

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091221 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.08.19

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.11.16

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ
ПОЛИПОИДНОЙ ХОРИОИДАЛЬНОЙ ВАСКУЛОПАТИИ (ИПХВ)

(31) 62/587,126

(32) 2017.11.16

(33) US

(86) PCT/US2018/061459

(87) WO 2019/099786 2019.05.23

(71) Заявитель:
АЙВЕРИК БАЙО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Резаеи Курос (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способу лечения или предотвращения идиопатической полипoidalной хориоидальной васкулопатии, включающему введение Zimura™ (или другого средства против C5) и Eylea® (или другого антагониста VEGF).

A1

202091221

202091221

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563139ЕА/045

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ПОЛИПОИДНОЙ ХОРИОИДАЛЬНОЙ ВАСКУЛОПАТИИ (ИПХВ)

Перечень последовательностей

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который представлен в электронном виде в формате ASCII и полностью включен в настоящий документ в качестве ссылки. Указанная копия ASCII, созданная 16 ноября 2017 года, названа A112_37_SL.txt, и ее размер составляет 1951 байтов.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам и композициям, которые могут применяться для лечения или предотвращения офтальмологического заболевания или расстройства, а именно идиопатический полипоидной хориоидальной васкулопатии (ИПХВ), включающим введение эффективного количества Zimura™ (или другого средства против C5) в комбинации с антагонистом фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor - VEGF) (таким как Avastin®, Eylea® или Lucentis®).

Уровень техники

Идиопатическая полипоидная хориоидальная васкулопатия (ИПХВ) представляет собой заболевание хориоидеи, которое может вызвать тяжелую потерю центрального зрения. Оно характеризуется наличием полипоидных сосудистых поражений с ассоциированной сосудистой сетью или без нее (Yannuzzi, et al., 1990). Клинические признаки ИПХВ включают пропотевание под ретинальным пигментным эпителием (РПЭ), которое вызывает отслойку пигментного эпителия (ОПЭ), попадание жидкости в субретинальное пространство, рецидивирующее субретинальное кровоизлияние и серозное отслоение сетчатки (Yannuzzi et al., 1990). Когда пропотевание или кровоизлияние происходит в области желтого пятна, наблюдается потеря центрального зрения.

Данное заболевание обычно диагностируется с помощью ангиографии с красителем индоцианином зеленым (indocyanine green angiography - ICGA), где определяется наличие сосудистых расширений (Spaide et al., 1995). Они могут быть не видны при анализе флуоресцентной ангиографией (fluorescein angiography - FA), которая может выявить только пропотевание из-за плохо выраженной хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ). С эпидемиологической точки зрения ИПХВ чаще встречается у представителей пигментированных рас, составляя 23% предполагаемой неоваскулярной возрастной макулярной дистрофии (НВМД) у пациентов азиатского происхождения (Sho et al., 2003).

Результаты флуоресцентной ангиографии (FA) при ИПХВ обычно имитируют плохо выраженную ХНВ при НВМД, и поэтому, чтобы отличить ИПХВ от ХНВ при НВМД, необходима визуализация аномальных полипоидных поражений с помощью ICGA (Spaide et al., 1995).

ИПХВ будет определяться наличием единичных или множественных очаговых областей гиперфлуоресценции, возникающих вследствие хориоидального кровообращения в течение первых шести минут после инъекции ICG с ассоциированной ветвящейся сосудистой сетью или без нее (Spaide et al., 1995). Наличие оранжево-красных субретинальных узелков с соответствующей гиперфлуоресценцией в ICGA является характерным признаком ИПХВ и должно иметь место. Визуализация с помощью спектральной оптической когерентной томографии (spectral domain optical coherence tomography - SD-OCT) может способствовать выявлению полипоидных поражений в виде куполообразного переднего возвышения высокоотражающих слоев РПЭ с областями низкой и умеренной отражательной способности ниже линии РПЭ. SD-OCT может также способствовать обнаружению субретинальной жидкости и ОПЭ, которые могут отражать активность ИПХВ и будут применимы при мониторинге реакции на лечение.

В настоящее время интравитреальное введение препаратов антител к фактору роста эндотелия сосудов (анти-VEGF средств) (Lucentis®, Avastin® или Eylea®) отдельно или в комбинации с фотодинамической терапией (photodynamic therapy - PDT) является стандартом лечения ИПХВ. VEGF является наиболее мощным индуктором проницаемости в биологических системах (в 50 000 раз активнее гистамина) (Dvorak et al., 1995). Полезное для зрения действие при введении препаратов антител к VEGF обусловлено главным образом их влиянием на снижение проницаемости или пропотевания (Kang et al., 2014).

В отличие от типичного состояния глаз при НВМД, когда во многих случаях монотерапия препаратами антител к VEGF позволяет добиться мощного эффекта снижения проницаемости, стабилизации зрения и временной ремиссии неоваскулярного заболевания, многочисленные исследования показывают, что при ИПХВ терапия препаратами антител к VEGF может быть не столь эффективна. В то время как субретинальная экссудация может реагировать на терапию препаратами антител к VEGF со стабилизацией зрения, хориоидальные сосудистые изменения на ICGA могут сохраняться, несмотря на ингибирование VEGF (Gomi et al., 2008; Hikichi et al., 2013; Kokame et al., 2010; Lai et al., 2008; Marcus et al., 2013). Было показано, что фотодинамическая терапия (photodynamic therapy - PDT) в сочетании с терапией препаратами антител к VEGF эффективна для улучшения зрения и индуцирования регрессии полипов, но высокая частота рецидивов, и известные осложнения повторного введения PDT делают как монотерапию PDT, так и лечение комбинациями PDT с препаратами антител к VEGF непривлекательными. (Gomi et al., 2010; Lai et al., 2008; Ruamviboonsuk et al., 2010; Saito et al., 2013). Это сочетание не поддающихся лечению сосудистых поражений с потенциально недостаточно эффективным ответом на лечение оставляет огромную неудовлетворенную потребность лечения ИПХВ.

Механизм резистентности глаз с ИПХВ к лечению препаратами антител к VEGF остается неясным, но появляется возрастающее количество публикаций, в которых высказывается предположение о том, что генетические аномалии в системе комплемента

могут быть связаны с развитием ИПХВ. Комплексный мета-анализ показал, что варианты при ARMS2/HTRA1 (rs10490924, OR=2.27, $p<0.00001$; rs1200638, OR=2.72, $p<0.00001$), CFH (rs1061170, OR=1.72, $p<0.00001$; rs800292, OR=2.10, $p<0.00001$) и пути метаболизма компонента (C2; rs547154, OR=0.56, $p=0.01$) в значительной степени связаны с ИПХВ, причем более высокое соотношение шансов наблюдается в ARMS2/HTRA1 (Chen et al., 2012). Кроме того, недавно был проведен мета-анализ связи между I62V и ИПХВ и/или НВМД на основе восьми исследований с участием 5062 пациентов. Полиморфизм I62V показал значительную ассоциацию с ИПХВ.

Метаанализ 13 опубликованных исследований показал, что пациенты, гомозиготные по полиморфизму фактора компонента Н (complement factor Н - CFH) Y402H, показывают сниженный ответ на лечение препаратами антител к VEGF (Chen et al., 2015). Недавно была продемонстрирована прямая связь между VEGF и CFH, когда VEGF повышал экспрессию CFH, а ингибирование VEGF приводило к снижению экспрессии CFH в клетках РПЭ (Keir et al., 2017). Мыши, получавшие терапию мышинным антителом к VEGF, показали значительное снижение уровня VEGF и CFH. Это привело к 200-кратному повышению ретинальной РНК C3 и повышенной экспрессии C5b-9 и позволяет предположить, что ингибирование VEGF может способствовать активации компонента (Keir et al., 2017). Кроме того, образцы внутриглазной жидкости, собранные через 48 часов после интравитреального введения бевацизумаба, показали снижение уровня VEGF, но увеличение уровней C3a, C4a и C5a (Keir et al., 2017).

В совокупности, эти результаты потенциально могут указывать на то, что, хотя ингибирование VEGF обладает мощными характеристиками снижения проницаемости, оно также может способствовать активации компонента посредством снижения экспрессии CFH и, следовательно, ограничению его полного терапевтического потенциала в улучшении зрения у пациентов с ИПХВ. Ингибируя систему компонента с помощью Zimura™ (или другого средства против C5) в сочетании с анти-VEGF терапией, можно получить новые биомаркеры комбинированной лекарственной активности и превосходные функциональные результаты.

Zimura™, ПЭГилированный РНК-аптамер, является ингибитором активации компонента. Он ингибирует C5, центральный компонент каскада компонента, который играет множество ролей во врожденном иммунитете и воспалительных заболеваниях. Ингибирование этого ключевого этапа в каскаде компонента на уровне C5 предотвращает образование ключевых терминальных фрагментов (C5a и C5b-9) независимо от того, каким путем (альтернативным, классическим или лектиновым) индуцируется их генерация. Фрагмент C5a является важным активатором воспаления, индуцирующим проницаемость сосудов, рекрутинг и активацию фагоцитов. C5b участвует в образовании МАС: C5b-9, который инициирует лизис клеток. Ингибированием этих C5-опосредуемых воспалительных и МАК-активностей может быть получено полезное терапевтическое действие при ИПХВ.

В клиническом исследовании 1 фазы с использованием многократной

возрастающей дозы с параллельной группой оценивали безопасность, переносимость и фармакокинетический профиль многократных интравитреальных инъекций Zimura™ в комбинации с 0,5 мг Lucentis® у пациентов с НВМД.

Zimura™ хорошо переносился, и никаких особых проблем с безопасностью не было выявлено. Никаких существенных признаков внутриглазного воспаления, ретинального васкулита или хориоидальной васкулопатии обнаружено не было. У одного пациента была отмечена слабо выраженная катаракта, которая, по мнению исследователя, была связана с исследуемым препаратом; несмотря на это, в процессе исследования острота зрения у этого пациента улучшилась.

При оценке остроты зрения (ОЗ) в первую очередь оценивалась безопасность введения с выявлением любого снижения остроты зрения, связанного с интравитреальным введением. При определении ОЗ не было выявлено никаких проблем безопасности. Оценка ОЗ была сосредоточена на подгруппе пациентов, ранее не получавших лечения (treatment-naïve - TN), состоящей из 43 пациентов, получивших 6 инъекций в дозах 0,3 мг, 1 мг или 2 мг. В TN подгруппе, получавшей 6 инъекций, наблюдалось среднее повышение ОЗ (количества букв в схеме ETDRS) относительно исходного уровня во все моменты времени у пациентов в группах доз 0,3, 1 и 2 мг. На 24-й неделе наблюдалось повышения среднего значения ОЗ по сравнению с исходным уровнем на 13,6 букв в схеме ETDRS для группы дозы 0,3 мг, на 11,7 букв в схеме ETDRS для группы дозы 1 мг и на 15,3 букв в схеме ETDRS для группы дозы 2 мг.

Пятьдесят один процент (51%) пациентов в TN подгруппе (n=43 пациента) определили >15 букв в схеме ETDRS на 24-й неделе, в том числе 6 пациентов (46%) в группе с дозой 0,3 мг, 7 пациентов (47%) в группе с дозой 1 мг и 9 пациентов (60%) в группе с дозой 2 мг, определивших ≥ 15 букв в схеме ETDRS определения ОЗ.

Отдельное исследование фазы 1 было также проведено у пациентов с диагнозом географической атрофии (ГА) сетчатки. В это исследование было включено в общей сложности 47 пациентов, получающих дозу 0,3 мг (n=24) и дозу 1 мг (n=23). Пациенты получали лечение 3 начальными интравитреальными инъекциями Zimura™ в дозе 0,3 мг/глаз или 1 мг/глаз, вводимыми в 0 день, 4 неделю и 8 неделю с последующим визитом на 16 неделе. Пациенты получали 2 последующие инъекции на 24 неделе и 36 неделе с последующим заключительным визитом на 48-й неделе. Стандартные оценки безопасности проведены для определения офтальмологических переменных, которые включали ОЗ, внутриглазное давление (ВГД), офтальмологическое обследование, аутофлуоресценцию глазного дна (fundus autofluorescence - FAF), флуоресцентную ангиографию (FA) и оптическую когерентную томографию (SD-OCT) вместе с нежелательными явлениями (adverse events - AE), основными показателями жизнедеятельности и показателями лабораторных анализов.

Zimura™ переносился хорошо, и не были выявлены никакие нежелательные явления, которые рассматривались бы как связанные с Zimura™. У пятнадцати пациентов (32%) были AE, нежелательные глазные нарушения в исследуемом глазу, которые, по

оценкам, были связаны с процедурой инъекции. Наиболее часто регистрируемыми АЕ были кровоизлияния в конъюнктиву (4 человека, 9%), отек роговицы (4 человека, 9%) и сухость глаз (3 человека, 6%). Ни одно другое исследование глазных АЕ не было зарегистрировано более чем у 2 пациентов. Большинство нежелательных явлений были легкой или средней степени тяжести. В исследовании было выявлено 2 пациента с тяжелой формой нежелательных явлений: воспаление желудочно-кишечного тракта и назофарингит.

Показатели жизнедеятельности и лабораторные анализы не выявили каких-либо особых клинически значимых закономерностей или изменений. Проверка офтальмологических исследований не выявила каких-либо неожиданных клинических результатов. Были некоторые переходные результаты после инъекции (конъюнктивита/склера и роговицы), которые исчезали до следующей инъекции. Помутнение стекловидного тела было также зарегистрировано у нескольких пациентов. После инъекций наблюдалось небольшое среднее повышение внутриглазного давления (IOP), но никаких признаков кумулятивного повышения не было выявлено.

Оценка ОЗ не показала никаких сигналов небезопасности. Было высказано предположение о воздействии препарата и связанном с дозой замедлении скорости роста ГА в период повышенной частоты воздействия препарата (т.е. ежемесячного введения в течение 3 месяцев) от исходного уровня до 24-й недели, а также предположение о стабилизации ОЗ, в том числе ОЗ в условиях низкой освещенности. Эти данные подтвердило дальнейшее изучение Zimura™ в более крупных клинических испытаниях.

В другом исследовании безопасность и переносимость интравитреальной инъекции Zimura™ в сочетании с терапией VEGF оценивали у пациентов с идиопатической полипозной хориоидальной васкулопатией (ИПХВ). Пациенты, включенные в исследование, имели опыт лечения (предшествующее монотерапевтическое лечение препаратами антител против VEGF ≥ 8 инъекций в течение предыдущих 12 месяцев), среди пациентов были представители обоих полов в возрасте 50 лет или старше с диагнозом ИПХВ. Пациенты получали 3 интравитреальных инъекции в месяц Zimura™ (1 мг/глаз) в сочетании с интравитреальной инъекцией препарата антитела против VEGF (1, 25 мг/глаз Avastin® или 0,5 мг/глаз Lucentis® или 2 мг/глаз Eylea®).

В этом клиническом исследовании приняли участие в общей сложности 4 человека, и все они полностью прошли исследование. Ни у одного из испытуемых не было потери ОЗ более чем на 15 букв в схеме ETDRS в месяц 3. В ходе исследования не было зафиксировано ни одного случая смерти. У 1 испытуемого был зарегистрирован один случай серьезного нежелательного явления - эндофтальмита. Эта проблема разрешилась и была оценена как связанная с процедурой инъекции. Ни одно из серьезных офтальмологических нежелательных явлений не было оценено как связанное с лечением Zimura™ или анти-VEGF. Интравитреальное введение Zimura™ в комбинации с препаратом антитела к VEGF (Avastin®, Eylea® или Lucentis®) пациентами с ИПХВ, как правило, переносилось хорошо.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способам, применимым для лечения или предотвращения офтальмологического заболевания или расстройства, в частности ИПХВ.

Настоящее изобретение предоставляет способы лечения или предотвращения ИПХВ, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, (a) Zimura™ (или другого средства против C5) и (b) Eylea® (или другого антагониста VEGF, такого как Avastin® или Lucentis®), где Zimura™ и Eylea® вводятся в количестве, которое эффективно для лечения или предотвращения ИПХВ.

Подробное описание изобретения

Определения

Термин "VEGF" относится к сосудистому эндотелиальному фактору роста, который индуцирует ангиогенез или ангиогенный процесс. Термин "VEGF", когда используется в настоящем описании, включает различные подтипы VEGF (также известные как фактор сосудистой проницаемости (vascular permeability factor - VPF) и VEGF-A) (см. фигуру 2 (A) и (B)), которые возникают, например, при альтернативном сплайсинге гена VEGF-A/VPF, включая VEGF121, VEGF165 и VEGF189. Кроме того, используемый здесь термин "VEGF" включает ангиогенные факторы, связанные с VEGF, такие как PlGF (фактор роста плаценты), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и VEGF-E, которые действуют через родственный рецептор VEGFR (т.е. VEGFR) для индукции ангиогенеза или ангиогенного процесса. Термин "VEGF" включает любой представитель класса факторов роста, который связывается с рецептором VEGF, таким как VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) или VEGFR-3 (FLT-4). Термин "VEGF" может использоваться для обозначения полипептида "VEGF" или гена, кодирующего "VEGF", или нуклеиновой кислоты.

Термин «эффективное количество», когда используется в связи с офтальмологическим заболеванием ИПХВ, относится к количеству композиций по изобретению, включающих Zimura™ (или другое средство против C5) и Eylea® (или другой антагонист VEGF), которое применимо для лечения или предотвращения ИПХВ. Эффективное количество может изменяться в зависимости от способа введения, конкретного очага офтальмологического заболевания, возраста, массы тела и общего состояния здоровья млекопитающего.

Если не указано иное, все проценты и соотношения вычислены по массе относительно общей массы композиции.

Zimura™ представляет собой ПЭГилированный РНК-аптамер, состоящий из модифицированного 13 кДа РНК-аптамера, который конъюгирован на 5'-конце с разветвленным полиэтиленгликолем (ПЭГ) фрагментом ~43 кДа. Аптамерная часть Zimura™ имеет длину 39 нуклеотидов и модифицирована первичным амином на 5'-конце для обеспечения реакционно-способного сайта последующей сайт-специфической конъюгации («ПЭГилирование»). Нуклеотидная структура состоит из 2'-гидроксилпуринов и модифицированных 2'-фторпиримидинов и 2'-метоксипуринов.

Модифицированные нуклеотиды минимизируют расщепление эндонуклеазы и способствуют повышению ее активности. 3'-конец кэпирован «инвертированной» 3'-3' фосфодизфирной связью с дезокситимидиновым нуклеотидом (idT) для минимизирования расщепления 3'-экзонуклеазы. ПЭГилирование используется потому, что оно дает отсроченный клиренс *in vivo* без снижения аффинности или активности. Все концентрации и дозы для Zimura™ (1 мкм=13 мкг/мл) представлены из расчета на массу аптамера без учета массы ПЭГ.

Eylea® (афлиберцепт) представляет собой рекомбинантный гибридный белок, состоящий из частей человеческих VEGF рецепторов 1 и 2 внеклеточных доменов, слитых с Fc-частью человеческого IgG1, представленный в форме изотонического раствора для интравитреального введения. Афлиберцепт представляет собой димерный гликопротеин с молекулярной массой белка 97 килодальтон (кДа) и содержит гликозилирование, составляющее дополнительные 15% общей молекулярной массы, в результате чего его общая молекулярная масса составляет 115 кДа. Афлиберцепт вырабатывается в рекомбинантных клетках яичника китайского хомячка (Chinese Hamster Ovary - CHO).

Антагонисты VEGF

В одном варианте осуществления антагонист VEGF представляет собой антитело ранибизумаб или его фармацевтически приемлемую соль (последовательности переменных областей тяжелых цепей и легких цепей см. в Патенте США № 7060269 (фигура 1) , который включен в полном объеме в настоящий документ в качестве ссылки). Ранибизумаб коммерчески доступен под торговым названием Lucentis.

В другом варианте осуществления антагонист VEGF представляет собой антитело бевацизумаб или его фармацевтически приемлемую соль (последовательности переменных областей тяжелых цепей и легких цепей см. в Патенте США № 605429, который включен в полном объеме в настоящий документ в качестве ссылки). Бевацизумаб коммерчески доступен под торговым названием Avastin.

В еще одном варианте осуществления антагонист VEGF представляет собой афлиберцепт или его фармацевтически приемлемую соль (Do et al. (2009) Br. J. Ophthalmol. 93:144-9, который включен в полном объеме в настоящий документ в качестве ссылки). Афлиберцепт коммерчески доступен под торговым названием Eylea.

В одном варианте осуществления антагонист VEGF представляет собой тивозаниб или его фармацевтически приемлемую соль (Патент США № 6821987, который включен в полном объеме в настоящий документ в качестве ссылки).

В одном варианте осуществления антагонист VEGF представляет собой пегаптаниб или его фармацевтически приемлемую соль (Патент США № 6051698 (фигура 1), который в полном объеме включен в настоящий документ в качестве ссылки). Композиция, включающая пегаптаниб, коммерчески доступна под торговым названием Macugen.

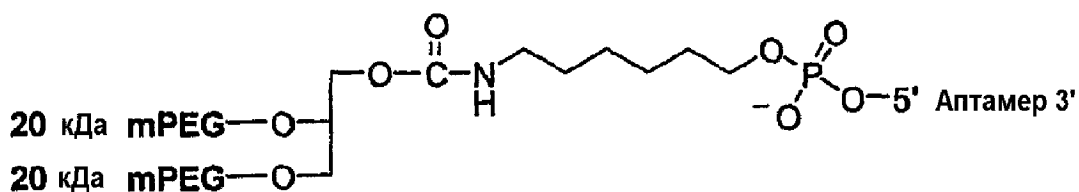
В другом варианте осуществления антагонист VEGF представляет собой сорафениб или его фармацевтически приемлемую соль (Kernt et al. (2008) Acta Ophthalmol. 86:456-8, который в полном объеме включен в настоящий документ в

качестве ссылки). Композиция, включающая сорафениб, коммерчески доступна под торговым названием Nexavar.

Средство против C5

В одном варианте осуществления средство против C5 представляет собой Zimura™ (авацинкаптад пегол), также известный как ARC1905. ARC1905 - это ПЭГилированный РНК-аптамер, состоящий из 13 кДа модифицированного РНК-аптамера, который конъюгирован на 5'-конце с ~43 кДа разветвленным полиэтиленгликолем (ПЭГ) фрагментом. Аптамерная часть ARC1905 образована в длину 39 нуклеотидами и модифицирована первичным амином на 5'-конце для обеспечения реакционно-способного сайта последующей сайт-специфической конъюгации («ПЭГилирования»). Нуклеотидная структура состоит из 2'-гидроксипуринов и модифицированных 2'-фторпиримидинов и 2'-метоксипуринов. Модифицированные нуклеотиды минимизируют расщепление эндонуклеазы и способствуют повышению ее активности. 3'-конец кэпирован «инвертированной» 3'-3' фосфодиэфирной связью с дезокситимидиновым нуклеотидом (idT) для минимизирования расщепления 3'-экзонуклеазы. Использование ПЭГилирования обусловлено тем, что оно дает отсроченный клиренс *in vivo* без снижения аффинности или активности. Все концентрации и дозы для ARC1905 (1 мкм=13 мкг/мл) представлены из расчета на массу аптамера без учета массы ПЭГ.

Структура ARC1905 или его фармацевтически приемлемой соли представлена ниже:



где

аптамер=CmGfCfCGfCmGmGfUfCfUfCmAmGmGfCGfCfUmGmAmGfUfCfUmGmAmGfUfUfUAfCfCfUmGfCmG-3T (SEQ ID NO: 1); где fC и fU=2'-фторнуклеотиды, mG и mA=2'-ОМе-нуклеотиды, а все остальные нуклеотиды представляют собой 2'-ОН, и где 3T означает инвертированный дезокситимидин (Патент США № 7538211, который в полном объеме включен в настоящий документ в качестве ссылки). В некоторых вариантах осуществления молекулярная масса каждого 20 кДа mPEG вышеуказанной структуры составляет примерно 20 кДа.

Препарат лекарственного средства ARC1905 выпускается в форме стерильного водного раствора в фосфатно-солевом буферном растворе с концентрацией 20 мг/мл (олигонуклеотидная масса) и pH 6,8-7,8. Для регулирования pH может добавляться гидроксид натрия или соляная кислота. Лекарственное средство ARC1905 представлено во флаконе объемом 0,5 мл из высококачественного стекла (USP Type I high recovery glass), содержащем v-образную лунку, герметизированном покрытием из фтортека, пробками из галобутилкаучука и алюминиевыми обжимными уплотнениями. Препарат поставляется в одноразовых флаконах, не содержит консервантов и предназначен только

для интравитреальных инъекций. Продукт не следует использовать, если он мутный или если присутствуют частицы. Объем инъекции для каждого введения ARC1905 составляет 0,1 мл (100 пкл), что обеспечивает дозу 2 мг/глаз.

В других вариантах осуществления средство против C5 представляет собой Soliris® (экулизумаб, Патент США № 6355245, который в полном объеме включен в настоящий документ в качестве ссылки) или LFG-316 (новартис; Заявка на Патент США № 2010/0034809, которая в полном объеме включена в настоящий документ в качестве ссылки) или A217 (Quidel Corp., San Diego, CA).

Способы лечения или предотвращения ИПХВ

Настоящее изобретение относится к новым и усовершенствованным способам и композициям для лечения и предотвращения ИПХВ.

В одном варианте осуществления Zimura™ (или другое средство против C5) вводится в комбинации с Eylea® (или другим антагонистом VEGF, таким как ранибизумаб, бевацизумаб, пегаптаниб натрия, тивозаниб, абиципар пегол или ESBA1008). Изобретение предусматривает схемы лечения, включающие режимы введения и дозы, связанные с одновременным введением Zimura™ (или другого средства против C5) и Eylea® (или другого антагониста VEGF).

Лекарственное средство Zimura™ выпускается в форме стерильного водного раствора в фосфатно-солевом буферном растворе с концентрацией 20 мг/мл (олигонуклеотидная масса) и pH 6,8-7,8. Для регулирования pH может добавляться гидроксид натрия или соляная кислота. Лекарственное средство Zimura™ представлено во флаконе объемом 0,5 мл из высококачественного стекла (USP Type I high recovery glass), содержащем v-образную лунку, герметизированном покрытием из фтортека, пробками из галобутилкаучука и алюминиевыми обжимными уплотнениями красного цвета. Препарат не содержит консервантов и предназначен только для интравитреальных инъекций. Продукт не следует использовать, если он мутный или если присутствуют частицы.

Zimura™ будет поставляться в одноразовых флаконах для интравитреальной инъекции.

Объем инъекции для каждого введения Zimura™ будет составлять 0,1 мл (100 пкл), что обеспечивает дозу 2 мг/глаз.

В некоторых вариантах осуществления Zimura™ (или другое средство против C5) и Eylea® (или другой антагонист VEGF) вводятся в пределах 24 часов друг относительно друга. В некоторых вариантах осуществления Zimura™ и Eylea® вводятся в один и тот же день. В некоторых вариантах осуществления Zimura™ и Eylea® вводятся одновременно или последовательно. В некоторых вариантах осуществления Zimura™ вводится в пределах примерно 1 мин., примерно 2 мин., примерно 5 мин., примерно 10 мин., примерно 15 мин., примерно 20 мин., примерно 25 мин., примерно 30 мин., примерно 40 мин., примерно 50 мин., примерно 60 мин., примерно 90 мин., примерно 2 часов, примерно 4 часов, примерно 6 часов, примерно 8 часов, примерно 12 часов, примерно 24 часов или примерно 48 часов после введения Eylea®. В некоторых вариантах

осуществления Eylea® вводится до введения Zimura™. В других вариантах осуществления Zimura™ вводится до введения Eylea®.

В некоторых вариантах осуществления Zimura™ вводится в течение по меньшей мере примерно 1 мин., примерно 2 мин., примерно 5 мин., примерно 10 мин., примерно 15 мин., примерно 20 мин., примерно 25 мин., примерно 30 мин., примерно 40 мин., примерно 50 мин., примерно 60 мин., примерно 90 мин., примерно 2 часов, примерно 4 часов, примерно 6 часов, примерно 8 часов, примерно 12 часов, примерно 24 часов или примерно 48 часов после введения Eylea®. В некоторых вариантах осуществления Zimura™ и Eylea® находятся в одной и той же фармацевтической композиции и вводятся в комбинированном препарате.

В одном аспекте предлагается способ лечения или предотвращения ИПХВ, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, (а) терапевтически эффективного количества Zimura™, где Zimura™ представляет собой пэгилированный или непэгилированный аптамер, и (b) Eylea®, где (а) и (b) вводятся в количестве, эффективном для лечения или предотвращения ИПХВ, и где введение включает введение Eylea® с последующим введением примерно 2,0 мг Zimura™ приблизительно через 48 часов после введения Eylea®.

В другом аспекте предлагается способ лечения или предотвращения ИПХВ у пациентов с опытом лечения. Опыт лечения определяется как 3 последовательные инъекции Eylea® (или другого препарата антитела к VEGF) в течение предыдущих четырех (4) месяцев с улучшением зрения ниже линии 1 на диаграмме Снеллена (не ETDRS диаграмме) с начала лечения с помощью Eylea®.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения или предотвращения ИПХВ, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, (а) терапевтически эффективного количества Zimura™, где Zimura™ представляет собой пэгилированный или непэгилированный аптамер, который связывается с компонентом C5, и (b) Eylea®, где (а) и (b) вводятся в количестве, эффективном для лечения или предотвращения ИПХВ, и где введение включает:

индукционную фазу периода введения (фаза индукционной терапии), когда Zimura™ и Eylea® вводят в день 1, месяц 1 и месяц 2 в следующей последовательности ± примерно семь дней, где в течение всей индукционной фазы указанного периода введения вводится первая доза Eylea® с последующим введением Zimura™ в тот же день, а вторая доза Zimura™ вводится примерно через 14 дней; и

поддерживающую фазу периода введения (фаза поддерживающей терапии), которая наступает после индукционной фазы периода введения, когда в 3, 5 и 7 месяцы Zimura™ вводится один раз в месяц, а в 4, 6 и 8 месяцы - один раз в месяц ± примерно семь дней, когда вводится однократная доза Eylea® с последующей однократной дозой Zimura™ в тот же день. В другом варианте осуществления дополнительная доза Zimura™ вводится в месяцы 4, 6 и 8 перед введением Eylea и Zimura в один и тот же день.

Пример 1**Поставляемое****лекарственное средство****Zimura**

Активный ингредиент: Zimura™ в форме раствора для инъекций с концентрацией 20 мг/мл

Экципиенты:

Хлорид натрия, USP

Моногидрат моноосновного фосфата натрия, USP

Гептагидрат двухосновного фосфата натрия, USB

Азот, NF

Гидроксид натрия, NF (при необходимости)

Соляная кислота, NF (при необходимости)

Вода для инъекций, USP

Доза и введение

Zimura™ поставляется в одноразовом стеклянном флаконе, как описано выше.

Zimura™ и Eylea® вводят без разбавления.

Zimura™ поставляется в одноразовом стеклянном флаконе. Для подготовки к инъекции Zimura™ используют фильтрующую иглу 19 калибра (входит в комплект поставки) и новый стерильный шприц объемом 1 мл, чтобы набрать примерно 0,2 мл Zimura™ из стеклянного флакона, используя асептическую методику. Удаляют фильтрующую иглу и заменяют ее стерильной иглой для инъекций 30 калибра (входит в комплект поставки). Удаляют все пузырьки воздуха и регулируют объем инъекции по 0,1 мл (100 пл).

Eylea® представляет собой стерильный прозрачный раствор от бесцветного до бледно-желтого цвета. Eylea® поставляется в виде стерильного водного раствора без консервантов в одноразовом стеклянном флаконе, предназначенном для доставки 0,05 мл (50 микролитров) раствора 2 мг Eylea® (40 мг/мл в 10 мМ фосфата натрия, 40 мМ хлорида натрия, 0,03% полисорбата 20 и 5% сахарозы, pH 6,2). Eylea® вводят в общем объеме 0,05 мл (50 пл). Интравитреальные инъекции вводят по следующим схемам:

Фаза индукционной терапии: Zimura™ и Eylea® вводят в день 1, месяц 1 и месяц 2 с интервалом 14 дней:

День 1: Eylea® 2 мг/глаз, затем в тот же день Zimura™ 2 мг/глаз

День 14: Zimura™ 2 мг/глаз

Фаза поддерживающей терапии:

Zimura™ 2 мг/глаз вводят в месяцы 3, 5 и 7

Eylea® 2 мг/глаз вводят с последующим введением Zimura™ 2 мг/глаз в тот же день в месяцы 4, 6 и 8

Пример 2

Zimuga™ и Eylea® поставляются как указано в примере 1. Лекарственные средства вводят по следующей схеме:

Фаза индукционной терапии:

Zimuga™ и Eylea® вводят в день 1, месяц 1 и месяц 2 с интервалом в 14 дней:

День 1: Eylea® 2 мг/глаз, затем Zimuga™ 2 мг/глаз в тот же день.

День 14: Zimuga™ 2 мг/глаз.

Фаза поддерживающей терапии:

Zimuga™ 4 мг/глаз (вводят в двух инъекциях по 2 мг/глаз Zimuga™ 2 мг/глаз) в 3, 5 и 7 месяцы

Zimuga™ 2 мг/глаз, затем спустя 2 дня вводят Eylea® 2 мг/глаз с последующим введением в тот же день Zimuga™ 2 мг/глаз в месяцы 4, 6 и 8.

Пример 3

Проверку остроты зрения проводят при каждом посещении с использованием методики, изложенной в примере 2 публикации WO 2016/025313 (которая в полном объеме включена в настоящий документ в качестве ссылки).

Включение в качестве ссылки

Все публикации и заявки на патенты, раскрытые в настоящем описании, включены в настоящий документ в качестве ссылок в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация или заявка на патент была специально и отдельно указана для включения в качестве ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или предотвращения идиопатической полипозной хориоидальной васкулопатии (ИПХВ), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом,

(а) средства против C5 и (b) антагониста VEGF,

где (а) и (b) вводятся в количестве, которое является эффективным для лечения или предотвращения ИПХВ, и

где указанное введение осуществляется в первый период введения - фазу индукционной терапии, за которым следует второй период введения - фаза поддерживающей терапии, когда на протяжении всей фазы поддерживающей терапии вводится только средство против C5.

2. Способ по п.1, в котором введение осуществляется один раз в месяц $\pm$ примерно семь дней в течение первого периода введения по меньшей мере три последовательных месяца, причем указанный первый период введения включает введение (а) и (b) в один и тот же день с последующим введением последующей дозы (а) примерно через 14 дней.

3. Способ по п.2, в котором (а) и (b) вводятся в течение второго периода введения после завершения указанного первого периода введения, где (а) вводится по меньшей мере один раз в месяц в течение указанного второго периода введения и (b) вводится один раз в два месяца вместе с введением (а) в течение указанного второго периода введения.

4. Способ по п.1, в котором (а) вводится после (b) в течение указанного первого периода введения.

5. Способ по п.3, в котором дополнительная доза (а) вводится в течение указанного второго периода введения в месяцы, когда (а) и (b) вводятся одновременно.

6. Способ по п.5, в котором указанная дополнительная доза (а) вводится примерно за 48 часов до введения (а) и (b) в один и тот же день.

7. Способ по п.3, в котором (а) и (b) вводятся в один и тот же день в течение второго периода введения.

8. Способ по п.1, в котором средство против C5 представляет собой авацинкаптад пегол или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Способ по п.8, в котором авацинкаптад пегол или его другая фармацевтически приемлемая соль вводится интравитреально в количестве примерно около 2,0 мг/глаз.

10. Способ по п.3, в котором авацинкаптад пегол вводится интравитреально в количестве 4,0 мг/глаз один раз в месяц, когда (b) не вводится.

11. Способ по п.3, в котором второй период введения начинается примерно через месяц после дня последнего месяца первого периода введения.

12. Способ по п.3, в котором антикоагулянт является авацинкаптад пегол или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Способ по п.12, в котором авацинкаптад пегол или его другая фармацевтически приемлемая соль вводится интравитреально в количестве примерно 2,0 мг/глаз.

14. Способ по п.13, в котором антагонист VEGF представляет собой ранибизумаб,

бевацизумаб, пегалтаниб натрия, тивозаниб, ESBA1008 или афлиберцепт.

15. Способ по п.14, в котором введение антагониста VEGF осуществляется интравитреально.

16. Способ по п.15, в котором антагонист VEGF представляет собой афлиберцепт и вводится в количестве примерно 2 мг/глаз, бевацизумаб и вводится в количестве примерно 1,25 мг/глаз или ранибизумаб и вводится в количестве примерно 0,5 мг/глаз.

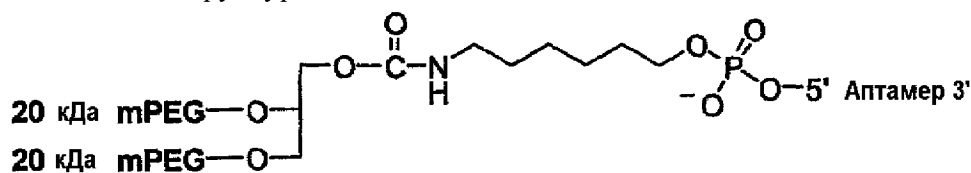
17. Способ по п.16, в котором антагонист VEGF представляет собой афлиберцепт и вводится в количестве примерно 2 мг/глаз.

18. Способ по п.17, в котором авацинкаптад пегол вводится интравитреально в количестве 4,0 мг/глаз один раз в месяц, когда (b) не вводится.

19. Способ по п.17, в котором авацинкаптад пегол вводится после афлиберцепта в течение указанного первого периода введения.

20. Способ по п.19, в котором дополнительная доза авацинкаптада пегола вводится в течение указанного второго периода введения в месяцы, когда вводятся оба - авацинкаптад пегол и афлиберцепт.

21. Способ по п.1, в котором средство против C5 включает соединение приведенной ниже структуры:



или его фармацевтически приемлемую соль, где аптамер=fCmGfCfCGfCmGmGfUfCfUfCmAmGmGfCGfCfUmGmAmGfUfCfUmGmAmGfUfUfUAfCfCfUmGfCmG-3T (SEQ ID NO: 1),

где fC и fU=2'-фторнуклеотиды, mG и mA=2'-ОМе- нуклеотиды, а все остальные нуклеотиды представляют собой 2'-ОН, и 3Т означает инвертированный дезокситимидин.

По доверенности