая ретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Диабетическая ретинопатия представляет собой прогрессирующее состояние, которое может возникать у людей, страдающих диабетом. Как правило, это вызывает прогрессирующее повреждение сетчатки, светочувствительной оболочки в задней части глаза. Диабетическая ретинопатия является серьезным угрожающим зрению осложнением диабета. Со временем диабет повреждает кровеносные сосуды в сетчатке, и диабетическая ретинопатия возникает, когда через эти крошечные кровеносные сосуды просачивается кровь и другие жидкости. Состояние обычно поражает оба глаза. Чем дольше человек

болеет диабетом, тем больше вероятность развития диабетической ретинопатии. При отсутствии лечения диабетическая ретинопатия может вызвать слепоту.

Симптомы диабетической ретинопатии могут включать:

- пятна или плавающие “мушки” перед глазами
- затуманенное зрение
- темное или пустое пятно в центре зрения
- трудность хорошо видеть ночью

Таким образом, для сохранения зрения важно остановить или препятствовать прогрессированию диабетической ретинопатии до более угрожающих зрению поздних стадий, например пролиферативной диабетической ретинопатии, диабетического макулярного отека и/или неоваскуляризации переднего сегмента (ASNV). Klein *et al.*, Changes in Retinal Vessel Diameter and Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy, Arch. Ophthalmol. 130(6): 749-755 (2012).

Неоваскуляризация переднего сегмента глаза представляет собой неоваскуляризацию радужной оболочки и/или характерную неоваскуляризацию радужно-роговичного угла.

По мере прогрессирования диабетической ретинопатии она достигает более поздних стадий, включая следующие:

1. Легкая форма непролиферативной ретинопатии. Эта стадия характеризуется небольшими участками баллоноподобного отека в крошечных кровеносных сосудах сетчатки, которые называются микроаневризмами. Эти микроаневризмы могут пропускать жидкость в сетчатку; затем

2. Умеренная непролиферативная ретинопатия. По мере прогрессирования заболевания кровеносные сосуды, которые питают сетчатку, могут опухать и деформироваться. Они также могут терять способность транспортировать кровь. Оба состояния вызывают характерные изменения внешнего вида сетчатки и могут способствовать диабетическому макулярному отеку; затем

3. Тяжелая непролиферативная ретинопатия. На этой стадии много других кровеносных сосудов блокируются, лишая области сетчатки кровоснабжения. Эти области секретируют факторы роста, которые передают сигналы сетчатке, вызывающие рост новых кровеносных сосудов; а затем

4. Пролиферативная диабетическая ретинопатия (PDR). См. ниже.

Непролиферативная диабетическая ретинопатия (NPDR) представляет собой раннюю ретинопатию у пациентов с диабетом, которая не характеризуется неоваскуляризацией, и стадия которой также может быть оценена в соответствии со шкалой оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS). Стадии NPDR включают, например, раннюю, умеренную, умеренно тяжелую и тяжелую. В варианте осуществления изобретения NPDR от умеренно тяжелой до тяжелой соответствует степени тяжести от 47 до 53 (например, 47 или 53). В варианте осуществления изобретения пациент с NPDR от средней тяжести до тяжелой (например, человек, например 18 лет или старше с диабетом

типа 1 или типа 2) характеризуется одним или несколькими из следующих:

- без макулярного отека (например, угрожающего центру макулы);
- может безопасно отложить панретинальную фотокоагуляцию по меньшей мере на 6 месяцев;
- имеет базовую оценку максимальной остроты зрения с коррекцией (BCVA) по буквенной таблице ETDRS 69 или выше (например, острота зрения по Снеллену 20/40 или лучше);
- без неоваскуляризации сетчатки;
- без неоваскуляризации переднего сегмента (ASNV);
- без кровоизлияния в стекловидное тело; и/или
- без тракционной отслойки сетчатки.

Пролиферативная диабетическая ретинопатия (PDR) представляет собой более тяжелую форму диабетической ретинопатии. На этой стадии новые хрупкие кровеносные сосуды могут начать расти в сетчатке и в стекловидном теле - гелеподобной жидкости, которая заполняет заднюю часть глаза. Новый кровеносный сосуд может пропускать кровь, просачивающуюся в стекловидно тело, затуманивая зрение.

Таким образом, настоящее изобретение включает способы для лечения или профилактики диабетической ретинопатии в глазу субъекта, независимо от того, поражен глаз субъекта умеренно тяжелой NPDR (непролиферативной диабетической ретинопатией) или тяжелой NPDR (*например*, от умеренной степени тяжести до тяжелой NPDR) или PDR (пролиферативной диабетической ретинопатией), *например*, где DRSS оценка диабетической ретинопатии у субъекта составляет 47 или 53, путем введения антагониста VEGF (*например*, 2 мг афлиберцепта) в глаз субъекта в соответствии со схемой введения доз, описанной в настоящей заявке. В одном варианте осуществления изобретения субъект не страдает диабетическим макулярным отеком (DME) и/или затрагивающим центральную часть диабетическим макулярным отеком (CI-DME). Для пациента с непролиферативной диабетической ретинопатией схемы введения, описанные в настоящей заявке, можно использовать для предотвращения прогрессирования до более тяжелой формы NPDR или до пролиферативной диабетической ретинопатии, ASNV, DME и/или CI-DME. Действительно, схемы введения доз по настоящему изобретению можно использовать для изменения в противоположную сторону тенденции к повышению (или предотвращения повышения) DRSS оценки у пациента, страдающего NPDR (*например*, который не страдает DME и/или CI-DME), *например*, на 2 уровня или больше, *например* 3 уровня.

Международная клиническая шкала оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS), включая ее уровни, подробно описана в таблице на Фиг. 18.

Субъекты, страдающие NPDR, подвержены риску развития различных угрожающих зрению осложнений или событий (VTC) и слепоты (*например*, слепоты, вторичной по отношению к таким VTC). Угрожающие зрению осложнения определяются как совокупный результат PDR (включая пациентов с кровоизлиянием в стекловидное тело или тракционной отслойкой сетчатки, которые, как считается, связаны с PDR) и ACHB. ASNV

определяется как неоваскуляризация радужной оболочки (по меньшей мере, 2 кумулятивных полных часа) и/или характерная неоваскуляризация иридо-корнеального угла. Предложенные схемы введения снижают частоту возникновения таких VTC и/или слепоты у субъектов, страдающих NPDR. Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает способы предотвращения возникновения или повторного возникновения (после одного или нескольких начальных случаев) VTC и/или слепоты у субъекта, который, например, страдает NPDR или PDR, путем введения, в глаз субъекта, антагониста VEGF (афлиберцепта, например 2,0 мг) в соответствии со схемой введения доз, описанной в настоящей заявке. Такие способы могут включать не только стадию лечения одного глаза, страдающего VTC, но также лечение другого глаза, даже если в другом глазу не было VTC и/или слепоты, чтобы предотвратить VTC и/или слепоту.

Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение включает способы, в которых антагонист VEGF, который вводят в глаз пациента, содержится в фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может содержать антагонист VEGF вместе по меньшей мере с одним неактивным ингредиентом, таким как, например, фармацевтически приемлемый носитель. Другие вещества могут быть включены в фармацевтическую композицию для обеспечения улучшенного переноса, доставки, переносимости и т.п. Термин “фармацевтически приемлемый” означает одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или указанный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения на животных и, в частности, на людях. Термин “носитель” относится к разбавителю, адъюванту, эксципиенту или наполнителю, с которым вводят антитело. Множество подходящих композиций можно найти в справочнике, известном всем химикам-фармацевтам: Remington's Pharmaceutical Sciences (15-е изд., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1975), особенно в главе 87 Blaug, Seymour. Эти композиции включают, например, порошки, пасты, мази, желе, воски, масла, липиды, содержащие липиды (катионные или анионные) везикулы (такие как LIPOFECTIN™), ДНК конъюгаты, безводные абсорбционные пасты, эмульсии масло-в-воде и вода-в-масле, эмульсии карбовакс (полиэтиленгликоли различной молекулярной массы), полутвердые гели и полутвердые смеси, содержащие карбовакс. Любая из вышеперечисленных смесей может быть подходящей в контексте способов по настоящему изобретению, при условии, что антагонист VEGF не инактивируется композицией, и композиция является физиологически совместимой и переносимой с путем введения. См. также Powell *et al.* PDA (1998) J Pharm Sci Technol. 52:238-311 и содержащиеся в нем ссылки для дополнительной информации, связанной с эксципиентами и носителями, хорошо известными химикам-фармацевтам.

Фармацевтические композиции, подходящие для введения путем инъекции, в контексте настоящего изобретения могут быть получены путем растворения, суспендирования или эмульгирования антагониста VEGF в стерильной водной среде или масляной среде, обычно используемой для инъекций. В качестве водной среды для инъекций можно указать, например, физиологический солевой раствор, изотонический

раствор, содержащий глюкозу и другие вспомогательные агенты и т.д., которые можно использовать в комбинации с подходящим солюбилизирующим агентом, таким как спирт (например, этанол), полиспирт (например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль), неионное поверхностно-активное вещество [например, полисорбат 80, НСО-50 (полиоксиэтилен (50 моль) аддукт гидрогенизированного касторового масла)] и т.д. В качестве масляной среды можно использовать, например, кунжутное масло, соевое масло и т.д., которые можно использовать в комбинации с солюбилизирующим агентом, таким как бензилбензоат, бензиловый спирт и т.д. Полученной таким образом композицией для инъекций при желании можно заполнить соответствующую ампулу.

В варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция, вводимая субъекту, включает афлиберцепт, например, около 40 мг/мл афлиберцепта, в 10 мМ фосфата натрия, 40 мМ хлорида натрия, 0,03% полисорбата 20 и 5% сахарозы, pH 6,2

В варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция, вводимая субъекту, включает антагонист VEGF (например, афлиберцепт или конберцепт, например, при 40 мг/мл) и:

(а) пирогосфат (например, 5-250 мМ). В варианте осуществления изобретения композиция дополнительно включает NaCl, цитрат натрия, лимонную кислоту, маннит и полисорбат 80, например, pH 5,2;

(b) буфер, такой как гистидиновая соль, например гистидин-HCl или гистидин-ацетат (например, при 10 мМ до 50 мМ), например, pH 5,7-6,2; сахар, такой как сахароза, трегалоза, маннит или глюкоза (например, более 6%, но не более 10%, например, 2,5-10%); и поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат 20 и полисорбат 80 (например, 0% или 0,01%-0,03%);

(с) гистидин-содержащий буфер, такой как L-гистидин/гистидин гидрохлорид; неионное поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат 20 (например, 0,03%), неорганическую соль, такую как NaCl (например, 40 мМ), и углевод, такой как сахароза (например, 5%), например, pH 6,0-6,5 (например, 6,2 или 6,5);

(d) буфер, состоящий из гистидиновой соли (например, где гистидиновая соль представляет собой гистидин-HCl или гистидин-ацетат, например, 10 мМ-50 мМ) и имеющий pH в диапазоне от 5,7 до 6,2; сахар, выбранный из группы, состоящей из сахарозы, трегалозы, маннита и глюкозы (например, более 6%, но не более 10%); поверхностно-активное вещество, выбранное из группы, состоящей из полисорбата 20 и полисорбата 80 (например, от 0% до 0,1%);

(е) лимонную кислоту (например, 5 мМ, 10 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ или 30 мМ), сахарозу (например, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%), аргинин (например, 5 мМ, 10 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ, 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ или 50 мМ или 100 мМ) и полисорбат 20 (например, 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,08%, 0,09% или 0,10%);

(f) буфер, такой как фосфат, гистидин, ацетат, сукцинат, цитрат, глутамат и/или лактат (например, при 5-20 или 5-50 мМ); неионное поверхностно-активное вещество, такое

как полисорбат (например, PS20 или PS80), додециловый эфир полиэтиленгликоля, полоксамер, 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенил-полиэтиленгликоль, алкилсахарид или алкилгликозид, регулятор тоничности, такой как полиол или аминокислота, например сахароза, трегалоза, сорбит, маннит, глицерин, пролин, аргинин, метионин, глицин или лизин, где конечная осмоляльность композиции составляет около 300 мОсм/кг, и где концентрация хлорид-аниона составляет менее чем около 10 мМ; pH 5,0-6,5;

(g) ацетат натрия (например, 10-15 мМ); сахарозу (например, 7%) или трегалозу (например, 8%); и полисорбат 20 (например, 0,03%), pH 5,5; или

(h) любой из: 10 мМ фосфата натрия, 40 мМ хлорида натрия, 5% (масс./об.) сахарозы, 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6,2; 10 мМ фосфата натрия, 9% (масс./об.) сахарозы, 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6,2; 10 мМ фосфату натрия, 40 мМ хлорида натрия, 2% (масс./об.) пролина, 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6,2; 10 мМ фосфата натрия, 3% (масс./об.) пролина, 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6,2; 10 мМ фосфата натрия, 9% (масс./об.) трегалозы, 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6,2; 10 мМ гистидина, 3% (масс./об.) пролина, 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6,2; 10 мМ гистидина, 9% (масс./об.) сахарозы, 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 6,2; или 10 мМ ацетата, 9% (масс./об.) сахарозы, 0,03% (масс./об.) полисорбата 20, pH 5,2

Способы введения

Антагонист VEGF (или фармацевтическую композицию, включающую антагонист VEGF) можно вводить пациенту с использованием любой известной системы доставки и/или способа введения. В некоторых вариантах осуществления антагонист VEGF вводят пациенту путем глазной, внутриглазной, интравитреальной или субконъюнктивальной инъекции. В других вариантах осуществления антагонист VEGF можно вводить пациенту путем местного введения, *например*, в виде глазных капель или другой жидкости, геля, мази или жидкости, которые содержат антагонист VEGF и которые можно наносить непосредственно на глаз. Введение в глаз пациента или субъекта относится к любому приемлемому способу доставки антагониста VEGF (например, афлиберцепта) в ткани глаза пациента или субъекта (например, интравитреальная инъекция). В варианте осуществления изобретения введение в глаз субъекта или пациента относится к доставке антагониста VEGF в глаз, страдающий ангиогенным глазным заболеванием (*например*, как обсуждается в настоящей заявке), таким как NPDR, и, необязательно, к доставке в другой глаз, даже если он не поражен подобным образом. В одном варианте осуществления изобретения введение представляет собой интравитреальную инъекцию с использованием шприца с иглой для инъекций размером 30G ½ дюйма. Например, в варианте осуществления изобретения около 50 мкл вводят интравитреально для доставки около 2 мг антагониста VEGF (например, афлиберцепта; например, в фармацевтической композиции, включающей афлиберцепт, например, около 40 мг/мл афлиберцепта, в 10 мМ фосфата натрия, 40 мМ хлорида натрия, 0,03% полисорбата 20 и 5% сахарозы, pH 6,2). В варианте осуществления изобретения в глаз вводят 0,5 или 2,0 мг конберцепта в фармацевтической композиции, включающей конберцепт, лимонную кислоту, сахарозу, аргинин и полисорбат 20.

Другие возможные пути введения включают, например, внутрикожный, внутримышечный, интраперитонеальный, внутривенный, подкожный, интраназальный, эпидуральный и пероральный. Если используется такой путь введения, доставка осуществляется не в глаз, а в другую ткань, такую как кожа, мышечная ткань, брюшина, вена, подкожная клетчатка, носовой проход, твердая мозговая оболочка или рот.

Вводимое количество антагониста VEGF

Каждая доза антагониста VEGF (*например*, 0,5 мг или 2 мг, например афлиберцепта), вводимая в глаз пациента на протяжении режима терапии, может содержать одинаковое или по существу одинаковое количество антагониста VEGF. Альтернативно, количество антагониста VEGF, содержащееся в индивидуальных дозах, может варьироваться на протяжении режима терапии. Например, в некоторых вариантах осуществления первое количество антагониста VEGF вводят в начальной дозе, второе количество антагониста VEGF вводят в вторичных дозах, а третье количество антагониста VEGF вводят в третичных дозах. Настоящее изобретение предусматривает схемы введения доз, в которых количество антагониста VEGF, содержащееся в индивидуальных дозах, увеличивается с течением времени (*например*, каждая последующая доза содержит больше антагониста VEGF, чем предыдущая), снижается в течение некоторого времени (*например*, каждая последующая доза содержит меньше антагониста VEGF, чем предыдущая), сначала увеличивается, затем уменьшается, сначала уменьшается, затем увеличивается, или остается одинаковым на протяжении всего курса лечения.

Количество антагониста VEGF, вводимое в глаз пациента в каждой дозе (*например*, 0,5 мг или 2 мг, например афлиберцепта или конберцепта) является, в большинстве случаев, терапевтически эффективным количеством. В контексте настоящей заявки фраза "терапевтически эффективное количество" означает дозу антагониста VEGF, которая приводит к определяемому улучшению одного или нескольких симптомов или признаков ангиогенного глазного заболевания, или дозу антагониста VEGF, которая ингибирует, предотвращает, уменьшает или замедляет прогрессирование ангиогенного глазного заболевания. В случае анти-VEGF антитела или химерной молекулы на основе VEGF рецептора, такой как VEGFR1R2-FcΔC1(a), терапевтически эффективное количество может составлять от около 0,05 мг до около 5 мг, *например*, около 0,05 мг, около 0,1 мг, около 0,15 мг, около 0,2 мг, около 0,25 мг, около 0,3 мг, около 0,35 мг, около 0,4 мг, около 0,45 мг, около 0,5 мг, около 0,55 мг, около 0,6 мг, около 0,65 мг, около 0,7 мг, около 0,75 мг, около 0,8 мг, около 0,85 мг, около 0,9 мг, около 1,0 мг, около 1,05 мг, около 1,1 мг, около 1,15 мг, около 1,2 мг, около 1,25 мг, около 1,3 мг, около 1,35 мг, около 1,4 мг, около 1,45 мг, около 1,5 мг, около 1,55 мг, около 1,6 мг, около 1,65 мг, около 1,7 мг, около 1,75 мг, около 1,8 мг, около 1,85 мг, около 1,9 мг, около 2,0 мг, около 2,05 мг, около 2,1 мг, около 2,15 мг, около 2,2 мг, около 2,25 мг, около 2,3 мг, около 2,35 мг, около 2,4 мг, около 2,45 мг, около 2,5 мг, около 2,55 мг, около 2,6 мг, около 2,65 мг, около 2,7 мг, около 2,75 мг, около 2,8 мг, около 2,85 мг, около 2,9 мг, около 3,0 мг, около 3,5 мг, около 4,0 мг, около 4,5 мг или около 5,0 мг антитела или химерной молекулы на основе рецептора.

Количество антагониста VEGF, содержащееся в индивидуальных дозах, может быть выражено в миллиграммах антитела на килограмм массы тела пациента (*т.е.* мг/кг). Например, антагонист VEGF можно вводить пациенту при дозе от около 0,0001 до около 10 мг/кг массы тела пациента.

Популяция и эффективность лечения

Способы по настоящему изобретению полезны для лечения ангиогенных глазных заболеваний у пациентов, у которых диагностировано или у которых имеется риск развития ангиогенного глазного заболевания. Как правило, способы по настоящему изобретению демонстрируют эффективность в течение 104 недель после начала режима терапии (с введением начальной дозы на "неделе 0"), *например*, к концу недели 16, к концу недели 24, к концу недели 32, к концу недели 40, к концу недели 48, к концу недели 52, к концу недели 56 и т.д.

В одном варианте осуществления изобретения, в контексте способов лечения ангиогенных глазных заболеваний, таких как DR, PDR, NPDR, AMD, CRVO и DME, "эффективность" означает, что, от начала лечения, пациент демонстрирует:

- потерю 15 или меньше (*например*, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1) букв в таблице проверки остроты зрения в исследовании раннего лечения диабетической ретинопатии (ETDRS);
- улучшение на одну или несколько (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или больше) букв в таблице ETDRS;
- поддержание или улучшение DRSS оценки, *например*, уменьшение DRSS на 2 или 3 ступени;
- уменьшение случаев или предотвращение угрожающих зрению осложнений (VTC) и/или слепоты и/или затрагивающего центральную часть диабетического макулярного отека; и/или
- уменьшение или сохранение толщины центральной части сетчатки;
- например, когда одна или несколько таких целей достигаются в течение примерно 24 или 52 недель после начала лечения.

Упаковки

Один аспект изобретения представляет собой упаковку, включающую:

контейнер с лекарственным средством; и

инструкции по применению лекарственного средства для лечения или профилактики диабетической ретинопатии у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом инструкции указывают применение лекарственного средства путем введения в глаз пациента

(i) 3 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16), или

(ii) 3 или 5 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 8 недель;

около 2 мг антагониста VEGF, который представляет собой химерную молекулу на основе VEGF рецептора.

Еще один аспект изобретения представляет собой упаковку, где антагонист VEGF

(i) включает (1) компонент VEGFR1, включающий аминокислоты 27-129 SEQ ID NO:2; (2) компонент VEGFR2, включающий аминокислоты 130-231 SEQ ID NO:2; и (3) компонент мультимеризации, включающий аминокислоты 232-457 SEQ ID NO:2;

(ii) включает (1) иммуноглобулин-подобный (Ig) домен 2 первого VEGF рецептора и (2) Ig домен 3 второго VEGF рецептора, и (3) мультимеризующий компонент;

(iii) представляет собой афлиберцепт; или

(iv) представляет собой конберцепт.

Еще один аспект изобретения представляет собой упаковку, где инструкции указывают, что лекарственное средство вводят путем интравитреальной инъекции.

Еще один аспект изобретения представляет собой упаковку, где инструкции указывают, что вводят 3 или 5 месячных доз лекарственного средства с последующей одной или несколькими дозами раз в 8 недель.

Еще один аспект изобретения представляет собой упаковку, где инструкции указывают, что вводят 3 месячных дозы лекарственного средства с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16).

Еще один аспект изобретения представляет собой упаковку, где инструкции указывают, что вводят одну дозу лекарственного средства раз в 8 недель.

Аспект изобретения представляет собой упаковку, включающую:

контейнер с лекарственным средством; и

инструкции по применению лекарственного средства для лечения или профилактики пролиферативной диабетической ретинопатии у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом инструкции указывают применение лекарственного средства путем введения в глаз пациента

(i) 3 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16), или

(ii) 3 или 5 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 8 недель;

около 2 мг антагониста VEGF, который представляет собой химерную молекулу на основе VEGF рецептора.

Еще один аспект изобретения представляет собой упаковку, где антагонист VEGF

(i) включает (1) компонент VEGFR1, включающий аминокислоты 27-129 SEQ ID NO:2; (2) компонент VEGFR2, включающий аминокислоты 130-231 SEQ ID NO:2; и (3) компонент мультимеризации, включающий аминокислоты 232-457 SEQ ID NO:2;

(ii) включает (1) иммуноглобулин-подобный (Ig) домен 2 первого VEGF рецептора и (2) Ig домен 3 второго VEGF рецептора, и (3) мультимеризующий компонент;

(iii) представляет собой афлиберцепт; или

(iv) представляет собой конберцепт.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры приведены для того, чтобы предоставить специалистам в данной области полное раскрытие и описание обеспечения и применения способов и композиций по изобретению, и не предназначены для ограничения объема того, что авторы изобретения считают своим изобретением. Авторы изобретения предпринимали усилия для обеспечения точности, что касается используемых чисел (например, количества, температура и т.д.), но следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, части представляют собой части по массе, молекулярная масса представляет собой среднюю молекулярную массу, температура указана в градусах Цельсия, а давление равно атмосферному или близко к нему.

Иллюстративный антагонист VEGF, используемый во всех приведенных ниже примерах, представляет собой (если не указано иное) димерную молекулу, имеющую две функциональные связывающие VEGF единицы. Каждая функциональная связывающая единица состоит из Ig-домена 2 из VEGFR1, слитого с Ig-доменом 3 из VEGFR2, который, в свою очередь, слит с шарнирной областью Fc-домена человеческого IgG1 (VEGFR1R2-FcΔC1 (a); кодируется SEQ ID NO: 1). Этот антагонист VEGF указан в приведенных ниже примерах как "VEGFT". Для целей следующих примеров введение "раз в месяц" эквивалентно введению один раз в четыре недели.

Пример 1: Фаза I клинических испытаний интравитреально вводимой химерной молекулы на основе VEGF рецептора (VEGFT) у субъектов с неоваскулярной AMD

В этом исследовании Фазы I, 21 субъект с неоваскулярной AMD получали однократную интравитреальную (IVT) дозу VEGFT. Каждая из пяти групп, включающих по три субъекта, получала либо 0,05, 0,15, 0,5, 2, либо 4 мг VEGFT, а шестая группа из шести субъектов получала 1 мг. Не сообщалось ни о каких серьезных нежелательных событиях, связанных с исследуемым лекарственным средством, и ни о каком определяемом внутриглазном воспалении. Предварительные результаты показали, что после инъекции VEGFT наблюдали быстрое уменьшение фовеальной толщины и объема желтого пятна, которое сохранялось на протяжении 6 недель. К Дню 43 во всех дозовых группах средняя избыточная толщина сетчатки [избыточная толщина сетчатки = (толщина сетчатки - 179мкм)] на оптической когерентной томографии (ОСТ) уменьшалась от 119мкм до 27мкм, как было оценено методом быстрого сканирования макулы, и от 194мкм до 60мкм, как было оценено с использованием однократного сканирования заднего полюса. Среднее увеличение максимальной остроты зрения с коррекцией (BCVA) составило 4,75 буквы, и BCVA была стабильной или улучшалась у 95% субъектов. В 2 группах введения наивысших доз (2 и 4 мг) среднее увеличение BCVA составило 13,5 буквы, при этом 3 из 6 субъектов показали улучшение ≥ 3 строки.

Пример 2: Фаза II клинических испытаний повторных доз интравитреально

вводимой химерной молекулы на основе VEGF рецептора (VEGFT) у субъектов с неоваскулярной AMD

Это исследование представляло собой двойное слепое рандомизированное исследование 3 доз (0,5, 2, и 4 мг) VEGFT, испытываемых с 4-недельными и/или 12-недельными интервалами между введениями. В этом исследовании было 5 следующих групп лечения: 1) 0,5 мг раз в 4 недели, 2) 0,5 мг раз в 12 недель, 3) 2 мг раз в 4 недели, 4) 2 мг раз в 12 недель и 5) 4 мг раз в 12 недель. Субъектам осуществляли введение с фиксированным интервалом в течение первых 12 недель, после чего их оценивали раз в 4 недели в течение 9 месяцев, в течение которых вводили дополнительные дозы на основании предварительно установленных критериев. Всех субъектов затем отслеживали в течение одного года после последней дозы VEGFT. Предварительные данные заранее запланированного промежуточного анализа показали, что VEGFT соответствовал первичной конечной точке статистически значимого уменьшения толщины сетчатки через 12 недель по сравнению с исходным уровнем (все группы, взятые вместе, уменьшение на 135 мкм, $p < 0,0001$). Среднее изменение остроты зрения по сравнению с исходным уровнем, являющееся ключевой вторичной конечной точкой исследования, также продемонстрировало статистически значимое улучшение (все группы, взятые вместе, увеличение на 5,9 буквы, $p < 0,0001$). Кроме того, у пациентов в группах, получавших только одну дозу, в среднем наблюдалось уменьшение избыточной толщины сетчатки ($p < 0,0001$) и повышение остроты зрения ($p = 0,012$) через 12 недель. Не было никаких серьезных побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных средств, и лечение антагонистами VEGF в целом хорошо переносилось. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были те, которые обычно связаны с интравитреальными инъекциями.

Пример 3: Фаза I клинических испытаний системного введения химерной молекулы на основе VEGF рецептора (VEGFT) у субъектов с неоваскулярной AMD

Это исследование представляло собой плацебо-контролируемое, на последовательных группах, с повышением дозы, исследование переносимости и биоэффекта VEGFT при введении путем внутривенной инфузии у субъектов с неоваскулярной AMD. Группам из 8 субъектов, удовлетворяющих критериям включения в исследование, что касается субфовеальной хориоидальной неоваскуляризации (CNV), связанной с AMD, назначали 4 внутривенных инъекции VEGFT или плацебо при уровнях дозы 0,3, 1 или 3 мг/кг в течение 8-недельного периода.

Большинство побочных эффектов, которые были связаны с VEGFT, были от легкой до умеренной степени тяжести, но 2 из 5 пациентов, получавших 3 мг/кг, испытывали дозоограничивающую токсичность (DLT) (один с гипертензией 4 степени и один с протеинурией 2 степени); поэтому все субъекты в группе с дозой 3 мг/кг не были включены в исследование. Средние процентные изменения избыточной толщины сетчатки составили: -12%, -10%, -66% и -60% для плацебо, 0,3, 1 и 3 мг/кг дозовых групп в день 15 (ANOVA $p < 0,02$) и -5,6%, + 47,2% и -63,3% для плацебо, 0,3 и 1 мг/кг дозовых групп в день 71 (ANOVA

$p < 0,02$). Произошло количественное улучшение BCVA у субъектов, получавших VEGFT. Как и следовало ожидать в таком небольшом исследовании, результаты не были статистически значимыми.

Пример 4: Фаза III клинических испытаний эффективности, безопасности и переносимости повторных доз интравитреальной инъекции VEGFT у субъектов с неоваскулярной возрастной дегенерацией желтого пятна

А. Цели, гипотезы и конечные точки

Осуществляли два параллельных клинических испытания фазы III для исследования применения VEGFT для лечения пациентов с неоваскулярной формой возрастной дегенерации желтого пятна (Исследование 1 и Исследование 2). Основная цель этих исследований заключалась в оценке эффективности интравитреального введения VEGFT по сравнению с ранибизумабом (Lucentis®, Genentech, Inc.), в парадигме “не хуже контроля”, для предотвращения умеренной потери зрения у субъектов со всеми подтипами неоваскулярной AMD.

Вторичными целями были (а) оценка безопасности и переносимости повторного интравитреального введения VEGFT у субъектов со всеми подтипами неоваскулярной AMD в течение периодов до 2 лет; и (b) оценка эффекта повторного интравитреального введения VEGFT на связанное со зрением качество жизни (QOL) у пациентов со всеми подтипами неоваскулярной AMD.

Первичная гипотеза этих исследований состояла в том, что доля субъектов, получавших VEGFT со стабильной или улучшенной BCVA (потеря < 15 букв), аналогична доле субъектов, получавших ранибизумаб, которые имеют стабильную или улучшенную BCVA, тем самым демонстрируя не меньшую эффективность, чем у контроля.

Первичной конечной точкой для этих исследований было предотвращение потери зрения больше или равной 15 буквам по таблице ETDRS, по сравнению с исходным уровнем, через 52 недели. Вторичные конечные точки были следующими: (а) изменение от базового уровня к Неделе 52 оценки по буквенной таблице ETDRS; (b) прибавка к Неделе 52, по сравнению с базовым уровнем, 15 букв или больше по таблице ETDRS; (c) изменение от базового уровня к Неделе 52 общей NEI VFQ-25 оценки; и (d) изменение от базового уровня к Неделе 52 площади CNV.

В. План исследования

Для каждого исследования субъектов случайным образом распределяли в соотношении 1:1:1:1 для лечения в соответствии с 1 из 4 схем введения доз: (1) введение 2 мг VEGFT раз в 4 недели (2Q4); (2) введение 0,5 мг VEGFT раз в 4 недели (0,5Q4); (3) введение 2 мг VEGFT раз в 4 недели до недели 8, а затем раз в 8 недель (с имитацией введения инъекции при промежуточных визитах через 4 недели, когда исследуемое лекарственное средство не вводили (2Q8); и (4) введение 0,5 мг ранибизумаба раз в 4 недели (RQ4). Субъекты, распределенные в (2Q8), получали инъекцию 2 мг раз в 4 недели до недели 8, а затем имитацию инъекции при промежуточных визитах через 4 недели (когда исследуемое лекарственное средство не вводили) в течение первых 52 недель

исследований. (Никаких имитаций инъекции на неделе 52).

Для каждого субъекта была запланирована продолжительность исследования 96 недель плюс период зачисления в исследование. В течение первых 52 недель (Год 1) субъекты получали интравитреальную (IVT) инъекцию или имитацию инъекции в исследуемый глаз раз в 4 недели. (Никаких имитаций инъекции на неделе 52). В течение второго года исследования субъектов следует оценивать каждые 4 недели и вводить IVT инъекцию исследуемого лекарственного средства с интервалами, определяемыми в соответствии со специфическими критериями введения доз, но не реже одного раза в 12 недель. (В течение второго года исследования не будут вводить имитации инъекций). В течение этого периода инъекции можно вводить с частотой раз в 4 недели, но не реже, чем раз в 12 недель, в соответствии со следующими критериями: (i) увеличение центральной толщины сетчатки ≥ 100 мкм по сравнению с самым низким предыдущим значением, как измерено методом оптической когерентной томографии (ОКТ); или (ii) потеря, по сравнению с лучшей предыдущей буквенной оценкой, не менее 5 букв по ETDRS в сочетании с рекуррентной жидкостью, как показывает ОКТ; или (iii) новая или персистирующая жидкость, как показывает ОКТ; или (iv) новая классическая неоваскуляризация или новое или персистирующее пропотевание, определенное методом флюоресцентной ангиографии (FA); или (v) новое макулярное кровоизлияние; или (vi) прошло 12 недель с момента предыдущей инъекции. В соответствии с данным протоколом, субъекты должны получать инъекцию по меньшей мере раз в 12 недель.

Субъектов оценивали с интервалами в 4 недели на безопасность и максимальную остроту зрения с коррекцией (BCVA) с использованием протокола ETDRS с расстоянием 4 метра. Качество жизни (QOL) оценивали при помощи опросника NEI VFQ-25. ОКТ и FA обследования осуществляли периодически.

В исследование было зачислено примерно 1200 субъектов, с целевым зачислением 300 субъектов на группу лечения.

Чтобы иметь право участвовать в этом исследовании, субъекты должны были иметь субфовеальную хориоидальную неоваскуляризацию (CNV) на фоне AMD. “Субфовеальная” CNV определялась как наличие субфовеальной неоваскуляризации, документально подтвержденной методом FA, или наличие поражения, которое расположено перифовеально, как показывает ангиография, но поражает фовеолярную зону. Приемлемость субъекта подтверждали на основании ангиографических критериев до рандомизации.

Только один глаз был обозначен как исследуемый глаз. Для субъектов, которые соответствовали критериям приемлемости в обоих глазах, глаз с худшей остротой зрения (VA) был выбран в качестве исследуемого глаза. Если оба глаза имели одинаковую VA, был выбран глаз с наиболее прозрачной линзой и глазной средой и наименьшим размером субфовеального рубца или географической атрофии. Если не было объективной основы для выбора исследуемого глаза, при выборе учитывали такие факторы, как доминирование глаза, другая патология глаза и предпочтения субъекта.

Критерии включения для обоих исследований были следующими: (i) подписанное информированное согласие; (ii) возраст не менее 50 лет; (iii) активные первичные субфовеальные CNV поражения на фоне AMD, включая перифовеальные поражения, которые поражают фовеолярную зону, о чем свидетельствует FA в исследуемом глазу; (iv) CNV по меньшей мере 50% от общего размера поражения; (v) максимальная острота зрения с коррекцией в исследовании лечения диабетической ретинопатии на ранних стадиях (ETDRS): от 20/40 до 20/320 (буквенная оценка от 73 до 25) в исследуемом глазу; (vi) желание, обязательное исполнение и способность возвращаться для всех посещений клиники и завершения всех процедур, связанных с исследованием; и (vii) может читать, понимать и имеет желание подписать форму информированного согласия (или, если не может читать из-за нарушений зрения, то ему это читает лицо, контролирующее подписание информированного согласия, или член семьи).

Критерии исключения для обоих исследований были следующими: 1. Любое предшествующее глазное (в исследуемом глазу) или системное лечение или операция по поводу неоваскулярной AMD, за исключением приема пищевых добавок или витаминов. 2. Любая предшествующая или сопутствующая терапия другим исследуемым препаратом для лечения неоваскулярной AMD в исследуемом глазу, за исключением приема пищевых добавок или витаминов. 3. Предшествующее лечение анти-VEGF средствами, как указано далее: (a) предшествующее лечение с использованием анти-VEGF терапии в исследуемом глазу не допускалось; (b) Предшествующее лечение с использованием анти-VEGF терапии в другом глазу исследуемым средством (не одобренным FDA, например, бевацизумабом) было разрешено не позднее чем за 3 месяца до первой дозы в исследовании, и такое лечение не разрешалось во время исследования. Предшествующее лечение с использованием одобренной анти-VEGF терапии на другом глазу было разрешено; (c) Предшествующая системная анти-VEGF терапия, исследуемая или одобренная FDA/Министерством здравоохранения Канады, была разрешена только не позднее чем за 3 месяца до первой дозы и не допускалась во время исследования. 4. Общий размер поражения > 12 площадей диска (30,5 мм², включая кровь, рубцы и неоваскуляризацию), как определено методом FA в исследуемом глазу. 5. Субретиальное кровоизлияние, составляющее 50% или более от общей площади поражения, или если кровь находится под фовеа и по размеру составляет 1 или более площадей диска в исследуемом глазу. (Если кровь находится под фовеа, то фовеа должна быть окружена на 270 градусов видимой CNV.) 6. Рубец или фиброз, составляющие > 50% общего поражения в исследуемом глазу. 7. Рубец, фиброз или атрофия с поражением центра фовеальной зоны. 8. Наличие перфораций или разрывов пигментного эпителия сетчатки, затрагивающих макулу, в исследуемом глазу. 9. История любого кровоизлияния в стекловидное тело в течение 4 недель до Визита 1 в исследуемом глазу. 10. Наличие других причин CNV, включая патологическую близорукость (сферический эквивалент -8 диоптрий или более отрицательный, или осевая длина 25 мм или более), синдром глазного гистоплазмоза, ангиоидные полосы, разрыв хориоидеи или мультифокальный хориоидит в исследуемом глазу. 11. История или клинические признаки диабетической ретинопатии,

диабетического макулярного отека или любого другого сосудистого заболевания, поражающего сетчатку, кроме AMD, в любом глазу. 12. Предшествующая витрэктомия в исследуемом глазу. 13. История отслоения сетчатки или лечения или операции по поводу отслоения сетчатки в исследуемом глазу. 14. Любая история перфорации сетчатки стадии 2 и выше в исследуемом глазу. 15. Любая интраокулярная или периокулярная операция в течение 3 месяцев до Дня 1 на исследуемом глазу, за исключением операции на веке, которая могла не проводиться за 1 месяц до Дня 1, при условии, что она вряд ли помешает инъекции. 16. Предшествующая трабекулэктомия или другая фильтрационная операция на исследуемом глазу. 17. Неконтролируемая глаукома (определяется как внутриглазное давление, превышающее или равное 25 мм рт.ст., несмотря на лечение препаратом от глаукомы) в исследуемом глазу. 18. Активное внутриглазное воспаление в любом глазу. 19. Активная глазная или периокулярная инфекция в любом глазу. 20. Любая глазная или периокулярная инфекция в течение последних 2 недель до скрининга на любом глазу. 21. Любая история увеита в любом глазу. 22. Активный склерит или эписклерит в любом глазу. 23. Наличие или история склеромалии в любом глазу. 24. Афакия или псевдофакия с отсутствием задней капсулы (если это не произошло в результате задней капсулотомии с применением лазера на иттриево-алюминиевом гранате [YAG]) в исследуемом глазу. 25. Предшествующая лучевая терапия в области исследуемого глаза. 26. История трансплантации роговицы или дистрофии роговицы в исследуемом глазу. 27. Значительные помутнения сред, включая катаракту, в исследуемом глазу, которые могут повлиять на остроту зрения, оценку безопасности или визуализацию глазного дна. 28. Любое сопутствующее внутриглазное состояние в исследуемом глазу (например, катаракта), которое, по мнению исследователя, может потребовать медицинского или хирургического вмешательства в течение 96-недельного периода исследования. 29. Любое сопутствующее глазное заболевание в исследуемом глазу, которое, по мнению исследователя, может либо увеличить риск для субъекта сверх того, что следует ожидать от стандартных процедур внутриглазной инъекции, либо иным образом может помешать процедуре инъекции или оценке эффективности или безопасности. 30. История другого заболевания, метаболическая дисфункция, результаты физического обследования или данные клинических лабораторных исследований, дающие основание к подозрению на заболевание или состояние, при котором противопоказано применение исследуемого препарата, или которые могут повлиять на интерпретацию результатов исследования или привести к высокому риску осложнений при лечении субъекта. 31. Участие в качестве субъекта в любом клиническом исследовании в течение 12 недель до Дня 1. 32. Любое системное или глазное лечение исследуемым средством в течение последних 3 месяцев до Дня 1. 33. Применение стероидов длительного действия, либо системным, либо внутриглазным путем, за 6 месяцев до Дня 1. 34. Любая история аллергии на повидон-йод. 35. Известна серьезная аллергия на флуоресцеин натрия для инъекций при ангиографии. 36. Наличие любых противопоказаний, указанных на одобренной FDA этикетке для ранибизумаба (Lucentis®). 37. Беременные или кормящие женщины, или женщины с детородным

потенциалом, не желающие применять адекватные методы контрацепции на протяжении всего исследования. Адекватные меры контрацепции включают оральные контрацептивы (стабильное применение в течение 2 или более циклов до скрининга); внутриматочный контрацептив; Depo-Provera®; имплантаты системы Norplant®; двустороннюю перевязку маточных труб; вазэктомию; презерватив или противозачаточный колпачок плюс противозачаточная губка, пена или желе.

Субъектам не разрешалось принимать какие-либо стандартные или исследуемые препараты для лечения AMD в исследуемом глазу, кроме назначенного им исследуемого лечения препаратом VEGFT или ранибизумабом, как указано в протоколе, до последнего визита/ преждевременного завершения исследования. Это включает лекарственные средства, вводимые локально (например, IVT, местным, слизисто-склеральным или периорбитальным путем введения), а также те, которые вводятся системно с целью лечения исследуемого и/или другого глаза.

Процедуры исследования в общем виде являются следующими:

Максимальная острота зрения с коррекцией: Зрительную функцию исследуемого глаза и другого глаза оценивали с использованием протокола ETDRS (Группа по изучению эффективности раннего лечения диабетической ретинопатии) на расстоянии 4 метра. Специалисты, оценивающие остроту зрения, прошли аттестацию, гарантирующую правильное измерение BCVA. Специалисты, оценивающие VA, должны были оставаться неосведомленными о назначениях лечения.

Оптическая когерентная томография: Сетчатку и повреждения оценивали с использованием ОСТ на исследуемом глазу. При скрининговом визите (визит 1) были получены и переданы изображения для обоих глаз. Все ОСТ изображения были получены с использованием Zeiss Stratus OCT™ с версией программного обеспечения 3 или выше. ОСТ изображения были отправлены в независимый центр расшифровки изображений, где изображения считывались как обезличенные данные во время визитов, где требовались ОСТ. Все ОСТ электронно архивировали в исследовательском центре как часть исходной документации. Подмножество ОСТ изображений считывали. Технические ОСТ специалисты должны были пройти аттестацию в центре расшифровки, гарантирующую, что они правильно и качественно выполняют работу, связанную с получением изображений. Были предприняты все меры для того, чтобы технические ОСТ специалисты на месте оставались неосведомленными о назначениях лечения.

Фотография глазного дна и флюоресцентная ангиография (ФА): Анатомическое состояние сосудистой сети сетчатки исследуемого глаза оценивали при помощи фундоскопии, фотографии глазного дна и ФА. При скрининговом визите (Визит 1) были получены и переданы данные фундоскопического исследования, фотографии глазного дна и ФА для обоих глаз. Снимки глазного дна и ангиографические изображения были отправлены в независимый центр расшифровки изображений, где изображения считывались как обезличенные данные. Центр расшифровки изображений подтверждал пригодность субъекта для участия в исследовании на основании ангиографических

критериев до рандомизации. Все изображения FA и глазного дна были заархивированы на сайте как часть исходной документации. Специалисты-фотографы должны были пройти аттестацию в центре расшифровки, гарантирующую, что они правильно и качественно выполняют работу, связанную с получением изображений. Были предприняты все меры для того, чтобы все специалисты-фотографы на месте оставались неосведомленными о назначениях лечения.

Качество жизни, связанное со зрением: Качество жизни, связанное со зрением, оценивали с использованием вопросника для оценки зрительной функции по 25 пунктам National Eye Institute (NEI VFQ-25) в задаваемом интервьюером формате. NEI VFQ-25 опрос осуществлялся квалифицированным персоналом в колл-центре, с которым был заключен договор. При скрининговом визите в исследовательском центре помогали субъекту и инициировали первый звонок в колл-центр, чтобы собрать всю контактную информацию субъекта и выполнить первый NEI VFQ-25 по телефону до рандомизации и интравитреальной (IVT) инъекции. Что касается всех последующих визитов, из колл-центра звонили субъекту по телефону, до IVT инъекции, чтобы заполнить анкету.

Внутриглазное давление: Внутриглазное давление (IOP) исследуемого глаза измеряли с использованием аппланационной тонометрии или Тонопена. Использовали один и тот же метод измерения IOP у каждого субъекта на протяжении всего исследования.

С. Обобщенные результаты (данные на неделю 52)

Первичная конечная точка (предотвращение умеренной или тяжелой потери зрения, как определено выше) достигалась всеми тремя VEGFT группами (2Q4, 0,5Q4 и 2Q8) в этом исследовании. Результаты обоих исследований приведены в Таблице 1.

Таблица 1

	Ранибизумаб 0,5 мг раз в месяц (RQ4)	VEGFT 0,5 мг раз в месяц (0,5Q4)	VEGFT 2 мг раз в месяц (2Q4)	VEGFT 2 мг раз в 8 недель ^[a] (2Q8)
Поддержание зрения* (% пациентов с потерей <15 букв) к неделе 52 по сравнению с исходным уровнем				
Исследование 1	94,4%	95,9%**	95,1%**	95,1%**
Исследование 2	94,4%	96,3%**	95,6%**	95,6%**
Среднее улучшение зрения* (буквы) через 52 недели по сравнению с исходным уровнем (p-значение vs RQ4)***				
Исследование 1	8,1	6,9 (NS)	10,9 (p<0,01)	7,9 (NS)
Исследование 2	9,4	9,7 (NS)	7,6 (NS)	8,9 (NS)

^[a] После трех начальных месячных доз

* Остроту зрения измеряли как общее количество букв, прочитанных правильно по

таблице исследования эффективности раннего лечения диабетической ретинопатии (ETDRS).

** Статистически не хуже на основании предела не меньшей эффективности 10%, с использованием доверительного интервала (95,1% и 95% для Исследования 1 и Исследования 2, соответственно)

*** Испытание на преимущество

NS=незначимый

В Исследовании 1 пациенты, получающие VEGFT 2мг раз в месяц (2Q4), достигали более статистически значимого среднего улучшения остроты зрения к неделе 52 по сравнению с исходным уровнем (вторичная конечная точка), по сравнению с ранибизумабом 0,5мг раз в месяц (RQ4); пациенты, получающие VEGFT 2мг раз в месяц, в среднем прибавляли 10,9 букв по сравнению со средним прибавлением 8,1 букв при введении ранибизумаба 0,5мг раз в месяц ($p < 0,01$). Все другие дозовые группы VEGFT в Исследовании 1 и все дозовые группы в Исследовании 2 статистически не отличались от ранибизумаба в этой вторичной конечной точке.

В целом благоприятный профиль безопасности наблюдался как для VEGFT, так и для ранибизумаба. В обоих исследованиях частота возникновения нежелательных явлений, возникающих при лечении глаз, была сбалансированной во всех четырех группах лечения, причем наиболее частые события были связаны с процедурой инъекции, основным заболеванием и/или процессом старения. Наиболее частыми глазными побочными эффектами были конъюнктивальное кровоизлияние, дегенерация желтого пятна, боль в глазах, кровоизлияние в сетчатку и плавающие помутнения в стекловидном теле. Наиболее частые серьезные не офтальмологические нежелательные явления были типичными из тех, о которых сообщалось в этой пожилой популяции, которая получала интравитреальное лечение от мокрой AMD; наиболее частыми случаями были падения, пневмония, инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, рак молочной железы и острый коронарный синдром. Не было заметных различий среди исследуемых групп.

Пример 5: Фаза II клинического испытания VEGFT у субъектов с диабетическим макулярным отеком (DME)

В этом исследовании 221 пациента с клинически значимым DME, затрагивающим центральную часть макулы, случайным образом распределяли в группы лечения, и 219 пациентов лечили при пропорциональном распределении по пяти группам. Контрольная группа получала лазерную терапию макулярного отека в начале исследования, и пациенты имели право на повторное лазерное лечение, но не чаще, чем с 16-недельными интервалами. Остальные четыре группы получали VEGFT путем интравитреальной инъекции следующим образом: две группы получали 0,5 или 2 мг VEGFT один раз в четыре недели в течение 12-месячного периода (0,5Q4 и 2Q4, соответственно). Две группы получали три начальных дозы 2 мг VEGFT один раз в четыре недели (т.е. на исходном уровне и 4 и 8 неделях), затем вплоть до недели 52 вводили либо один раз в 8 недель (2Q8), либо по

необходимости с очень строгими критериями повторного введения (PRN). Среднее повышение остроты зрения по сравнению с исходным уровнем было таким, как показано в Таблице 2:

Таблица 2

	n	Среднее изменение остроты зрения к неделе 24 по сравнению с исходным уровнем (буквы)	Среднее изменение остроты зрения к неделе 52 по сравнению с исходным уровнем (буквы)
Лазер	44	2,5	-1,3
VEGFT 0,5 мг раз в месяц (0,5Q4)	44	8,6**	11,0**
VEGFT 2 мг раз в месяц (2Q4)	44	11,4**	13,1**
VEGFT 2 мг раз в 8 недель ^[a] (2Q8)	42	8,5**	9,7**
VEGFT 2 мг по необходимости ^[a] (PRN)	45	10,3**	12,0**

^[a] После трех начальных месячных доз

** $p < 0,01$ по сравнению с лазером

В этом исследовании улучшение остроты зрения, достигаемое при введении VEGFT к неделе 24, поддерживалось или количественно улучшалось вплоть до завершения исследования к неделе 52 во всех группах исследования VEGFT, включая группу введения 2 мг раз в два месяца.

Как продемонстрировано в представленных выше Примерах, введение VEGFT пациентам, страдающим ангиогенными глазными заболеваниями (*например*, AMD и DME), с частотой один раз в 8 недель, после одной начальной дозы и двух вторичных доз, вводимых с интервалом в четыре недели, приводило к значительному предотвращению умеренной или тяжелой потери зрения или улучшениям остроты зрения.

Пример 6: Рандомизированное многоцентровое двойное слепое испытание лечения ранее нелеченных пациентов с макулярным отеком на фоне CRVO

В этом рандомизированном двойном слепом исследовании Фазы 3 пациенты получали 6 инъекций раз в месяц либо 2 мг интравитреально VEGFT (114 пациентов), либо имитацию инъекций (73 пациентов). Начиная с Недели 24 до Недели 52 все пациенты получали 2 мг VEGFT по мере необходимости (PRN) в соответствии с критериями повторного лечения. Таким образом, "пациенты, получавшие имитацию инъекции" означает, что пациенты получали имитации инъекций один раз в четыре недели, начиная с

Недели 0 вплоть до недели 20, с последующим интравитреальным введением VEGFT по мере необходимости, начиная с Недели 24 вплоть до Недели 52. "Получавшие VEGFT пациенты" означает, что пациенты получали интравитреальные инъекции VEGFT один раз в четыре недели, начиная с Недели 0 вплоть до Недели 20, с последующим интравитреальным введением VEGFT по мере необходимости, начиная с Недели 24 вплоть до Недели 52. Первичной конечной точкой была доля пациентов с прибавлением ≥ 15 букв по ETDRS от базового уровня к Неделе 24. Также оценивали вторичные результаты, определяемые визуально, анатомически и на основании опросника Quality of Life NEI VFQ-25, к Неделе 24 и 52.

К Неделе 24 у 56,1% получавших VEGFT пациентов прибавлялось ≥ 15 ETDRS букв от базового уровня vs 12,3% пациентов, получавших имитацию инъекции ($P < 0,0001$). Подобным образом, к Неделе 52 у 55,3% получавших VEGFT пациентов прибавлялось ≥ 15 букв vs 30,1% пациентов, получавших имитацию инъекции ($P < 0,01$). К Неделе 52 у получавших VEGFT пациентов прибавлялось в среднем 16,2 букв vs 3,8 букв у пациентов, получавших имитацию инъекции ($P < 0,001$). Среднее количество инъекций составило 2,7 для получавших VEGFT пациентов vs 3,9 для пациентов, получавших имитацию инъекции. Среднее изменение толщины центральной части сетчатки составило -413,0 мкм для получавших VEGFT пациентов vs -381,8 мкм для пациентов, получавших имитацию инъекции. Доля пациентов с глазной неоваскуляризацией к Неделе 24 составляла 0% для получавших VEGFT пациентов и 6,8% для пациентов, получавших имитацию инъекции, соответственно; к Неделе 52, после получения VEGFT PRN, доля пациентов составила 0% и 6,8% для получавших VEGFT и имитацию инъекции, соответственно. К Неделе 24, среднее изменение от базового уровня общей оценки VFQ-25 составило 7,2 vs 0,7 для групп, получавших VEGFT и имитацию инъекции; к Неделе 52 оценки составляли 7,5 vs 5,1 для групп, получавших VEGFT и имитацию инъекции.

Этот Пример подтверждает, что введение ежемесячно 2 мг интравитреальной VEGFT инъекции приводило к статистически значимому улучшению остроты зрения к Неделе 24, которое поддерживалось вплоть до недели 52 при PRN введении, по сравнению с имитацией-PRN лечением. VEGFT в основном лучше переносился и в основном имел благоприятный профиль безопасности.

Пример 7: Схемы введения доз

Конкретные не ограничивающие примеры схем введения доз, охватываемых объемом настоящего изобретения, являются следующими:

VEGFT 2 мг (0,05 мл), вводимый путем интравитреальной инъекции один раз в 4 недели (раз в месяц).

VEGFT 2 мг (0,5 мл), вводимый путем интравитреальной инъекции один раз в 4 недели в течение первых 8 недель, с последующим введением 2 мг (0,05 мл) путем интравитреальной инъекции один раз в 8 недель.

VEGFT 2 мг (0,5 мл), вводимый путем интравитреальной инъекции один раз в 4 недели в течение первых 8 недель, с последующим введением 2 мг (0,05 мл) путем

анатомической оценки (определяется лечащим врачом или другим квалифицированным медицинским работником).

VEGFT 2 мг (0,5 мл), вводимый путем интравитреальной инъекции один раз в 4 недели в течение первых 20 недель, с последующим введением 2 мг (0,05 мл) путем интравитреальной инъекции, вводимой *pro re nata* (PRN), на основании результатов визуальной и/или анатомической оценки (определяется лечащим врачом или другим квалифицированным медицинским работником).

VEGFT 2 мг (0,5 мл), вводимый путем интравитреальной инъекции один раз в 4 недели в течение первых 24 недель, с последующим введением 2 мг (0,05 мл) путем интравитреальной инъекции один раз в 8 недель.

VEGFT 2 мг (0,5 мл), вводимый путем интравитреальной инъекции один раз в 4 недели в течение первых 24 недель, с последующим введением 2 мг (0,05 мл) путем интравитреальной инъекции менее часто на основании результатов визуальной и/или анатомической оценки (определяется лечащим врачом или другим квалифицированным медицинским работником).

VEGFT 2 мг (0,5 мл), вводимый путем интравитреальной инъекции один раз в 4 недели в течение первых 24 недель, с последующим введением 2 мг (0,05 мл) путем интравитреальной инъекции, вводимой *pro re nata* (PRN), на основании результатов визуальной и/или анатомической оценки (определяется лечащим врачом или другим квалифицированным медицинским работником).

VEGFT 2 мг (0,5 мл), вводимый путем интравитреальной инъекции один раз в 4 недели в течение первых 28 недель, с последующим введением 2 мг (0,05 мл) путем интравитреальной инъекции один раз в 8 недель.

VEGFT 2 мг (0,5 мл), вводимый путем интравитреальной инъекции один раз в 4 недели в течение первых 28 недель, с последующим введением 2 мг (0,05 мл) путем интравитреальной инъекции менее часто на основании результатов визуальной и/или анатомической оценки (определяется лечащим врачом или другим квалифицированным медицинским работником).

VEGFT 2 мг (0,5 мл), вводимый путем интравитреальной инъекции один раз в 4 недели в течение первых 28 недель, с последующим введением 2 мг (0,05 мл) путем интравитреальной инъекции, вводимой *pro re nata* (PRN), на основании результатов визуальной и/или анатомической оценки (определяется лечащим врачом или другим квалифицированным медицинским работником).

VEGFT 2 мг (0,05 мл), вводимый путем интравитреальной инъекции в виде одной начальной дозы, с последующим введением дополнительных доз, вводимых *pro re nata* (PRN), на основании результатов визуальной и/или анатомической оценки (определяется лечащим врачом или другим квалифицированным медицинским работником).

Изменения описанных выше схем введения доз будут очевидны специалистам в данной области и также охватываются объемом настоящего изобретения. Например, количество VEGFT и/или объем композиции, вводимой пациенту, может варьироваться в

зависимости от характеристик пациента, тяжести заболевания и других диагностических оценок, как определяется лечащим врачом или другим квалифицированным медицинским работником.

Любую из представленных выше схем введения можно использовать для лечения, *например*, возрастной дегенерации желтого пятна (*например*, мокрой AMD, экссудативной AMD и т.д.), окклюзии вены сетчатки (RVO), окклюзии центральной вены сетчатки (CRVO; *например*, макулярного отека вследствие CRVO), окклюзии ветви вены сетчатки (BRVO), диабетического макулярного отека (DME), хориоидальной неоваскуляризации (CNV; *например*, миопической CNV), неоваскуляризации радужной оболочки, неоваскулярной глаукомы, послеоперационного фиброза при глаукоме, пролиферативной витреоретинопатии (PVR), неоваскуляризации диска зрительного нерва, неоваскуляризации роговицы, неоваскуляризации сетчатки, витреальной неоваскуляризации, панны, птеригиума, сосудистой ретинопатии и т.д.

Пример 8: Фаза 3 двойного слепого рандомизированного исследования эффективности и безопасности интравитреального введения IAI у пациентов с NPDR от умеренной степени тяжести до тяжелой (PANORAMA) - результаты к Неделе 24 и 52

Это была фаза 3 двойного слепого рандомизированного исследования эффективности и безопасности IVT (интравитреальной инъекции) афлиберцепта (IAI) для облегчения непролиферативной диабетической ретинопатии от умеренной степени тяжести до тяжелой (NPDR). Эти данные относятся к результатам, достигаемым через 24 недели и 52 недели.

Удовлетворяющих критериям пациентов зачисляли в 1 из 3 групп лечения в 1:1:1 схеме рандомизации и стратифицировали на основании оценки по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS) (уровень 47 vs. уровня 53) (см. Фиг. 5 и Фиг. 6). Только 1 глаз выбирали в качестве исследуемого глаза.

План исследования

Первичным критерием эффективности в исследовании является доля пациентов, у которых было улучшение на ≥ 2 ступени от исходного уровня по DRSS в объединенных 2Q8 и 2Q16 группах к Неделе 24, и в каждой группе отдельно к Неделе 52.

Пациентов оценивают на эффективность (максимальная острота зрения с коррекцией [BCVA] с использованием протокола исследования эффективности раннего лечения диабетической ретинопатии [ETDRS] с расстоянием 4 метра, спектральной доменной оптической когерентной томографии [SD OCT] и флуоресцентной ангиографии [FA]/визуализации глазного дна [FP]), а также на безопасность для зрения и системную безопасность (включая офтальмологическое обследование, проверку поля зрения и лабораторные исследования) вплоть до недели 100.

Вторичные критерии эффективности также тестируют к Неделе 52, и они являются следующими:

- (1) Доля пациентов, у которых развивались угрожающие зрению осложнения (VTC)

в результате диабетической ретинопатии вплоть до недели 52. Угрожающие зрению осложнения определяются как комбинированный результат PDR (включая пациентов с кровоизлиянием в стекловидное тело или тракционной отслойкой сетчатки, которые, как считают, являются результатом PDR) и ASNV. ASNV определяется как неоваскуляризация радужной оболочки (по меньшей мере 2 кумулятивных полных часа) и/или характерная неоваскуляризация радужно-роговичного угла

(2) Доля пациентов, у которых развивался CI DME вплоть до недели 52

(3) Время до развития угрожающего зрению осложнения вплоть до недели 52

(4) Время до развития CI DME (затрагивающий центральную часть DME) вплоть до недели 52

(5) Доля пациентов, которые получали PRP (панретиальную фотокоагуляцию) вплоть до недели 52, включая пациентов перенесших витрэктомию с эндолазерной коагуляцией

(6) Площадь под кривой (AUC) для изменения BCVA от базового уровня к Неделе 52.

График проведения исследования

День -21 до -1: Скрининговый визит (визит 1)

День 1: Исходный визит (визит 2)

Неделя 24: Первичный критерий эффективности (2Q8 & 2Q16 объединенные) (визит 7)

Неделя 52: Первичный критерий эффективности (2Q8 & 2Q16 отдельно) и все вторичные критерии эффективности (визит 11)

Неделя 100: Завершение исследования (визит 18)

Критерии исключения: Пациенты, которые соответствовали любому из следующих критериев либо при скрининговом визите, либо в день 1, исключались из исследования:

(1) Присутствие DME, угрожающего центру макулы (в пределах 1000 микрон от фовеального центра) в исследуемом глазу;

(2) Подтверждение неоваскуляризации сетчатки при клиническом обследовании или FA (флуоресцентной ангиографии);

(3) Любая предшествующая фокальная или секторальная лазерная фотокоагуляция (в пределах 1000 микрон от фовеального центра) или любое предшествующей PRP в исследуемом глазу;

(4) Любое предшествующее системное введение анти-VEGF или IVT введение анти-VEGF в исследуемый глаз;

(5) Любое предшествующее внутриглазное введение стероидов в исследуемый глаз; периокулярное введение стероидов в исследуемый глаз за 120 дней до Дня 1;

(6) История витреоретинальной хирургической процедуры в исследуемом глазу;

(7) Внутриглазное давление (IOP) ≥ 25 мм рт.ст. в исследуемом глазу;

(8) Подтверждение активного инфекционного блефарита, кератита, склерита или

конъюнктивита в любом глазу;

(9) Любое внутриглазное воспаление или инфекция в любом глазу в течение 3 месяцев до скринингового визита;

(10) Присутствие ASNV, кровоизлияния в стекловидное тело или тракционной отслойки сетчатки, наблюдаемых при скрининговых оценках в исследуемом глазу;

(11) Глазные среды недостаточного качества для получения изображений глазного дна и оптической когерентной томографии (ОСТ) в исследуемом глазу; аллергия на флуоресцеин, исключающая возможность флуоресцентной ангиографии;

(12) Гемоглобин A1c (HbA1c) $>12\%$ или, если HbA1c составляет $\leq 12\%$, сахарный диабет не контролируется, по мнению исследователя;

(13) неконтролируемое артериальное давление (определяемое как систолическое >160 мм рт.ст. или диастолическое >95 мм рт.ст., когда пациент сидит);

(14) История цереброваскулярного осложнения или инфаркта миокарда в течение 180 дней до дня 1;

(15) Почечная недостаточность, диализ или история трансплантации почки;

(16) женщины, которые кормят грудью или имеют положительный тест на беременность сывороточный hCG/моча при скрининговом или исходном визите;

(17) Любое сопутствующее глазное заболевание в исследуемом глазу, которое, по мнению исследователя, может либо увеличить риск для субъекта сверх того, что следует ожидать от стандартных процедур внутриглазной инъекции, либо иным образом может помешать процедуре инъекции или оценке эффективности или безопасности;

(18) История другого заболевания, метаболическая дисфункция, результаты физического обследования или данные клинических лабораторных исследований, дающие основание подозревать заболевание или состояние, при котором противопоказано применение исследуемого препарата, или которые могут повлиять на интерпретацию результатов исследования или привести к высокому риску осложнений, связанных с лечением, у субъекта;

(19) Участие в качестве пациента в любом интервенционном клиническом исследовании в течение 12 недель до дня 1 исследования;

(20) Сексуально активные мужчины* или женщины с детородным потенциалом**, которые не желают применять адекватную контрацепцию до начальной дозы/начала первого лечения, во время исследования и в течение по меньшей мере 3 месяцев после последней дозы. Адекватные меры контрацепции включают стабильное использование оральных контрацептивов или других рецептурных фармацевтических контрацептивов в течение 2 или более менструальных циклов перед скринингом; внутриматочное устройство; двусторонняя перевязка маточных труб; вазэктомии; презерватив плюс противозачаточная губка, пена или желе, или противозачаточный колпачок плюс противозачаточная губка, пена или желе.

* Контрацепция не требуется для мужчин с документально подтвержденной вазэктомией.

**** Женщины в постменопаузе должны иметь аменорею в течение по меньшей мере 12 месяцев, чтобы их не рассматривали как имеющих детородный потенциал. Тестирование на беременность и контрацепция не требуются для женщин с документально подтвержденной гистерэктомией или перевязкой маточных труб.**

(21) Пациенты, которые получают системное анти-VEGF лечение (то есть бевацизумаб, зив-афлиберцепт) для лечения онкологии (если пациенту требуется системное анти-VEGF лечение во время исследования, пациент должен быть исключен).

Схема лечения: Для 3 групп лечения использовали следующие схемы введения доз с дня 1 до недели 48:

2Q8: афлиберцепт 2 мг Q8 до недели 48 (после 5 начальных месячных доз), с последующей гибкой схемой лечения с 2 мг афлиберцепта после недели 52;

2Q16: афлиберцепт 2 мг Q16 до недели 96 (после 3 начальных месячных доз и 1 Q8 интервала);

Имитация: имитации инъекций раз в 4 недели (Q4) до недели 16, с последующими имитациями инъекций Q8 до недели 96.

Представленные данные могут относиться к 2Q16 дозовой группе, указанной как “Группа 1”; 2Q8 дозовой группе, указанной как “Группа 2”, и группе с имитацией введения, указанной как “Имитация”.

См. Фиг. 3 и Фиг. 4.

Количество инъекций, полученное каждой дозовой группой через 24 недели, показано на Фиг. 7, а количество инъекций через 52 недели показано на Фиг. 20.

Для поддержания слепого режима исследования имитации инъекций осуществляют для 2Q8 и 2Q16 групп при визитах во время лечения, во время которых пациенты не будут получать инъекцию активного вещества вплоть до недели 96, и при всех визитах во время лечения для группы имитации введения от исходного визита до недели 96. Слепой режим исследования поддерживают до завершения исследования (неделя 100).

Вспомогательное лечение в исследуемом глазу: Пациентов, у которых развивается PDR, ASNV или затрагивающий центральную часть DME (CI DME) в исследуемом глазу, лечат, если это считается подходящим, врач, не осведомленный о назначенном исследуемом лечении. Для любого из этих осложнений FP (визуализацию глазного дна) осуществляют до вспомогательного лечения.

Пациенты, у которых развивается CI DME, принимают IVT афлиберцепт или лазерную фотокоагуляцию и больше не принимают рандомизированно назначенного лечения. Вспомогательное лечение осуществляется осведомленным или не осведомленным об исследуемом лечении врачом.

Пациенты, у которых развивается PDR и/или ASNV, получают PRP или витрэктомия с эндолазерной коагуляцией, если необходимо, но остаются на схеме рандомизированно назначенного лечения. Панретинальная фотокоагуляция или хирургическое вмешательство осуществляется осведомленным или не осведомленным об исследуемом лечении врачом. Кроме того, вводят 1 инъекцию афлиберцепта, которую

должен вводить осведомленный о лечении врач.

Если осуществляют лечение DME, ASNV или PDR, данные о пациенте являются цензурированными со времени лечения для первичного анализа.

Исследуемая популяция

В исследование было зачислено 402 пациентов.

Популяция пациентов включала мужчин или женщин с сахарным диабетом 1 или 2 типа, которые имели NPDR от умеренно тяжелой до тяжелой степени (без DME, угрожающего центру макулы), у которых PRP можно безопасно откладывать на по меньшей мере 6 месяцев. См. Фиг. 5 и Фиг. 6. Около 75% пациентов имели DRSS 47, и около 25% имели DRSS 53.

Для пациентов, которые удовлетворяют критериям приемлемости для обоих глаз, в качестве исследуемого глаза выбран глаз с наиболее серьезной оценкой DRSS. Если оба глаза имеют одинаковые оценки, при выборе учитываются такие факторы, как доминирование глаза и предпочтения пациента.

Офтальмологические процедуры (эффективность и безопасность)

Максимальная острота зрения с коррекцией (BCVA): Зрительную функцию исследуемого глаза и другого глаза оценивают с использованием протокола ETDRS (Группа исследования эффективности раннего лечения диабетической ретинопатии 1985) на расстоянии 4 метра при каждом предусмотренном исследованием визите. Специалисты, проверяющие остроту зрения, проходили аттестацию, чтобы гарантировать правильное измерение BCVA. Специалист, проверяющий VA остается неосведомленным о назначении лечения. Максимальную остроту зрения с коррекцией проверяют до осуществления каких-либо других офтальмологических процедур.

Внутриглазное Давление (IOP): Внутриглазное давление исследуемого глаза измеряют при каждом визите с использованием аппланационной тонометрии по Гольдману или Тонопен™. Такой же способ измерения IOP используют в ходе всего исследования для каждого индивидуального пациента. Внутриглазное давление измеряют перед введением препарата (билатерально) врач (или назначенное лицо), не осведомленный о назначении лечения, и примерно через 30 минут после введения препарата (исследуемый глаз) врач (или назначенное лицо), осведомленный о назначении лечения.

Исследование с использованием щелевой лампы: Исследование структуры передней камеры глаза и глазной аднексии у пациента осуществляется билатерально перед введением препарата при каждом предусмотренном исследованием визите с использованием щелевой лампы исследователем, не осведомленным о назначении лечения.

Гониоскопия. Пациентов оценивают на развитие неоваскуляризации радужно-роговичного угла методом гониоскопии в сочетании с биомикроскопией с щелевой лампой. Обследование осуществляют только на исследуемом глазу перед применением мидриатических средств или при наличии явного рубеоза.

Обратная офтальмоскопия: Обследование заднего полюса и периферической сетчатки у пациента осуществляется методом обратной офтальмоскопии при каждом

предусмотренном исследованием визите перед введением препарата (билатерально) исследователем, не осведомленным о назначении лечения, и после введения препарата (исследуемый глаз) исследователем, осведомленным о назначении лечения. Оценку после введения препарата осуществляют сразу после инъекции (активное лекарственное средство или имитация).

Визуализация глазного дна (FP)/Флуоресцентная ангиография (FA): Анатомическое состояние сосудистой сети сетчатки и уровень DRSS оцениваются методом FA и FP.

Спектральная доменная оптическая когерентная томография (SD-OCT): Характеристики сетчатки оценивают при каждом визите с использованием SD-OCT. Получают и пересылают изображения для обоих глаз. Изображения пересылают в независимый центр расшифровки изображений, где их считывают как обезличенные данные. Все OCT электронно архивируют в исследовательских центрах как часть исходной документации. Технические специалисты в области оптической когерентной томографии должны пройти аттестацию в центре расшифровки, гарантирующую, что они правильно и качественно выполняют работу, связанную с получением изображений. Предпринимаются все меры для того, чтобы технические OCT специалисты в исследовательском центре оставались неосведомленными о назначении лечения.

Тестирование поля зрения: Поле зрения оценивается на исследуемом глазу с использованием анализатора поля зрения Хамфри в центрах, для которых доступно это устройство. Технические специалисты должны пройти аттестацию для обеспечения согласованности и качественного осуществления процедур тестирования. Предпринимаются все меры для того, чтобы технические специалисты в исследовательском центре, оценивающие поле зрения, оставались неосведомленными о назначении лечения.

Неблагоприятные явления (AE)

Общая безопасность оценивалась путем оценки нежелательных явлений, возникающих при лечении (TEAE), физического обследования, электрокардиограмм (ЭКГ), показателей жизненно важных функций и лабораторных анализов клинической безопасности (гематология, химия крови, гемоглобин A1c [HbA1c] и анализ мочи) в разные моменты времени.

TEAE определяется как событие (или обострение ранее существовавшего события в течение периода лечения), которое наблюдается или о котором сообщается после первого приема исследуемого лекарственного средства и не позднее, чем через 30 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства (инъекция активного вещества или имитация инъекции).

Исследователь (или назначенное им лицо) регистрирует все AE, которые возникают с момента подписания информированного согласия до конца исследования. О всех серьезных нежелательных явлениях (SAE), независимо от оценки причинно-следственной связи с исследуемым лекарственным средством, необходимо сообщать в течение 24 часов.

Другие события, о которых необходимо сообщать в течение 24 часов, включают симптоматическую передозировку исследуемого лекарственного средства (случайную или

преднамеренную передозировку, по меньшей мере в 2 раза превышающую предполагаемую дозу исследуемого лекарственного средства в пределах предполагаемого терапевтического окна, если она связана с АЕ) и беременность.

Степень тяжести нежелательных явлений будет классифицироваться в соответствии со следующей шкалой:

Легкое: Не оказывает существенного влияния на нормальный уровень функционирования пациента. Это может быть раздражение. Отпускаемые по рецепту лекарственные средства обычно не нужны для облегчения симптомов, но могут быть назначены в соответствии с индивидуальными особенностями пациента.

Умеренное: Вызывает некоторое нарушение функционирования, но не представляет опасности для здоровья. Это является неудобством или помехой. Лечение симптомов может быть необходимо.

Тяжелое: Вызывает значительные нарушения функционирования или трудоспособности и является явной угрозой для здоровья пациента. Может осуществляться лечение симптомов, и/или пациент может быть госпитализирован.

Результаты и выводы

Доля пациентов с улучшением на ≥ 2 ступени по DRSS была значительно больше в IAI группах по сравнению с группами имитации введения. См. Фиг. 8, 19, 21 и 22. Пациенты также достигали улучшение на ≥ 3 ступени в IAI группах vs групп имитации введения. См. Фиг. 9 и 32.

IAI снижала количество пациентов, у которых развивались VTC и CI-DME. Доля пациентов с VTC и/или DME к неделе 24 и 52 показана на Фиг. 10 и 23. Анализ Каплана-Мейера вероятности развития VTC или CI-DME у пациентов в каждой группе лечения в течение времени показан на Фиг. 24 и 25. Угрожающее зрению осложнение (VTC) представляет собой прогрессирование до пролиферативной диабетической ретинопатии (PDR) и неоваскуляризации переднего сегмента глаза (ASNV).

Изменения максимальной остроты зрения с коррекцией (BCVA) у пациентов в каждой группе лечения к неделе 24 и 52 показаны на Фиг. 11 и 26. Изменения толщины центральной части сетчатки в каждой группе лечения показаны на Фиг. 12 и 27.

Результаты оценки эффективности были одинаковыми в группах 2Q16 (Группа 1) и 2Q8 (Группа 2).

Представлены нежелательные глазные явления, возникшие в ходе лечения к неделе 24 и 52 (TEAE) (Фиг. 13 и 28, соответственно), серьезные глазные TEAE к неделе 24 и 52 (Фиг. 14 и 29, соответственно), внутриглазное воспаление к неделе 24 и 52 (Фиг. 15 и 30, соответственно), и события, определенные на основании результатов совместного анализа антитромбоцитарной терапии (АРТС) к неделе 24 и 52 (Фиг. 16 и 31, соответственно), и случаи смерти к неделе 24 (Фиг. 17). К неделе 52 было в общей сложности 7 смертей (7 в группе имитации лечения и 1 в q8w группе лечения). (АРТС: см. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trial of antiplatelet therapy - II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. Br Med J 1994; 308:168-171; и

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Br Med J 2002; 324:71-86).

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

SEQ ID NO:1 (последовательность ДНК, содержащая 1377 нуклеотидов):
 ATGGTCAGCTACTGGGACACCGGGGTCCTGCTGTGCGCGCTGCTCAGCTGTCTGCTT
 CTCACAGGATCTAGTTCCGGAAGTGATACCGGTAGACCTTTCGTAGAGATGTACAGT
 GAAATCCCCGAAATTATACACATGACTGAAGGAAGGGAGCTCGTCATTCCCTGCCG
 GGTTACGTCACCTAACATCACTGTTACTTTAAAAAAGTTTCCACTTGACACTTTGATC
 CCTGATGGAAAACGCATAATCTGGGACAGTAGAAAGGGCTTCATCATATCAAATGC
 AACGTACAAAGAAATAGGGCTTCTGACCTGTGAAGCAACAGTCAATGGGCATTTGT
 ATAAGACAAACTATCTCACACATCGACAAACCAATACAATCATAGATGTGGTTCTG
 AGTCCGTCTCATGGAATTGAACTATCTGTTGGAGAAAAGCTTGTCTTAAATTGTACA
 GCAAGAACTGAACTAAATGTGGGGATTGACTTCAACTGGGAATACCCTTCTTCGAA
 GCATCAGCATAAGAACTTGTAACCGAGACCTAAAAACCCAGTCTGGGAGTGAGA
 TGAAGAAATTTTTGAGCACCTTAACTATAGATGGTGTAACCCGGAGTGACCAAGGA
 TTGTACACCTGTGCAGCATCCAGTGGGCTGATGACCAAGAAGAACAGCACATTTGTC
 AGGGTCCATGAAAAGGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAACT
 CCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT
 CTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTG
 AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
 CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT
 GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCC
 TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA
 CAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTACGCCT
 GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
 ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
 TCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
 CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG
 CCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

SEQ ID NO:2 (полипептидная последовательность, содержащая 458 аминокислот):
 MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPC
 RVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNY
 LTHRQNTNIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVNVIDFNWEYPSSKHQHKLVN
 RDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKTHT
 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
 HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
 PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
 GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Объем настоящего изобретения не ограничивается конкретными вариантами

осуществления, описанными в настоящей заявке. Действительно, различные модификации изобретения в дополнение к тем, которые описаны в настоящей заявке, будут очевидны специалистам в данной области из представленного выше описания и прилагаемых чертежей. Предполагается, что такие модификации охватываются объемом прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ для лечения или профилактики диабетической ретинопатии у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение, в глаз пациента,

(i) 3 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16), или

(ii) 3 или 5 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 8 недель;

около 2 мг антагониста VEGF, который представляет собой химерную молекулу на основе VEGF рецептора; необязательно в сочетании с другим терапевтическим средством или терапевтической процедурой.

2. Способ по п. 1 где антагонист VEGF

(i) включает (1) компонент VEGFR1, включающий аминокислоты 27-129 SEQ ID NO:2; (2) компонент VEGFR2, включающий аминокислоты 130-231 SEQ ID NO:2; и (3) компонент мультимеризации, включающий аминокислоты 232-457 SEQ ID NO:2;

(ii) включает (1) иммуноглобулин-подобный (Ig) домен 2 первого VEGF рецептора и (2) Ig домен 3 второго VEGF рецептора, и (3) мультимеризующий компонент;

(iii) представляет собой афлиберцепт; или

(iv) представляет собой конберцепт.

3. Способ по любому из пп. 1-2, где пациенту вводят антагонист VEGF путем интравитреальной инъекции.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где пациенту вводят 3 или 5 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими дозами раз в 8 недель.

5. Способ по любому из пп. 1-3, где пациенту вводят 3 вводимые раз в месяц дозы с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16).

6. Способ по любому из пп. 1-3, где пациенту вводят одну дозу раз в 8 недель.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где пациент страдает непролиферативной диабетической ретинопатией.

8. Способ по любому из пп. 1-6, где пациент страдает умеренно тяжелой или тяжелой непролиферативной диабетической ретинопатией.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где пациент страдает непролиферативной диабетической ретинопатией, которая характеризуется уровнем по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии 47 или 53.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где пациент не страдает диабетическим макулярным отеком или затрагивающим центральную часть диабетическим макулярным отеком.

11. Способ по любому из пп. 1-10, где пациент имеет на исходном уровне оценку максимальной остроты зрения с коррекцией (BCVA) по буквенной таблице ETDRS, равную 69 или больше.

12. Способ по любому из пп. 1-11 где зрение пациента характеризуется остротой зрения по таблице Снеллена 20/40 или лучше.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где пациентом является человек.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где пациентом является человек возраста 18 лет или старше.

15. Способ по любому из пп. 1-14 где пациент не страдает:

- неоваскуляризацией сетчатки;
- неоваскуляризацией переднего сегмента глаза (ASNV);
- кровоизлиянием в стекловидное тело; и/или
- тракционной отслойкой сетчатки.

16. Способ для лечения или профилактики пролиферативной диабетической ретинопатии у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение, в глаз пациента,

(i) 3 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16), или

(ii) 3 или 5 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 8 недель;

около 2 мг антагониста VEGF, который представляет собой химерную молекулу на основе VEGF рецептора; необязательно в сочетании с другим терапевтическим средством или терапевтической процедурой.

17. Способ по п. 16 где антагонист VEGF

(i) включает (1) компонент VEGFR1, включающий аминокислоты 27-129 SEQ ID NO:2; (2) компонент VEGFR2, включающий аминокислоты 130-231 SEQ ID NO:2; и (3) компонент мультимеризации, включающий аминокислоты 232-457 SEQ ID NO:2;

(ii) включает (1) иммуноглобулин-подобный (Ig) домен 2 первого VEGF рецептора и (2) Ig домен 3 второго VEGF рецептора, и (3) мультимеризующий компонент;

(iii) представляет собой афлиберцепт; или

(iv) представляет собой конберцепт.

18. Способ по любому из пп. 16-17 для предотвращения пролиферативной диабетической ретинопатии.

19. Способ для предотвращения прогрессирования непролиферативной диабетической ретинопатии до пролиферативной диабетической ретинопатии, неоваскуляризации переднего сегмента глаза, диабетического макулярного отека и/или затрагивающего центральную часть диабетического макулярного отека, когда пациента сначала лечат от непролиферативной диабетической ретинопатии, при этом указанный способ, включает введение, в глаз пациента,

(i) 3 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16), или

(ii) 3 или 5 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 8 недель;

около 2 мг антагониста VEGF, который представляет собой химерную молекулу на основе VEGF рецептора; необязательно в сочетании с другим терапевтическим средством или терапевтической процедурой.

20. Способ по п. 19, где непролиферативная диабетическая ретинопатия характеризуется уровнем по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS) около 47 или 53.

21. Способ, который вызывает уменьшение или предотвращение повышения уровня непролиферативной диабетической ретинопатии (NPDR) по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS) у пациента, включающий введение, в глаз пациента,

(i) 3 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16), или

(ii) 3 или 5 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 8 недель;

около 2 мг антагониста VEGF, который представляет собой химерную молекулу на основе VEGF рецептора; необязательно в сочетании с другим терапевтическим средством или терапевтической процедурой.

22. Способ по п. 21 где антагонист VEGF

(i) включает (1) компонент VEGFR1, включающий аминокислоты 27-129 SEQ ID NO:2; (2) компонент VEGFR2, включающий аминокислоты 130-231 SEQ ID NO:2; и (3) компонент мультимеризации, включающий аминокислоты 232-457 SEQ ID NO:2;

(ii) включает (1) иммуноглобулин-подобный (Ig) домен 2 первого VEGF рецептора и (2) Ig домен 3 второго VEGF рецептора, и (3) мультимеризующий компонент;

(iii) представляет собой афлиберцепт; или

(iv) представляет собой конберцепт.

23. Способ по любому из пп. 21-22, который вызывает уменьшение, где указанное уменьшение представляет собой уменьшение по меньшей мере на 2 уровня.

24. Способ по любому из пп. 21-22, который вызывает уменьшение, где указанное уменьшение представляет собой уменьшение по меньшей мере на 3 уровня.

25. Способ по любому из пп. 16-24, где пациент имеет NPDR без диабетического макулярного отека.

26. Способ по любому из пп. 16-25, где пациент имеет NPDR без затрагивающего центральную часть диабетического макулярного отека.

27. Способ по любому из пп. 16-26, где пациент:

(i) имеет диабет;

(ii) имеет гемоглобин A1c около 8,5

(iii) имеет ETDRS BCVA оценку около 82;

(iv) имеет толщину центральной части сетчатки около 247 мкм;

(v) имеет оценку тяжести диабетической ретинопатии 47 или 53; и/или

(viii) имеет возраст около 56 лет.

28. Способ по любому из пп. 16-27, где пациент принимает от около 3 до около 5 инъекций в течение 24 недель.

29. Способ по любому из пп. 16-28, где пациенту вводят антагонист VEGF в течение по меньшей мере 24 недель.

30. Способ по любому из пп. 16-29, где пациенту вводят антагонист VEGF в течение по меньшей мере 24 недель, и достигается одно или более из следующего:

(i) улучшение по меньшей мере на 2 ступени от исходного уровня по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS);

(ii) улучшение по меньшей мере на 3 ступени от исходного уровня по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS);

(iii) улучшение максимальной остроты зрения с коррекцией по меньшей мере примерно на 1,9 буквы;

(iv) не происходит снижения максимальной остроты зрения с коррекцией больше чем на 4 буквы;

(v) не развивается диабетический макулярный отек;

(vi) не развивается затрагивающий центральную часть диабетический макулярный отек;

(vii) не возникает угрожающее зрению осложнение;

(viii) не развивается пролиферативная диабетическая ретинопатия;

(ix) не развивается неоваскуляризация переднего сегмента глаза;

и/или

(x) происходит уменьшение толщины центральной части сетчатки на около 19 мкм.

31. Способ для лечения или предотвращения возникновения или повторного возникновения угрожающего зрению осложнения или слепоты, для поддержания или улучшения остроты зрения и/или для поддержания или уменьшения толщины центральной части сетчатки в глазу субъекта, глаз которого имеет диабетическую ретинопатию, включающий введение, в глаз субъекта,

(i) 3 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16), или

(ii) 3 или 5 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 8 недель;

около 2 мг антагониста VEGF, который представляет собой химерную молекулу на основе VEGF рецептора; необязательно в сочетании с другим терапевтическим средством или терапевтической процедурой.

32. Способ по п. 31, где субъект имеет непролиферативную диабетическую ретинопатию.

33. Способ по п. 31, где субъект имеет непролиферативную диабетическую

ретинопатию от умеренной степени тяжести до тяжелой.

34. Способ по п. 31, дополнительно включающий введение в другой глаз субъекта

(i) 3 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16), или

(ii) 3 или 5 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 8 недель;

около 2 мг указанного антагониста VEGF.

35. Способ по п. 31, где антагонист VEGF

(i) включает (1) компонент VEGFR1, включающий аминокислоты 27-129 SEQ ID NO:2; (2) компонент VEGFR2, включающий аминокислоты 130-231 SEQ ID NO:2; и (3) компонент мультимеризации, включающий аминокислоты 232-457 SEQ ID NO:2;

(ii) включает (1) иммуноглобулин-подобный (Ig) домен 2 первого VEGF рецептора и (2) Ig домен 3 второго VEGF рецептора и (3) мультимеризующий компонент;

(iii) представляет собой афлиберцепт; или

(iv) представляет собой конберцепт.

36. Упаковка, включающая:

контейнер с лекарственным средством; и

инструкции по применению лекарственного средства для лечения или профилактики диабетической ретинопатии у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом инструкции указывают применение лекарственного средства путем введения лекарственного средства в глаз пациента

(i) 3 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16), или

(ii) 3 или 5 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 8 недель;

около 2 мг антагониста VEGF, который представляет собой химерную молекулу на основе VEGF рецептора; необязательно в сочетании с другим терапевтическим средством или терапевтической процедурой.

37. Упаковка по п. 36, где антагонист VEGF

(i) включает (1) компонент VEGFR1, включающий аминокислоты 27-129 SEQ ID NO:2; (2) компонент VEGFR2, включающий аминокислоты 130-231 SEQ ID NO:2; и (3) компонент мультимеризации, включающий аминокислоты 232-457 SEQ ID NO:2;

(ii) включает (1) иммуноглобулин-подобный (Ig) домен 2 первого VEGF рецептора и (2) Ig домен 3 второго VEGF рецептора, и (3) мультимеризующий компонент;

(iii) представляет собой афлиберцепт; или

(iv) представляет собой конберцепт.

38. Упаковка по любому из пп. 36-37, где инструкции указывают, что лекарственное средство вводят путем интравитреальной инъекции.

39. Упаковка по любому из пп. 36-38, где инструкции указывают, что следует вводить 3 или 5 месячных доз лекарственного средства с последующей одной или несколькими дозами раз в 8 недель.

40. Упаковка по любому из пп. 36-39, где инструкции указывают, что следует вводить 3 месячных дозы лекарственного средства с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16).

41. Упаковка по любому из пп. 36-38, где инструкции указывают, что следует вводить одну дозу лекарственного средства раз в 8 недель.

42. Упаковка, включающая:

контейнер с лекарственным средством; и

инструкции по применению лекарственного средства для лечения или профилактики пролиферативной диабетической ретинопатии у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом инструкции указывают применение лекарственного средства путем введения лекарственного средства в глаз пациента

(i) 3 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 16 недель, при этом первую вторичную дозу вводят через 8 недель после третьей месячной дозы (неделя 16), или

(ii) 3 или 5 вводимых раз в месяц доз с последующей одной или несколькими вторичными дозами раз в 8 недель;

около 2 мг антагониста VEGF, который представляет собой химерную молекулу на основе VEGF рецептора; необязательно в сочетании с другим терапевтическим средством или терапевтической процедурой.

43. Упаковка по п. 42, где антагонист VEGF

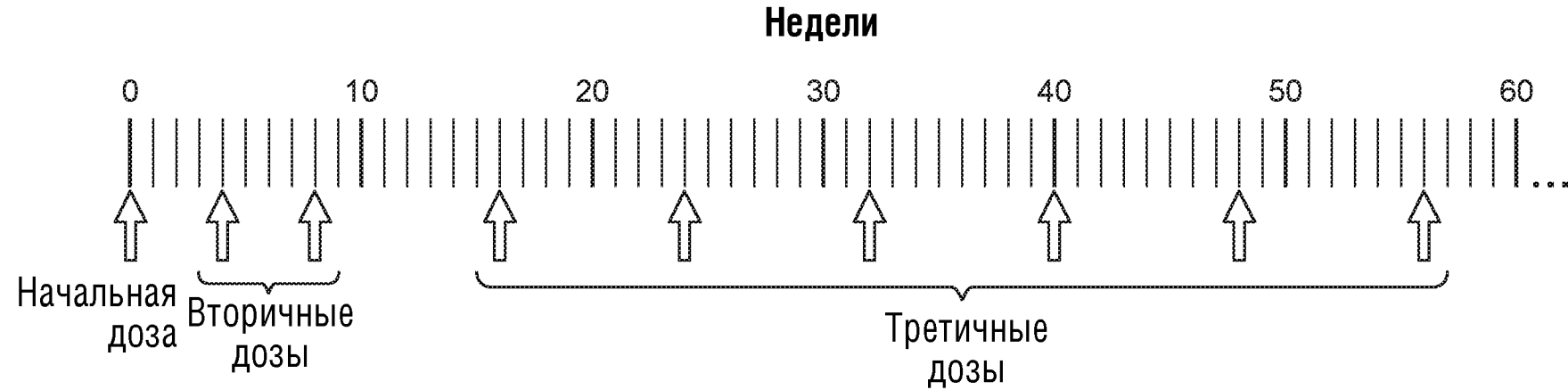
(i) включает (1) компонент VEGFR1, включающий аминокислоты 27-129 SEQ ID NO:2; (2) компонент VEGFR2, включающий аминокислоты 130-231 SEQ ID NO:2; и (3) компонент мультимеризации, включающий аминокислоты 232-457 SEQ ID NO:2;

(ii) включает (1) иммуноглобулин-подобный (Ig) домен 2 первого VEGF рецептора и (2) Ig домен 3 второго VEGF рецептора и (3) мультимеризующий компонент;

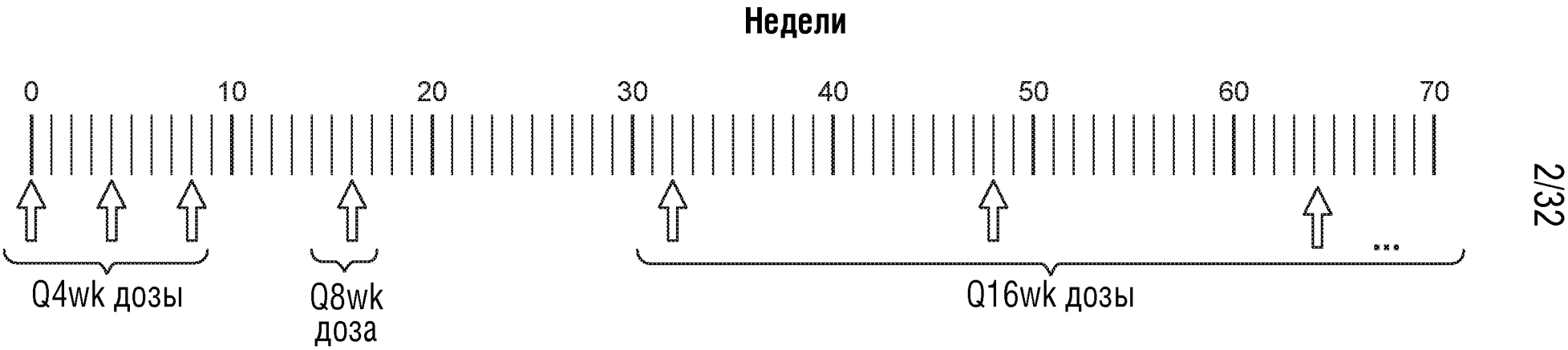
(iii) представляет собой афлиберцепт; или

(iv) представляет собой конберцепт.

ФИГ.1

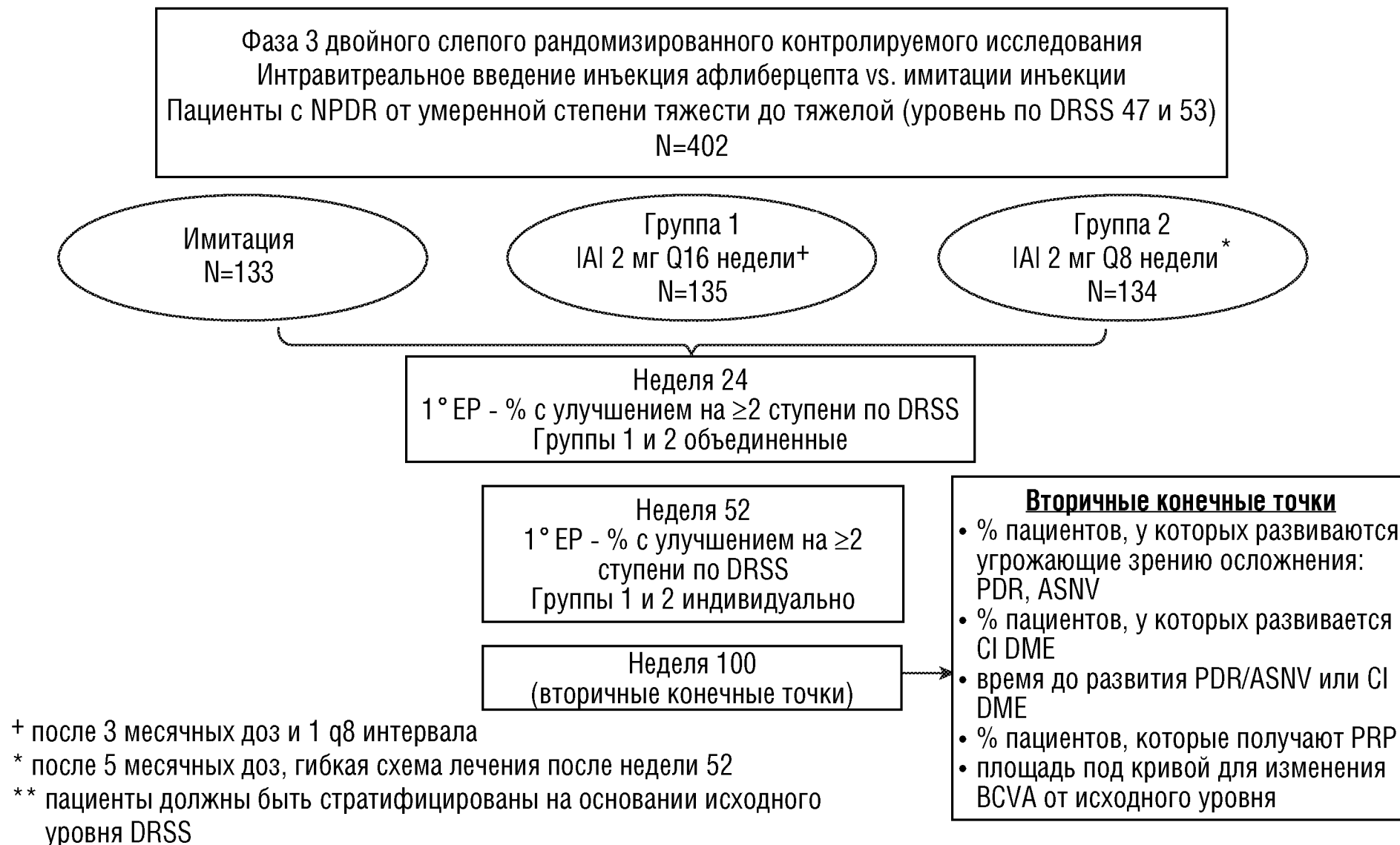


ФИГ.2



ФИГ.3

План исследования



ФИГ.4

Схема введения доз PANORAMA

Неделя:	ВЛ	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	...100
ИМИТАЦИЯ	○	○	○	○	○		○		○		○		○		○	...
Группа 1*	×	×	×	○	×		○		×		○		×		○	...
Группа 2*	×	×	×	×	×		×		×		×		×		+	...

Разница только в 1 дозу между группой 1 и группой 2 до недели 24

+Группа 2 (Q8) группа продолжает PRN до недели 100 на основании уровня DRSS

* Пациенты, у которых развивается PDR/ASNV или CI-DME, могут получать вспомогательное лечение (IAI или лазер), по усмотрению исследователя. Данные для пациентов, принимающих вспомогательное лечение, цензурировали со времени начала вспомогательного лечения

Х= инъекция активного вещества, О=имитация инъекции

ФИГ.5

Распределение и основные демографические данные

	— Имитация	---- Группа 1	— Группа 2	--- All IAI	— Всего
Кол-во пациентов, завершивших исследование к неделе 24	119 (89.5%)	129 (95.6%)	132 (98.5%)	261 (97.0%)	380 (94.5%)
N (FAS/SAF)	133	135	134	269	402
Возраст(в годах (SD))	55.8 (10.31)	55.4 (11.13)	55.8 (10.19)	55.6 (10.66)	55.7 (10.53)
Женщины # (%)	64 (48.1%)	60 (44.4%)	53 (39.6%)	113 (42.0%)	177 (44.0%)
Раса # (%)					
Белой расы	107 (80.5%)	99 (73.3%)	104 (77.6%)	203 (75.5%)	310 (77.1%)
Черной расы или афроамериканцы	13 (9.8%)	16 (11.9%)	12 (9.0%)	28 (10.4%)	41 (10.2%)
Азиаты	4 (3.0%)	12 (8.9%)	7 (5.2%)	19 (7.1%)	23 (5.7%)
Другие	9 (6.8%)	8 (5.9%)	11 (8.2%)	19 (7.1%)	28 (7.0%)
Гемоглобин A1C (%)	8.5 (1.54)	8.6 (1.69)	8.4 (1.64)	8.5 (1.66)	8.5 (1.62)
Продолжит. диабета(в годах (SD))	15.5 (9.34)	13.7 (8.61)	14.0 (9.69)	13.8 (9.15)	14.4 (9.24)
Диабет 2 типа	123 (92.5%)	121 (89.6%)	124 (92.5%)	245 (91.1%)	368 (91.5%)

Группа 1: 3 месячных дозы и 1 q8 интервал, Группа 2: 5 месячных доз

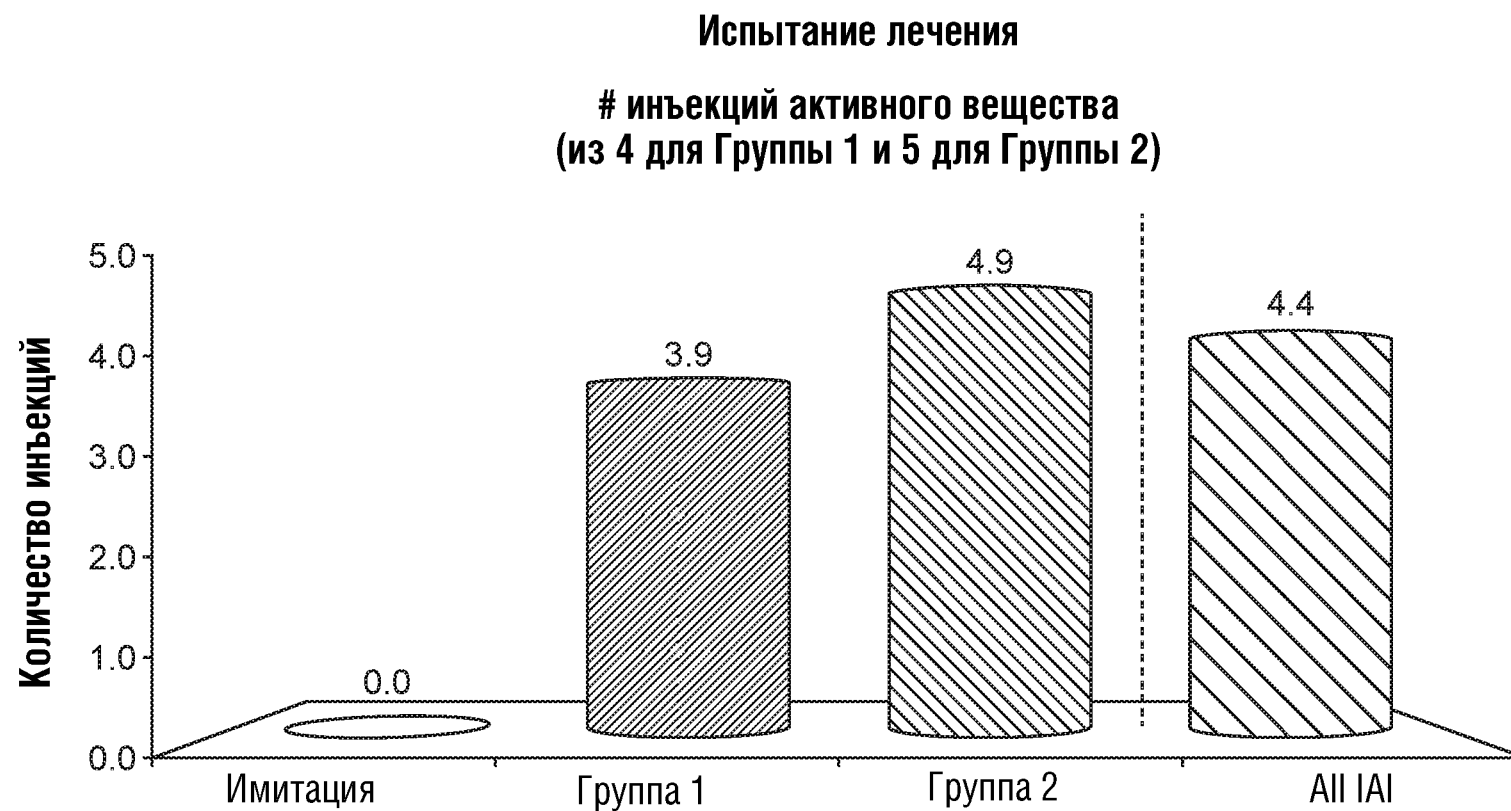
ФИГ.6

Характеристики заболевания на исходном уровне

	— Имитация	---- Группа 1	— Группа 2	--- All IAI	— Всего
N (FAS/SAF)	133	135	134	269	402
ETDRS BCVA (буквы) Среднее значение (SD) Эквивалент Снеллена	82.7 (6.03) 20/25	82.2 (6.63) 20/25	82.3 (5.15) 20/25	82.3 (5.93) 20/25	82.4 (5.96) 20/25
CRT(микроны) Среднее значение (SD)	249.4 (38.41)	246.0 (34.34)	246.8 (31.59)	246.4 (32.94)	247.4 (34.82)
Оценка тяжести диабетической ретинопатии (DRSS)					
Уровень 47	99 (74.4%)	102 (75.6%)	101 (75.4%)	203 (75.5%)	302 (75.1%)
Уровень 53	34 (25.6%)	33 (24.4%)	33 (24.6%)	66 (24.5%)	100 (24.9%)

Группа 1: 3 месячных дозы и 1 q8 интервал, Группа 2: 5 месячных доз

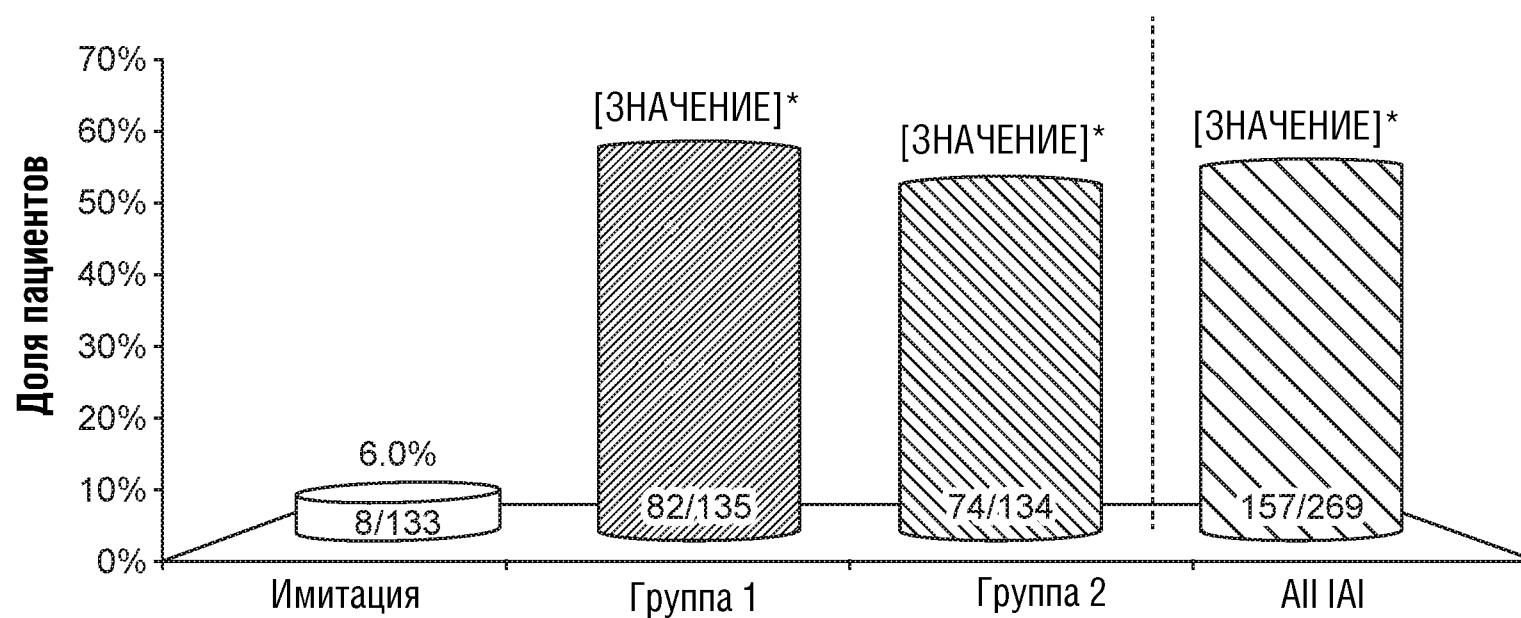
ФИГ.7



Группа 1: 3 месячных дозы с последующими 1 q8 интервалами, Группа 2: 5 месячных доз
Имитация n=133, Группа 1 n=135. Группа 2 n=134, All IAI n=269

ФИГ.8

Доля пациентов с улучшением на ≥ 2 степени от исходного уровня по DRSS

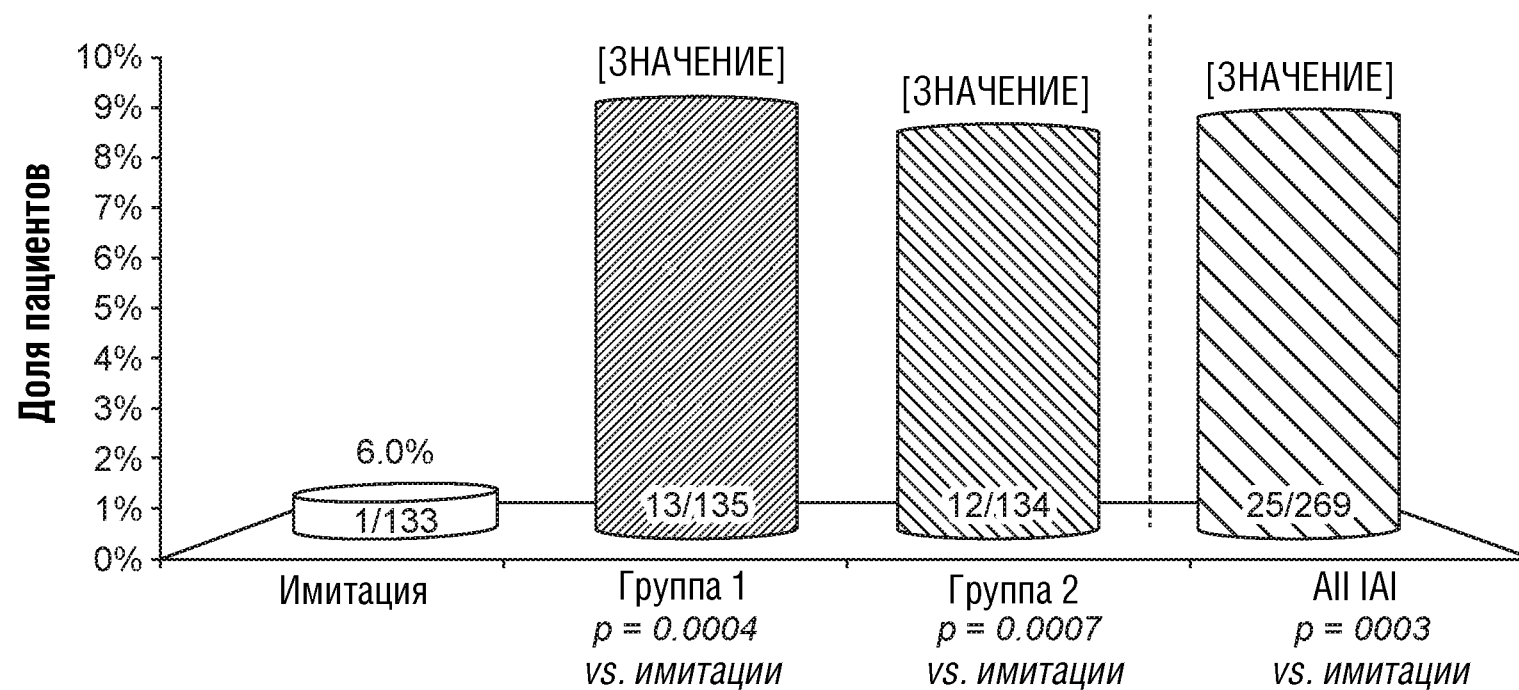


Группа 1: 3 месячных дозы с последующими 1 q8 интервалами, Группа 2: 5 месячных доз LOCF; Имитация n=133, Группа 1 n=135. Группа 2 n=134, All IAI n=269

* $p < 0.0001$
vs. имитации

ФИГ.9

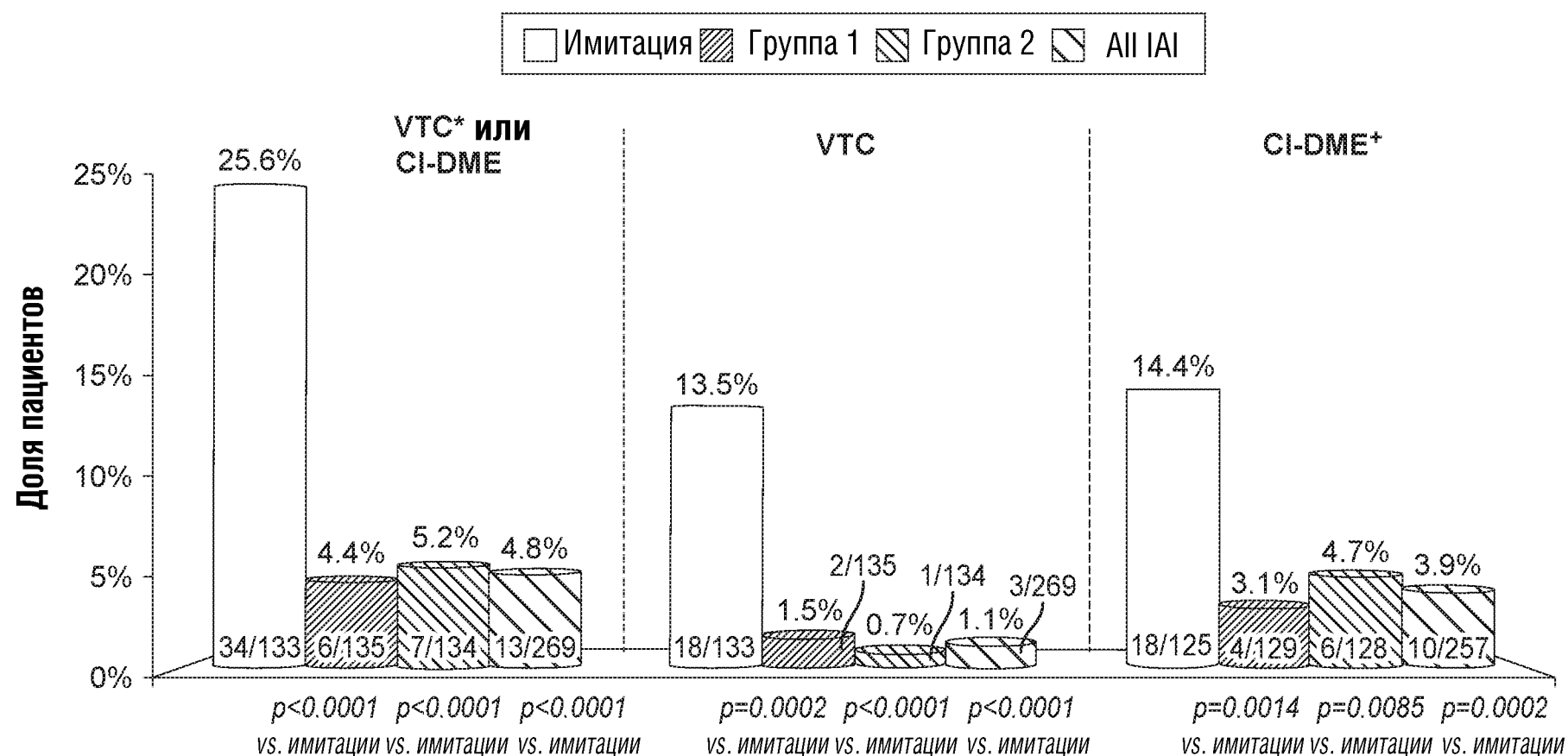
Доля пациентов с улучшением на ≥ 3 степени от исходного уровня по DRSS



Группа 1: 3 месячных дозы с последующими 1 q8 интервалами, Группа 2: 5 месячных доз
Имитация n=133, Группа 1 n=135. Группа 2 n=134, All IAI n=269

ФИГ.10

Доля пациентов, у которых развивается угрожающее зрению осложнение или CI-DME вплоть до недели 24



10/32

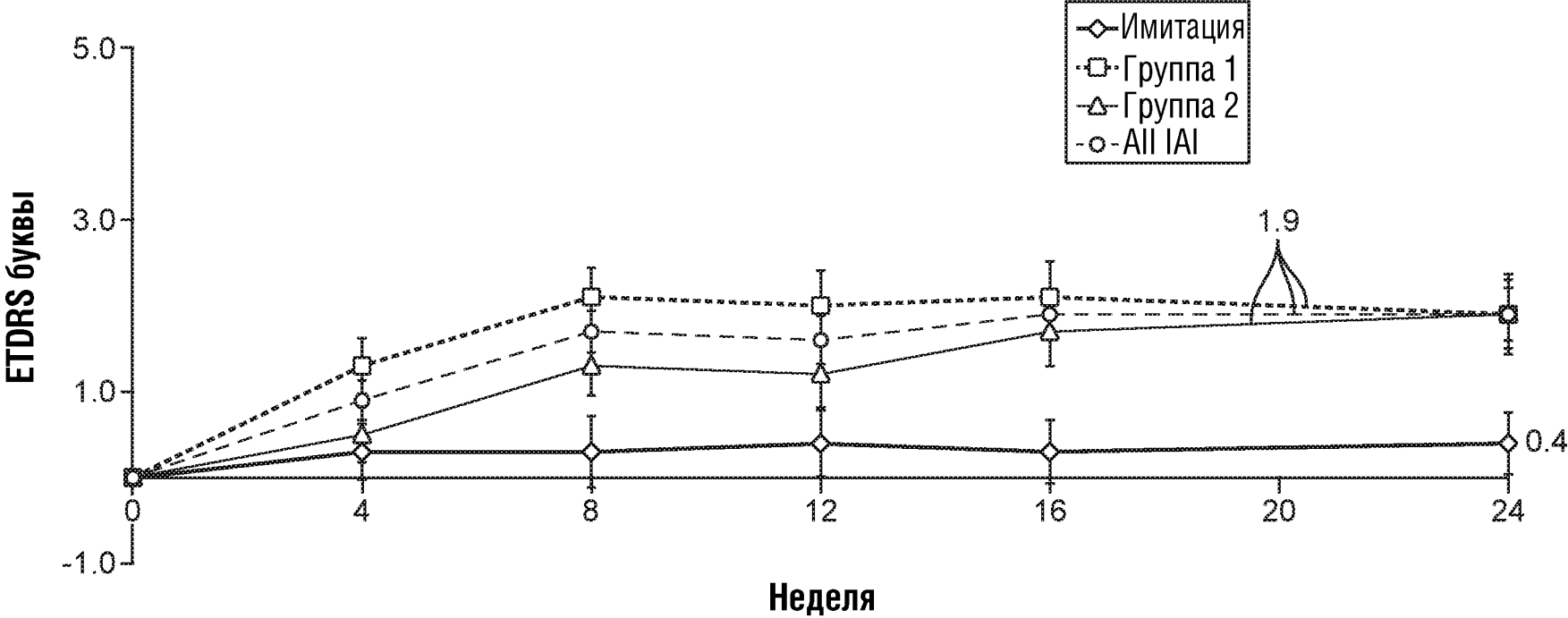
Группа 1: 3 месячных дозы с последующими 1 q8 интервалами, Группа 2: 5 месячных доз

*VTC=угрожающее зрению осложнение, PDR/ASNV

+CI-DME оцениваемая популяция исключала пациентов, которые на исходном уровне имели CRT >300 мкм и имели качественное подтверждение CI-DME согласно тому, как определено в центре по расшифровке изображений

ФИГ.11

Среднее изменение BCVA вплоть до недели 24



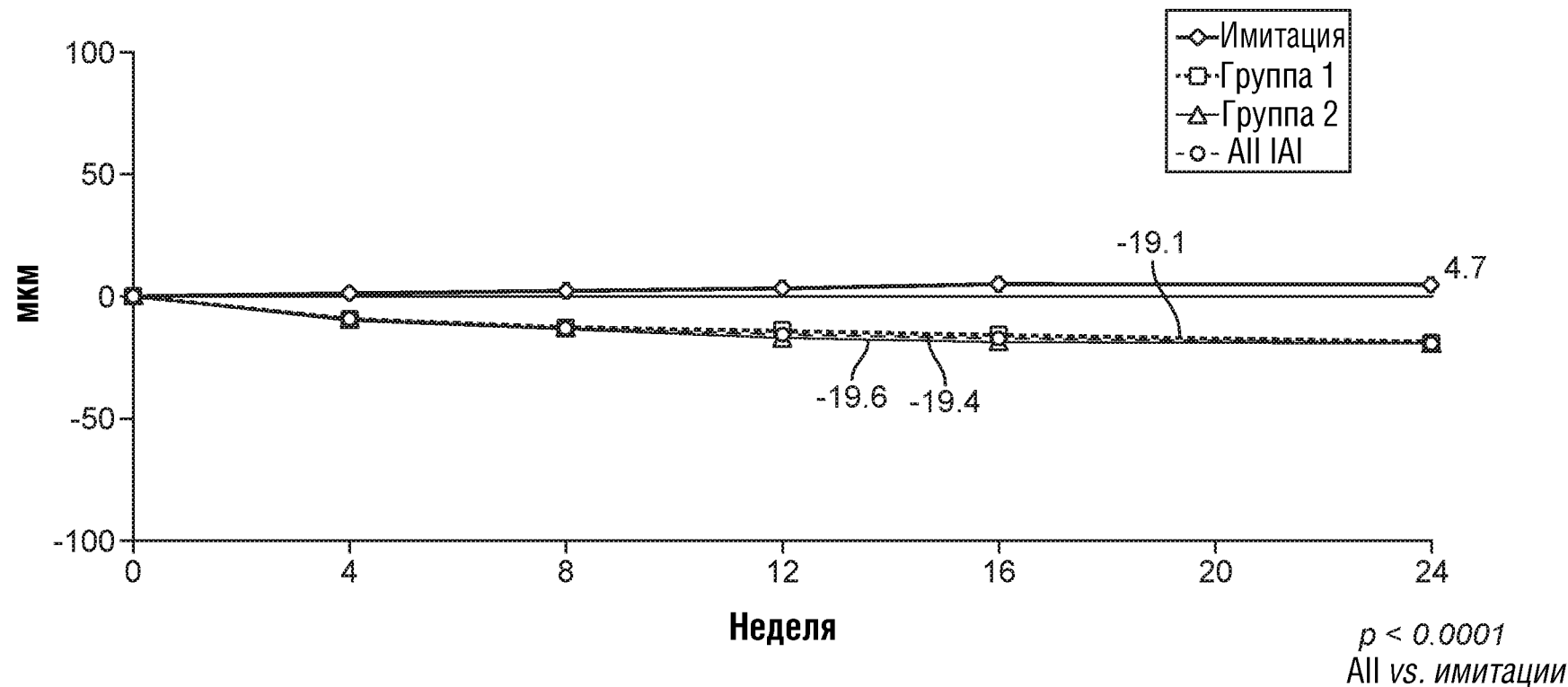
11/32

Группа 1: 3 месячных дозы с последующими 1 q8 интервалами, Группа 2: 5 месячных доз LOCF; Имитация n=133, Группа 1 n=135. Группа 2 n=134, All IAI n=269

$p = 0.0057$ All IAI vs. имитации
 $p = 0.0194$ Группа 1 vs. имитации
 $p = 0.0139$ Группа 2 vs. имитации

ФИГ.12

Среднее изменение CRT вплоть до недели 24



12/32

Группа 1: 3 месячных дозы с последующими 1 q8 интервалами, Группа 2: 5 месячных доз LOCF; Имитация n=133, Группа 1 n=135. Группа 2 n=134, All IAI n=269

Глазные ТЕАЕ в исследуемом глазу вплоть до недели 24 (≥3%)

	Имитация	All IAI
N (FAS/SAF)	133	269
Кол-во пациентов ≥ 1 АЕ, n (%)	44 (33.1%)	77 (28.6%)
Глазные расстройства	42 (31.6%)	76 (28.3%)
Конъюнктивальное кровоизлияние	4 (3.0%)	32 (11.9%)
Плавающие помутнения в стекловидном теле	1 (0.8%)	14 (5.2%)
Диабетический отек сетчатки	18 (13.5%)	11 (4.1%)
Боль в глазах	2 (1.5%)	11 (4.1%)
Диабетическая ретинопатия	4 (3.0%)	1 (0.4%)

ФИГ.14

Серьезные глазные TEAE в исследуемом глазу вплоть до недели 24

	— Имитация	--- All IAI
N (FAS/SAF)	133	269
Кол-во пациентов с ≥ 1 AE, n (%)	1 (0.8%)	0
Неоваскуляризация радужной оболочки	1 (0.8%)	0

ФИГ.15

Глазное воспаление в исследуемом глазу вплоть до недели 24

— Имитация --- All IAI		
N (FAS/SAF)	133	269
# инъекции	0	1182
Витреальные клетки	0	1 (0.4%) (0.08% на инъекцию)

ФИГ.16

АРТС события вплоть до недели 24

	Имитация	All IAI
N (FAS/SAF)	133	269
Кол-во пациентов с ≥ 1 АЕ, n (%)	2 (1.5%)	1 (0.4%)
Не смертельный удар	0	1 (0.4%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	0	1 (0.4%)
Сосудистая смерть	2 (1.5%)	0
Остановка сердца	1 (0.8%)	0
Инфаркт миокарда	1 (0.8%)	0

ФИГ.17

Случаи смерти вплоть до недели 24

Группа лечения	Пациент возраст/ пол/раса	Дни с первого лечения до смерти	Дни с последнего лечения до смерти	Предпочтительный термин для АЕ со смертельным исходом	Резервное/ неотложное лечение
Имитация	43/Ж/ белой расы	52	23	Острая дыхательная недостаточность Легочная гипертензия	Отсутствие резерв. лечения/ отсутствие неотлож. лечения
Имитация	65/М/белой расы	73	13	Остановка сердца	Отсутст. резерв. лечения/отсутст. неотлож. лечения
Имитация	73/М/белой расы	86	4	Инфаркт миокарда	Отсутст. резерв. лечения/2 неотлож. лечения

Международная шкала оценки тяжести клинических проявлений диабетической ретинопатии (DRSS). Подробная таблица

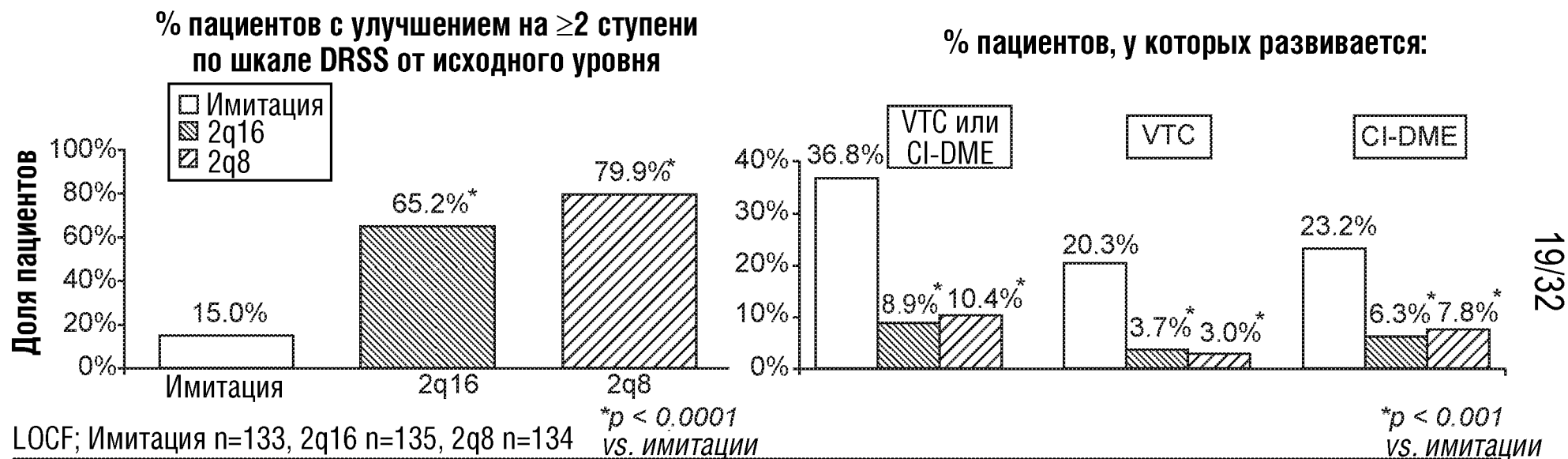
УРОВЕНЬ	ТЯЖЕСТЬ
10	DR отсутствует
20	Только микроаневризмы
35	Слабая NPDR
43	Умеренная NPDR
47	NPDR от умерен. до тяжелой
53	Тяжелая NPDR
61	Слабая PDR
65	Умеренная PDR
71	PDR высокого риска
75	PDR высокого риска
81	Прогрессир. PDR, глазное дно частично затемнено, центр макулы не отслаивается
85	Прогрессир. PDR, задняя часть глазного дна затемнена, или отслойка центра макулы
90	Нельзя классифицировать, даже достаточно для уровня 81 или 85

Шкала оценки DRSS получена из ETDRS, и ее используют для оценки тяжести DR и описания изменения тяжести с течением времени

ETDRS Группа, #12 1991

ФИГ.19

PANORAMA, результаты к неделе 52

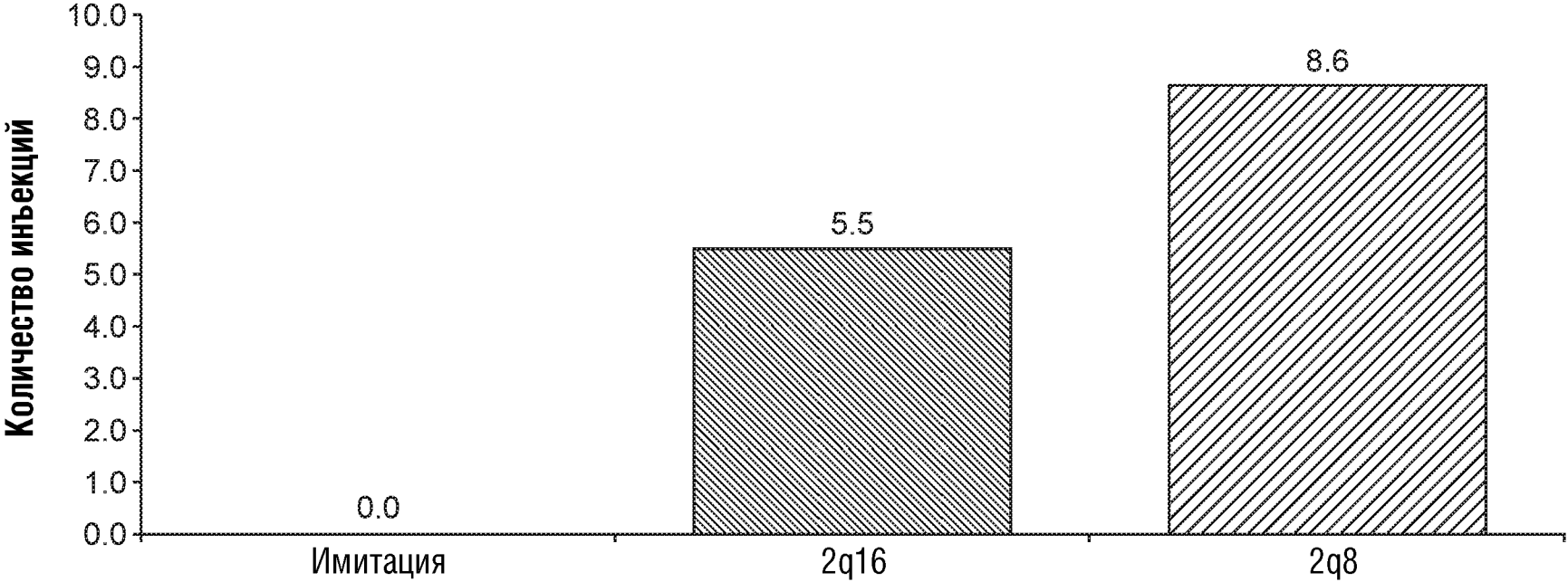


- Доля пациентов с улучшением на ≥ 2 ступени по шкале DRSS была значительно больше в группах введения афлиберцепта по сравнению с имитацией инъекции
 - Процент был больше в 2q8 группе по сравнению с 2q16
- Угрожающие зрению осложнения (PDR/ASNV) и CI DME были у значительно большего процента пациентов, получавших имитацию инъекции
 - Проценты были схожими между группами лечения 2q16 и 2q8
- Никаких новых сигналов, касающихся безопасности, не выявлено

ФИГ.20

Испытание лечения вплоть до недели 52

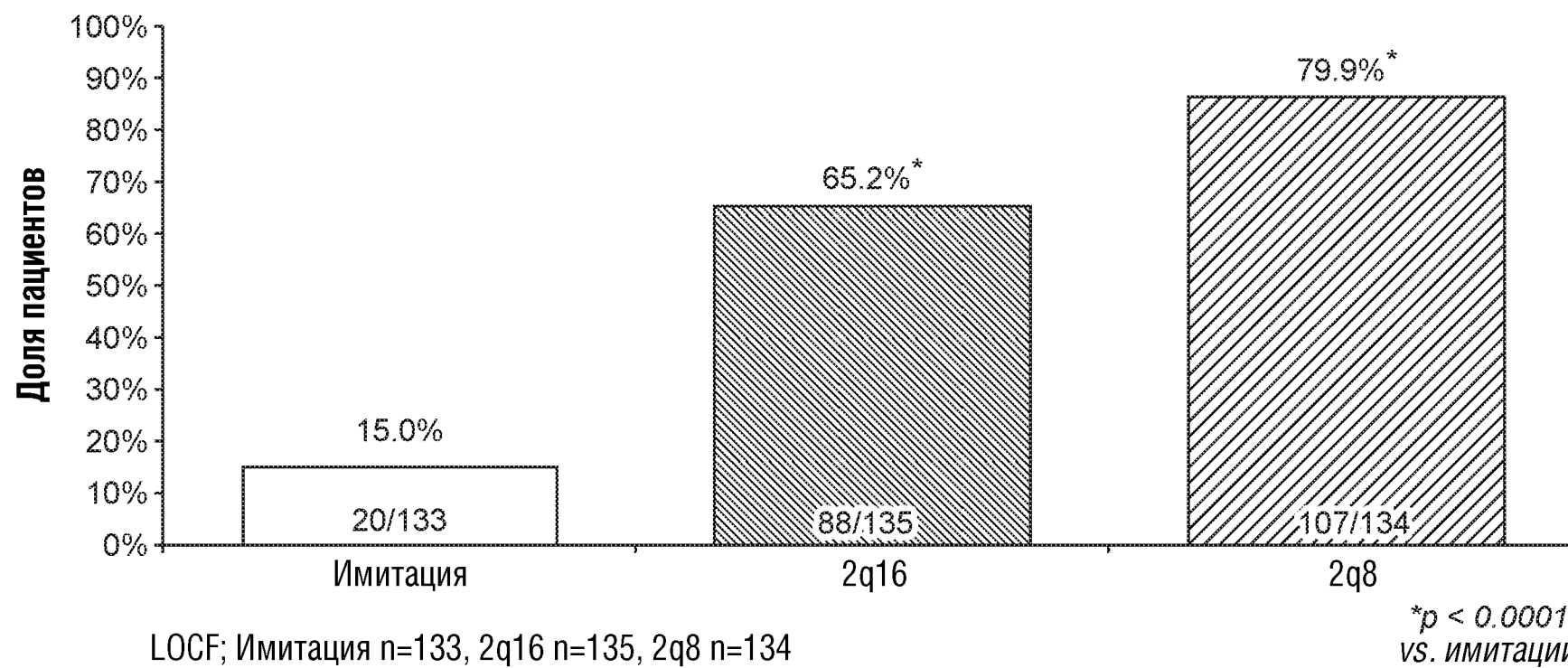
инъекций активного вещества
(из 6 для 2q16 и 9 для 2q8)



Имитация n=133, 2q16 n=135, 2q8 n=134

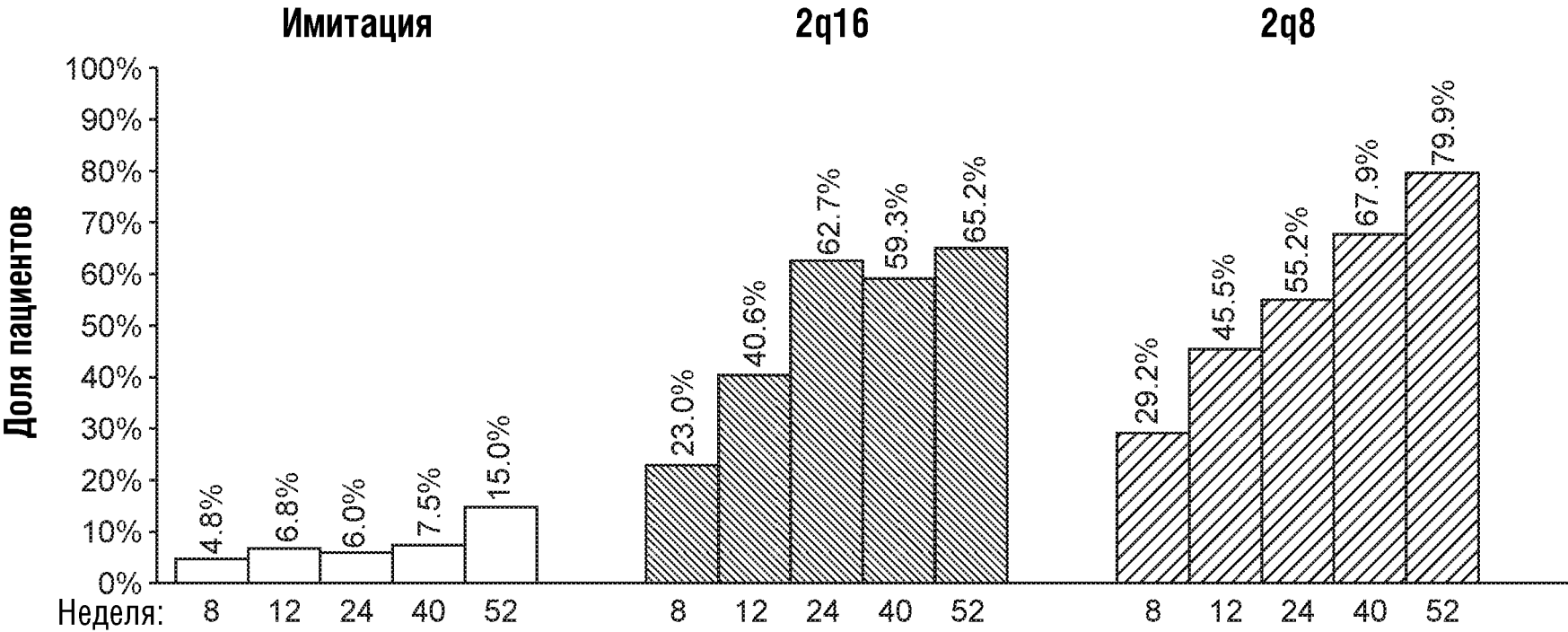
ФИГ.21

Доля пациентов с улучшением на ≥ 2 ступени по шкале DRSS от исходного уровня к неделе 52



ФИГ.22

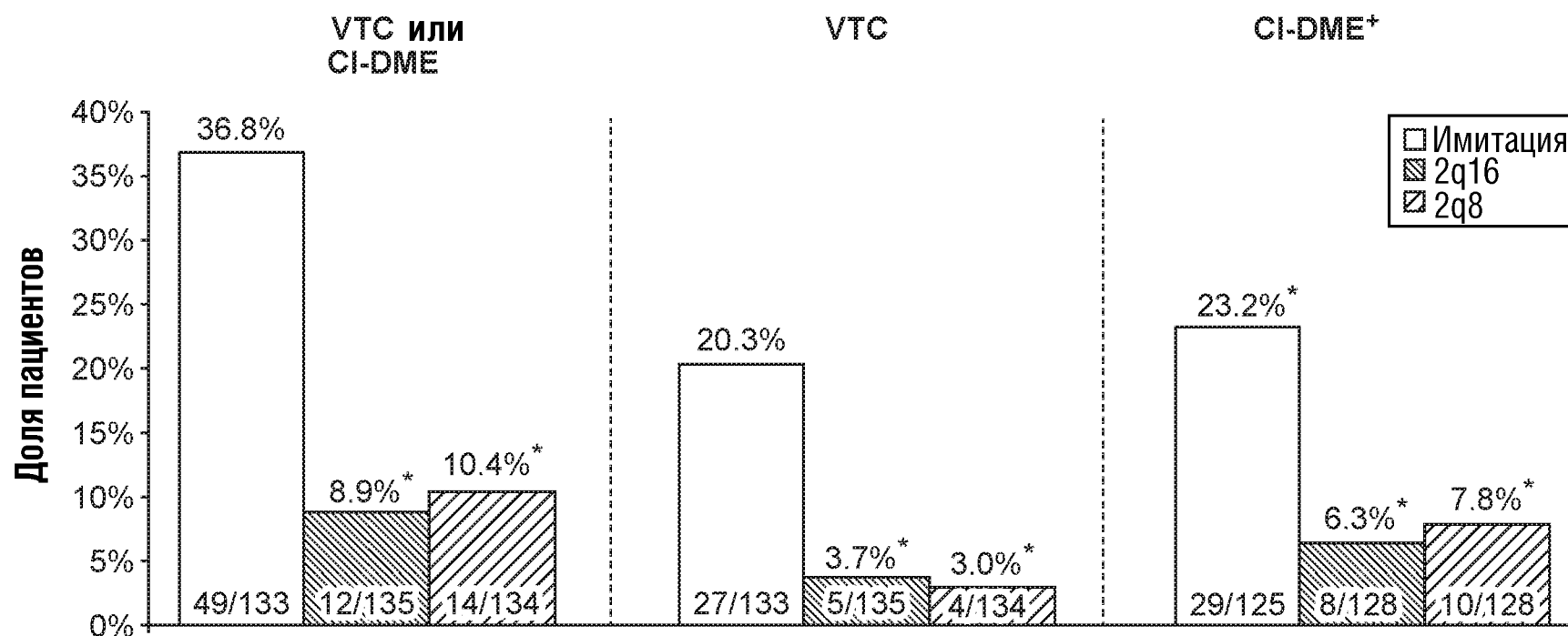
Доля пациентов с улучшением на ≥ 2 ступени по шкале
DRSS от исходного уровня к неделе 52



LOCF; Имитация n=133, 2q16 n=135, 2q8 n=134

ФИГ.23

Доля пациентов, у которых развивается угрожающее зрению осложнение (VTC) или затрагивающий центральную часть (CI)-DME вплоть до недели 52



VTC=угрожающее зрению осложнение, PDR/ASNV

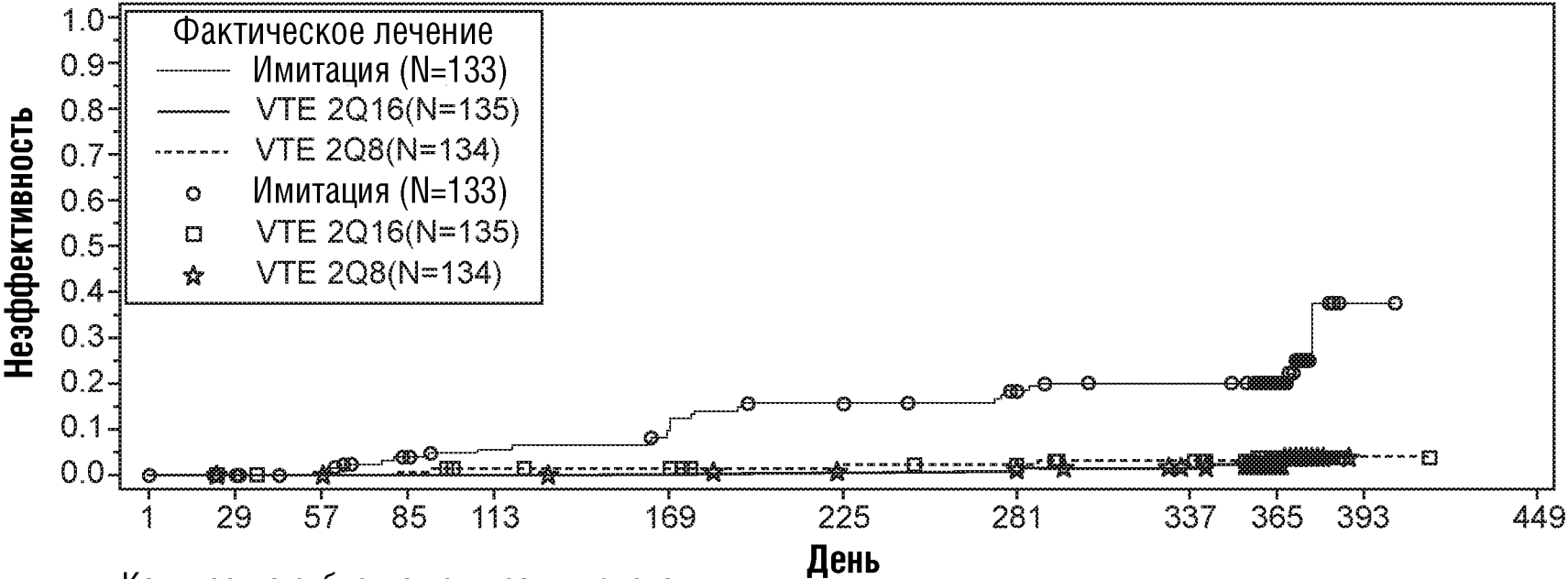
⁺CI-DME оцениваемая популяция исключала пациентов, которые на исходном уровне имели CRT >300 мкм и имели качественное подтверждение CI-DME согласно тому, как определено в центре по расшифровке изображений

* $p < 0.0001$
vs. имитации

ФИГ.24

Время до развития угрожающего зрению осложнения (VTC)

Фиг. 14.02.08/2а время до развития любого неоваскулярного угрожающего зрению осложнения (PDR/ASNV) вплоть до недели 52 (набор данных для полного анализа)



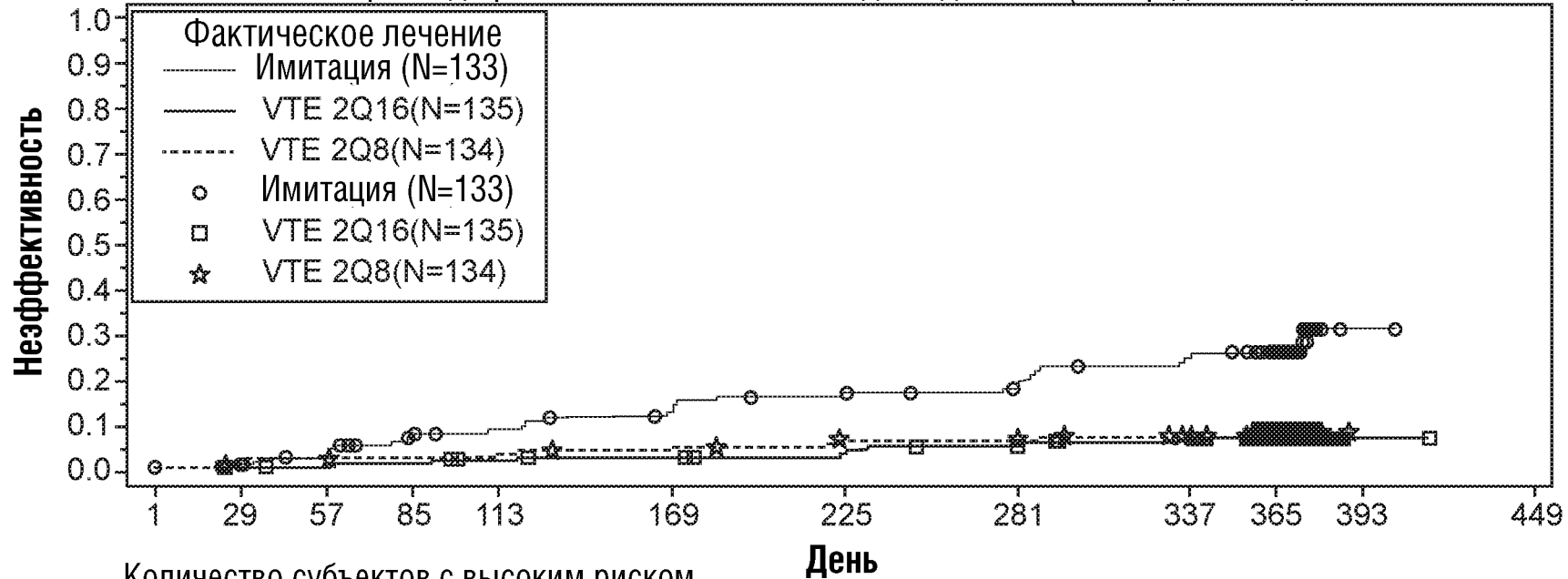
Количество субъектов с высоким риском										
Имитация (N=133)	133	130	127	118	113	107	99	93	88	64
VTE 2Q16(N=135)	135	134	133	132	129	128	125	123	119	86
VTE 2Q8(N=134)	134	133	133	132	132	131	128	128	123	89

Примечание: VTE 2Q8: афлиберцепт 2 мг Q8 до недели 48 после 5 начальных месячных доз; VTE 2Q16: афлиберцепт 2 мг Q16 после 3 начальных месячных доз и 1 8-недельного интервала
Пациенты, у которых не было никакого события, были цензурированы при их последнем визите во время или до визита на неделе 52
VTC=угрожающее зрению осложнение, PDR/ASNV
+CI-DME оцениваемая популяция исключала пациентов, которые на исходном уровне имели CRT >300 мкм и имели качественное подтверждение CI-DME согласно тому, как определено в центре по расшифровке изображений

ФИГ.25

Время до развития CI-DME

Фиг. 14.02.08/3а время до развития CI-DME вплоть до недели 52 (набор данных для полного анализа)



25/32

	Количество субъектов с высоким риском										День
Имитация (N=133)	125	121	116	107	102	96	90	86	78	59	1
VTE 2Q16(N=135)	128	127	126	125	122	120	117	114	109	79	1
VTE 2Q8(N=134)	128	126	124	123	122	120	115	115	110	80	0

Примечание: VTE 2Q8: афлиберцепт 2 мг Q8 до недели 48 после 5 начальных месячных доз; VTE 2Q16: афлиберцепт 2 мг Q16 после 3 начальных месячных доз и 1 8-недельного интервала

Включает всех FAS пациентов, у которых не развивался CI-DME до первого введения исследуемого лечения и удовлетворяющих любому из следующих условий: 1. CRT ≤ 300 нМ на исходном уровне; 2. CRT > 300 мкм на исходном уровне и интравитреальная жидкость не является 'выраженной, затрагивает область ниже центральной зоны', и цистовидные пространства не являются 'выраженными, затрагивают область ниже центральной зоны', и субретинальная жидкость (SSRD) не 'присутствует', согласно тому, как определено в центре по расшифровке изображений.

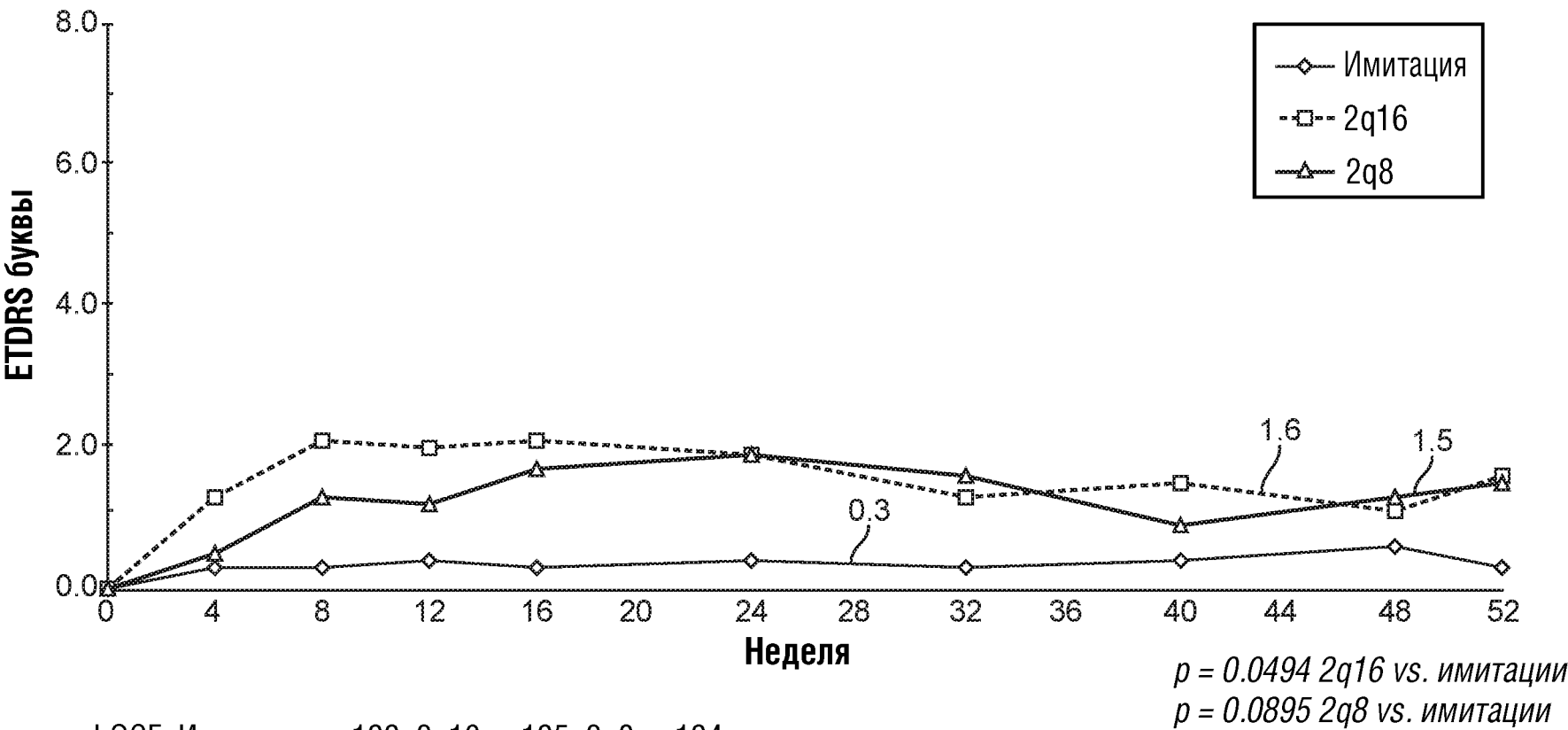
Пациенты, у которых не было никакого события, были цензурированы при их последнем визите во время или до визита на неделе 52

VTC=угрожающее зрению осложнение, PDR/ASNV

+CI-DME оцениваемая популяция исключала пациентов, которые на исходном уровне имели CRT >300 мкм и имели качественное подтверждение CI-DME согласно тому, как определено в центре по расшифровке изображений

ФИГ.26

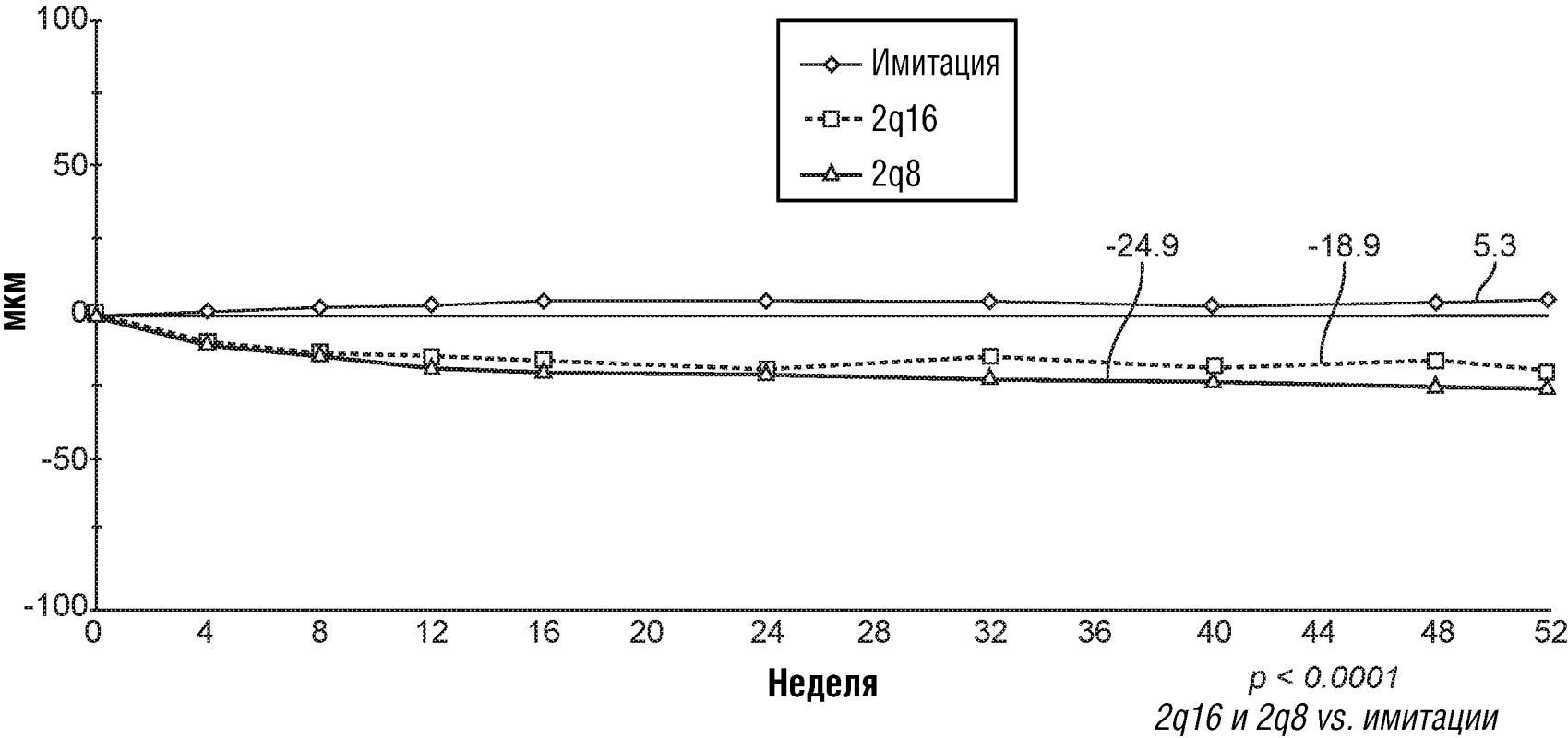
Среднее изменение максимальной остроты зрения с коррекцией



LOCF; Имитация n=133, 2q16 n=135, 2q8 n=134

ФИГ.27

Среднее изменение центральной толщины сетчатки



LOCF; Имитация n=133, 2q16 n=135, 2q8 n=134

Глазные ТЕАЕ в исследуемом глазу вплоть до недели 52

	— Имитация	---- 2q16	— 2q8
N (FAS/SAF)	133	135	134
Кол-во пациентов ≥ 1 АЕ, n (%)	67 (50.4%)	58 (43.0%)	60 (44.8%)
Глазные расстройства	64 (48.1%)	57 (42.2%)	59 (44.0%)
Конъюнктивальное кровоизлияние	7 (5.3%)	16 (11.9%)	23 (17.2%)
Диабетический отек сетчатки	32 (24.1%)	8 (5.9%)	12 (9.0%)
Плавающие помутнения в стекловидном теле	3 (2.3%)	6 (4.4%)	12 (9.0%)
Боль в глазах	4 (3.0%)	10 (7.4%)	5 (3.7%)
Ретинальные эксудаты	5 (3.8%)	5 (3.7%)	7 (5.2%)
Блефарит	1 (0.8%)	2 (1.5%)	6 (4.5%)
Отслойка стекловидного тела	1 (0.8%)	4 (3.0%)	4 (3.0%)
Катаракта	1 (0.8%)	3 (2.2%)	4 (3.0%)
Синдром сухого глаза	4 (3.0%)	3 (2.2%)	4 (3.0%)
Диабетическая ретинопатия	13 (9.8%)	2 (1.5%)	3 (2.2%)
Ухудшение зрения	0	1 (0.7%)	4 (3.0%)

Серьезные глазные TEAE в исследуемом глазу вплоть до недели 52

— Имитация ---- 2q16 — 2q8

N (FAS/SAF)	133	135	134
Кол-во пациентов с ≥ 1 АЕ, n (%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Снижение остроты зрения	0	0	1 (0.7%)
Кровоизлияние в стекловидное тело	0	0	1 (0.7%)
Неоваскуляризация радужной оболочки	1 (0.8%)	0	0

ФИГ.30

Глазное воспаление в исследуемом глазу вплоть до недели 52

	Имитация	2q16	2q8
N (FAS/SAF)	133	135	134
# инъекций	0	749	1158
Кол-во пациентов с ≥ 1 АЕ, n (%)	0	1 (0.7%) (0,13% на инъекцию)	1 (0.7%) (0,09% на инъекцию)
Клеточная опалесценция в передней камере глаза	0	0	1 (0.7%)
Ирит	0	1 (0.7%)	0

1 дополнительное событие, связанное с витреальными клетками, было включено в IOI, но было определено, что оно не является IOI событием

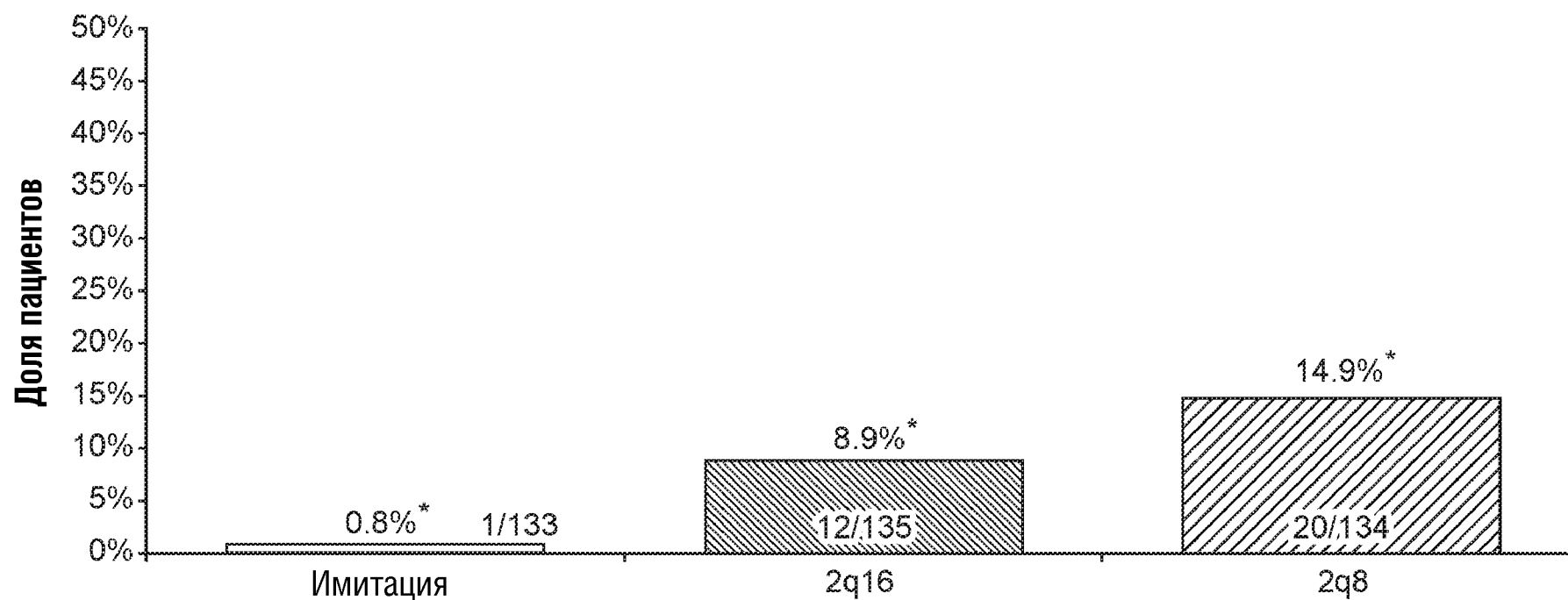
ФИГ.31

АРТС события вплоть до недели 52

— Имитация ---- 2q16 — 2q8

N (FAS/SAF)	133	135	134
Кол-во пациентов с по меньшей мере одним таким АЕ, n (%)	5 (3.8%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)
Не смертельный удар	2 (1.5%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)
Не смертельный инфаркт миокарда	0	1 (0.7%)	0
Сосудистая смерть	3 (2.3%)	0	1 (0.7%)

Доля пациентов с улучшением на ≥ 3 степени от исходного уровня
по DRSS к неделе 52



LOCF; Имитация n=133, 2q16 n=135, 2q8 n=134

* номинальное значение $p < 0,001$
vs. имитации