



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114375201 A

(43) 申请公布日 2022. 04. 19

(21) 申请号 202080063654.2

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

(22) 申请日 2020.09.11

代理人 沈晓书 黄革生

(30) 优先权数据

62/899,892 2019.09.13 US

62/971,405 2020.02.07 US

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/22 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.03.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/058459 2020.09.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/048806 EN 2021.03.18

(71) 申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 P·M·C·马尔加罗 M·格基瓦

权利要求书4页 说明书21页
序列表5页

(54) 发明名称

治疗眼部疾病的方法

(57) 摘要

提供了一种治疗患有新生血管性眼部疾病的患者的方法。

1. 一种用于治疗患者的增殖性糖尿病性视网膜病变 (PDR) 的方法, 所述方法包括:
 - a) 以6周的时间间隔向所述患者施用三个单独剂量的VEGF拮抗剂; 和
 - b) 每12周一次 (q12w方案) 向所述患者施用一个或多个额外剂量的VEGF拮抗剂, 其中在步骤a) 的第三个单独剂量后12周施用第一额外剂量。
2. 如权利要求1所述的方法, 其进一步包括在施用每个q12w剂量之前或之后评估所述患者的PDR疾病活动度。
3. 如权利要求2所述的方法, 其中基于鉴定最佳校正视敏度 (BCVA)、ETDRSDRSS评分、视网膜新血管形成状态和周边视野来评估疾病活动度。
4. 如权利要求2或3所述的方法, 其中如果在q12w剂量后鉴定出PDR疾病活动度的恶化, 则将所述患者切换到q6w方案, 在该q6w方案中, 额外剂量以每6周施用一次来代替每12周施用一次。
5. 如权利要求4所述的方法, 其中PDR疾病活动度的恶化是与任何先前的评估相比, 新的或恶化的视网膜新血管形成、视网膜新血管形成的再灌注、ETDRSDRSS评分的增加、周边视野的丧失、和/或发展影响视敏度的并发症。
6. 如权利要求2或3所述的方法, 其中如果疾病活动度相对于先前的疾病活动度评估变得稳定或有所改善, 则在q12w治疗时间间隔的任何时间将治疗时间间隔延长至18周 (q18w) 或24周 (q24w)。
7. 如权利要求1-6中任一项所述的方法, 其中所述患者是人。
8. 如权利要求1-7中任一项所述的方法, 其中所述抗VEGF拮抗剂是布洛赛珠单抗。
9. 如权利要求1-8中任一项所述的方法, 其中所述VEGF拮抗剂通过玻璃体内注射施用。
10. 如权利要求1-9中任一项所述的方法, 其中所述VEGF拮抗剂的剂量为3mg或6mg。
11. 一种用于治疗糖尿病性视网膜病变 (DR) 或增殖性糖尿病性视网膜病变 (PDR) 的方法, 所述方法包括: 在装载期以6周的时间间隔向患者施用三个单独剂量的为抗VEGF抗体的、约3mg或约6mg的VEGF拮抗剂, 然后在维持期每12周 (q12w方案) 施用额外剂量的为抗VEGF抗体的、约3mg或约6mg的VEGF拮抗剂, 任选地DR患者也患有黄斑水肿 (如糖尿病性黄斑水肿)。
12. 如权利要求11所述的方法, 其进一步包括在施用每个q12w剂量之前或之后评估所述患者的DR或PDR疾病活动度。
13. 如权利要求12所述的方法, 其中基于鉴定最佳校正视敏度 (BCVA)、ETDRSDRSS评分、视网膜新血管形成状态和周边视野来评估疾病活动度。
14. 如权利要求12或13所述的方法, 其中如果疾病活动度相对于先前的疾病活动度评估有所改善或变得稳定, 则在维持期的任何时间将给药时间间隔延长至24周 (q24w)。
15. 如权利要求11至13所述的方法, 其中如果在q12w剂量后鉴定出PDR疾病活动度的恶化, 则将所述患者切换到q6w方案, 在该q6w方案中, 额外剂量以每6周施用一次来代替每12周施用一次。
16. 如权利要求15所述的方法, 其中PDR疾病活动度的恶化是与任何先前的评估相比, 新的或恶化的视网膜新血管形成、视网膜新血管形成的再灌注、ETDRSDRSS评分的增加、周边视野的丧失、和/或发展影响视敏度的并发症。
17. 如权利要求11-16中任一项所述的方法, 其中所述患者是人。

18. 如权利要求11-17中任一项所述的方法,其中所述抗VEGF拮抗剂是布洛赛珠单抗。
19. 如权利要求11-18中任一项所述的方法,其中所述VEGF拮抗剂通过玻璃体内注射施用。
20. 一种VEGF拮抗剂,用于在治疗患者的糖尿病性视网膜病变(DR)或增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)的方法中使用,其中按以下方式向所述患者施用所述VEGF拮抗剂:
- a) 以6周的时间间隔施用三个单独剂量;和
- b) 此后作为额外剂量,每12周施用一次(q12w方案)。
21. 用于如权利要求20所述使用的VEGF拮抗剂,其中所述方法进一步包括在施用每个q12w剂量之前或之后评估所述患者的DR或PDR疾病活动度。
22. 用于如权利要求21所述使用的VEGF拮抗剂,其中基于鉴定最佳校正视敏度(BCVA)、ETDRSDRSS评分、视网膜新血管形成状态和周边视野来评估疾病活动度。
23. 用于如权利要求21或22所述使用的VEGF拮抗剂,其中如果在q12w剂量后鉴定出疾病活动度的恶化,则将所述患者切换到q6w方案,在该q6w方案中,额外剂量以每6周施用一次来代替每12周施用一次。
24. 用于如权利要求23所述使用的VEGF拮抗剂,其中疾病活动度的恶化是与任何先前的评估相比,新的或恶化的视网膜新血管形成、视网膜新血管形成的再灌注、ETDRSDRSS评分的增加(如2个或更多个梯级的增加)、周边视野的丧失、和/或发展影响视敏度的并发症。
25. 用于如权利要求20或22中任一项所述使用的VEGF拮抗剂,其中如果疾病活动度相对于先前的疾病活动度评估有所改善或变得稳定,则在维持期的任何时间将给药时间间隔延长至24周(q24w)。
26. 用于如权利要求20-25中任一项所述使用的VEGF拮抗剂,其中所述患者是人。
27. 用于如权利要求20-26中任一项所述使用的VEGF拮抗剂,其中所述抗VEGF拮抗剂是布洛赛珠单抗。
28. 用于如权利要求20-27中任一项所述使用的VEGF拮抗剂,其中所述VEGF拮抗剂通过玻璃体内注射施用。
29. 用于如权利要求20-28中任一项所述使用的VEGF拮抗剂,其中所述VEGF拮抗剂的剂量为约3mg至约6mg。
30. 一种VEGF拮抗剂,用于在治疗患者的糖尿病性视网膜病变(DR)或增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)的方法中使用,其中首先在装载期提供所述VEGF拮抗剂,在此期间所述患者以6周的时间间隔接受三个单独剂量的约3mg或约6mg的VEGF拮抗剂,然后在维持期提供所述VEGF拮抗剂,在此期间所述患者每12周一次(q12w方案)接受额外的、约3mg或约6mg剂量的VEGF拮抗剂。
31. 用于如权利要求30所述使用的VEGF拮抗剂,其中所述方法进一步包括在施用每个q12w剂量之前或之后评估所述患者的DR或PDR疾病活动度。
32. 用于如权利要求31所述使用的VEGF拮抗剂,其中基于鉴定最佳校正视敏度(BCVA)、ETDRSDRSS评分、视网膜新血管形成状态和周边视野来评估疾病活动度。
33. 用于如权利要求31或32所述使用的VEGF拮抗剂,其中如果疾病活动度的恶化是与任何先前的评估相比,新的或恶化的视网膜新血管形成、视网膜新血管形成的再灌注、ETDRSDRSS评分的增加(如2个或更多个梯级的增加)、周边视野的丧失、和/或发展影响视敏

度的并发症。

34. 用于如权利要求33所述使用的VEGF拮抗剂,其中PDR疾病活动度的恶化是与任何先前的评估相比,新的或恶化的视网膜新血管形成、视网膜新血管形成的再灌注、ETDRSDRSS评分的增加、周边视野的丧失、和/或发展影响视敏度的并发症。

35. 用于如权利要求30至32中任一项所述使用的VEGF拮抗剂,其中如果疾病活动度相对于先前的疾病活动度评估有所改善或变得稳定,则在维持期的任何时间将给药时间间隔延长至24周(q24w)。

36. 用于如权利要求30-35中任一项所述使用的VEGF拮抗剂,其中所述患者是人。

37. 用于如权利要求30-36中任一项所述使用的VEGF拮抗剂,其中所述抗VEGF拮抗剂是布洛赛珠单抗。

38. 用于如权利要求30-37中任一项所述使用的VEGF拮抗剂,其中所述VEGF拮抗剂通过玻璃体内注射施用。

39. 一种试剂盒,其包含:

- a) 含有VEGF拮抗剂的药物容器,和
- b) 使用所述VEGF拮抗剂来治疗诊断为DR或PDR的患者的说明书,以6周的时间间隔(q6w)施用三个剂量的VEGF拮抗剂,最后一个剂量后以12周的时间间隔(q12w)施用额外的、单独剂量的VEGF拮抗剂。

40. 如权利要求39所述的试剂盒,其包含

(a) 一个或多个6mg剂量的布洛赛珠单抗,当施用0.05mL的体积或在含有6mg布洛赛珠单抗的预填充注射器中施用时,在含有足以递送6mg的剂量的布洛赛珠单抗的一次性使用的小瓶中提供每个剂量,或

(b) 一个或多个3mg剂量的布洛赛珠单抗,当施用0.05mL的体积或在含有3mg布洛赛珠单抗的预填充注射器中施用时,在含有足以递送3mg的剂量的布洛赛珠单抗的一次性使用的小瓶中提供每个剂量。

41. 如权利要求39或40所述的试剂盒,其中所述说明书还指示,如果在已治疗的眼睛中观察到DR或PDR疾病活动度,则将所述q12w给药时间间隔调整为每6周一次。

42. 如权利要求39或40所述的试剂盒,其中所述说明书还指示,如果在已治疗的眼睛中没有观察到疾病活动度,则将所述q12w给药时间间隔延长至每24周一次,一次6周。

43. 如权利要求39或40所述的试剂盒,其中所述说明书还指示,所述VEGF拮抗剂根据需要、即视需要(PRN)进行施用,这由治疗提供者(例如,医师或其他有资格的医学专业人员)基于确定任何q12w剂量之前或之后的疾病活动度的视觉和/或解剖结果自行判定。

44. 一种用于预防患者的增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)进展为非增殖性糖尿病性视网膜病变(NPDR)的方法,所述方法包括:

- a) 以6周的时间间隔向所述患者施用三个单独剂量的VEGF拮抗剂;和
- b) 此后每12周一次(q12w方案)向所述患者施用额外剂量的VEGF拮抗剂。

45. 如权利要求44所述的方法,其进一步包括在施用每个q12w剂量之前或之后评估所述患者的疾病活动度。

46. 如权利要求45所述的方法,其中基于鉴定最佳校正视敏度(BCVA)、ETDRSDRSS评分、视网膜新血管形成状态和周边视野来评估疾病活动度。

47. 如权利要求45或46所述的方法, 其中如果在q12w剂量后鉴定出疾病活动度的恶化, 则将所述患者切换到q6w方案, 在该q6w方案中, 额外剂量以每6周施用一次来代替每12周施用一次。

48. 如权利要求47所述的方法, 其中疾病活动度的恶化是与任何先前的评估相比, 新的或恶化的视网膜新血管形成、视网膜新血管形成的再灌注、ETDRSDRSS评分的增加(如2个或多个梯级的增加)、周边视野的丧失、和/或发展影响视敏度的并发症。

49. 如权利要求45至46中任一项所述的方法, 其中在施用首次剂量后48周, 将所述q12w治疗时间间隔一次延长6周, 至多24周(q24w)。

50. 如权利要求44-49中任一项所述的方法, 其中所述患者是人。

51. 如权利要求44-50中任一项所述的方法, 其中所述抗VEGF拮抗剂包含SEQ ID NO:3的序列。

52. 如权利要求44-51中任一项所述的方法, 其中所述VEGF拮抗剂通过玻璃体内注射施用。

53. 如权利要求44-52中任一项所述的方法, 其中所述其中所述VEGF拮抗剂的剂量为约3mg至约6mg。

治疗眼部疾病的方法

[0001] 序列表

[0002] 本申请含有已经以ASCII格式电子递交的序列表并且所述序列表通过引用以其整体特此并入。所述ASCII副本创建于2020年7月28日,命名为PAT058689_SEQ_LISTING_ST25.txt且大小为8KB。

技术领域

[0003] 本发明涉及用VEGF拮抗剂治疗眼部疾病的方法。特别地,本发明涉及以比目前许可的治疗方案更低的给药频率治疗新生血管性眼部疾病,如糖尿病性视网膜病变和增殖性糖尿病性视网膜病变。

背景技术

[0004] 糖尿病(DM)是在发达国家最常见的内分泌疾病,其患病率据估计在世界人口的2%至5%之间。糖尿病性视网膜病变(DR)和糖尿病性黄斑水肿(DME)是糖尿病患者中常见的微血管并发症并且可能具有减弱视敏度(VA)的影响,最终导致失明。

[0005] DR是糖尿病患者中视力丧失的最常见原因,并且是劳动年龄成人(working aged adult)中视力障碍和失明的主要原因。当高血糖水平导致视网膜中的血管受损时即发生DR。这些血管可肿胀并渗漏,或者可闭合,从而阻止血液通过。有时异常的新血管也可在视网膜上生长。糖尿病性视网膜病变包括非增殖性糖尿病性视网膜病变(nPDR)和增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR,该疾病的更高级形式)两者。DME是DR的常见表现形式(Riordan-Eva, 2004, Eye (Lond) [眼睛(伦敦)]. 2004, 18:1161-8)并且是DR患者视力丧失的主要原因。糖尿病性黄斑水肿(DME)可能发生在DR的任何阶段,但在重度nPDR和PDR之后更可能显现出来。

[0006] 当前,护理提供者积极监测轻度至中度nPDR并保留对重度nPDR和PDR的治疗。美国最近已批准LUCENTIS®和EYLEA®两者用于DR。为了治疗DR, EYLEA®的推荐剂量为每4周施用2mg (0.05mL)、进行5次注射,随后每8周注射一次。为了治疗DR, LUCENTIS®的推荐剂量为每月一次施用0.3mg (0.05mL)。即使已批准两种药物用于治疗DR,目前的护理标准是全视网膜光凝术(PRP),即激光。尽管有这样的治疗选择,仍然需要降低注射频率、提供更好的解剖响应并避免侵入性激光疗法的治疗。

发明内容

[0007] 本发明提供了施用治疗性VEGF拮抗剂来治疗增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)的方法。在某些方面,本发明提供了用于治疗PDR的方法,该方法包括在装载期(loading phase)以6周的时间间隔(q6w)向哺乳动物施用至少两个单独剂量的VEGF拮抗剂,然后在维持期施用额外剂量,其中维持期施用的剂量间隔至少6周。在某些方面,维持期剂量以不少于每12周一次(q12w)施用。在某些方面,基于(例如使用预定义的视觉和解剖标准进行的)疾病活动度评估的结果来调整给药频率。在一个方面,治疗提供者可基于糖尿病活动度的评估自行判定,可以在维持期的任何时间(例如,从首次治疗剂量测量的48周后)将治疗时

间间隔一次延长6周,至多24周。在另一个方面,如果在任何预定的治疗随访中检测出疾病活动度,则可以通过将给药时间间隔从每12周一次(q12w)减少到每6周一次(q6w)来调整维持期的给药频率。

[0008] 本发明还提供了如下VEGF拮抗剂,该VEGF拮抗剂在用于治疗患者的眼部疾病(特别是眼部新生血管性疾病,更特别是糖尿病性视网膜病变(DR)和增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR))的方法中使用,其中该VEGF拮抗剂首先在装载期提供,在此期间患者以6周的时间间隔接受三个单独剂量的VEGF拮抗剂,然后在维持期提供该VEGF拮抗剂,在此期间患者每12周一次(q12w)接受额外剂量的VEGF拮抗剂。在一个方面,如果在预定的治疗随访中未检测出疾病活动度,则可以通过将给药时间间隔一次6周增加至每24周一次(q24w)来延长给药频率。在另一个方面,如果在预定的治疗随访中检测出疾病活动度,则可以通过将给药时间间隔从每12周一次(q12w)减少到每6周一次(q6w)来调整给药频率。

[0009] 本发明还提供了用于治疗DR的方法,这些方法包括在装载期以6周的时间间隔(q6w)向哺乳动物施用至少两个单独剂量的VEGF拮抗剂,然后在维持期施用额外剂量,其中维持期施用的剂量间隔至少6周。在某些方面,维持期剂量以不少于每12周一次(q12w)施用。在某些方面,基于(例如使用预定义的视觉和解剖标准进行的)疾病活动度评估的结果来调整给药频率。在一个方面,治疗提供者可基于糖尿病活动度的评估自行判定,可以在维持期的任何时间(例如,从首次治疗剂量测量的48周后)将治疗时间间隔一次延长6周,至多24周。在另一个方面,如果在任何预定的治疗随访中检测出疾病活动度,则可以通过将给药时间间隔从每12周一次(q12w)减少到每6周一次(q6w)来调整维持期的给药频率。在另一个方面,患者还患有黄斑水肿(例如,糖尿病性黄斑水肿)。

[0010] 本发明进一步提供了用于预防患者的增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)进展为非增殖性糖尿病性视网膜病变(NPDR)的方法,该方法包括在装载期以6周的时间间隔(q6w)向哺乳动物施用至少两个单独剂量的VEGF拮抗剂,然后在维持期施用额外剂量,其中维持期施用的剂量间隔至少6周。在某些方面,维持期剂量以不少于每12周一次(q12w)施用。在某些方面,基于(例如使用预定义的视觉和解剖标准进行的)疾病活动度评估的结果来调整给药频率。在一个方面,治疗提供者可基于糖尿病活动度的评估自行判定,可以在维持期的任何时间(例如,从首次治疗剂量测量的48周后)将治疗时间间隔一次延长6周,至多24周。在另一个方面,如果在任何预定的治疗随访中检测出疾病活动度,则可以通过将给药时间间隔从每12周一次(q12w)减少到每6周一次(q6w)来调整维持期的给药频率。在某些方面,患者首先进行NPDR治疗。在其他方面,患者首先进行DR治疗。

[0011] 本发明还提供了试剂盒,其包含:含有VEGF拮抗剂的药物容器和使用VEGF拮抗剂来治疗诊断为DR、NPDR或PDR的患者的说明书,以6周的时间间隔(q6w)施用三个剂量的VEGF拮抗剂,最后一个剂量后以12周的时间间隔(q12w)施用额外的、单独剂量的VEGF拮抗剂。在一个方面,试剂盒包含一个或多个6mg剂量的布洛赛珠单抗,当施用0.05mL的体积或在含有6mg布洛赛珠单抗的预填充注射器中施用时,在含有足以递送6mg的剂量的布洛赛珠单抗的一次性使用的小瓶中提供每个剂量。在另一个方面,说明书还指示,如果在已治疗的眼睛中观察到PDR疾病活动度,则将q12w给药时间间隔调整为每6周一次。在另一个方面,说明书还指示,如果在已治疗的眼睛中观察到PDR疾病活动度,则将q12w给药时间间隔延长为每24周一次。在仍另一个方面,说明书还指示,VEGF拮抗剂根据需要、即视需要(PRN)进行施用,这

由治疗提供者(例如,医师或其他有资格的医学专业人员)基于确定任何q12w剂量之前或之后的疾病活动度的视觉和/或解剖结果自行判定。

[0012] 在某些方面,用于本发明的方法中的VEGF拮抗剂是抗VEGF抗体。在特定的方面,抗VEGF抗体是单链抗体(scFv)或Fab片段。特别地,抗VEGF抗体是布洛赛珠单抗。

[0013] 在以下实施例中描述了本披露的非限制性实施例:

[0014] 1.一种用于治疗患者的增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)的方法,所述方法包括:

[0015] a)以6周的时间间隔向所述患者施用三个单独剂量的VEGF拮抗剂;和

[0016] b)每12周一次(q12w方案)向所述患者施用一个或多个额外剂量的VEGF拮抗剂,其中在步骤a)的第三个单独剂量后12周施用第一额外剂量。

[0017] 2.如实施例1所述的方法,所述方法进一步包括在施用每个q12w剂量之前或之后评估所述患者的PDR疾病活动度。

[0018] 3.如实施例2所述的方法,其中基于鉴定最佳校正视敏度(BCVA)、ETDRS DRSS评分、视网膜新血管形成状态和周边视野来评估疾病活动度。

[0019] 4.如实施例2或3所述的方法,其中如果在q12w剂量后鉴定出PDR疾病活动度的恶化,则将所述患者切换到q6w方案,在该q6w方案中,额外剂量以每6周施用一次来代替每12周施用一次。

[0020] 5.如实施例4所述的方法,其中PDR疾病活动度的恶化是与任何先前的评估相比,新的或恶化的视网膜新血管形成、视网膜新血管形成的再灌注、ETDRS DRSS评分的增加、周边视野的丧失、和/或发展影响视敏度的并发症。

[0021] 6.如实施例2或3所述的方法,其中如果疾病活动度相对于先前的疾病活动度评估变得稳定或有所改善,则在q12w治疗时间间隔的任何时间将治疗时间间隔延长至18周(q18w)或24周(q24w)。

[0022] 7.如实施例1-6中任一项所述的方法,其中所述患者是人。

[0023] 8.如实施例1-7中任一项所述的方法,其中所述抗VEGF拮抗剂是布洛赛珠单抗。

[0024] 9.如实施例1-8中任一项所述的方法,其中所述VEGF拮抗剂通过玻璃体内注射施用。

[0025] 10.如实施例1-9中任一项所述的方法,其中所述VEGF拮抗剂的剂量为3mg或6mg。

[0026] 11.一种用于治疗糖尿病性视网膜病变(DR)或增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)的方法,所述方法包括:在装载期以6周的时间间隔向患者施用三个单独剂量的为抗VEGF抗体的、约3mg或约6mg的VEGF拮抗剂,然后在维持期每12周(q12w方案)施用额外剂量的为抗VEGF抗体的、约3mg或约6mg的VEGF拮抗剂,任选地DR患者也患有黄斑水肿(如糖尿病性黄斑水肿)。

[0027] 12.如实施例11所述的方法,所述方法进一步包括在施用每个q12w剂量之前或之后评估所述患者的DR或PDR疾病活动度。

[0028] 13.如实施例12所述的方法,其中基于鉴定最佳校正视敏度(BCVA)、ETDRS DRSS评分、视网膜新血管形成状态和周边视野来评估疾病活动度。

[0029] 14.如实施例12或13所述的方法,其中如果疾病活动度相对于先前的疾病活动度评估有所改善或变得稳定,则在维持期的任何时间将给药时间间隔延长至24周(q24w)。

[0030] 15.如实施例11至13所述的方法,其中如果在q12w剂量后鉴定出PDR疾病活动度的

恶化,则将所述患者切换到q6w方案,在该q6w方案中,额外剂量以每6周施用一次来代替每12周施用一次。

[0031] 16.如实施例15所述的方法,其中PDR疾病活动度的恶化是与任何先前的评估相比,新的或恶化的视网膜新血管形成、视网膜新血管形成的再灌注、ETDRS DRSS评分的增加、周边视野的丧失、和/或发展影响视敏度的并发症。

[0032] 17.如实施例11-16中任一项所述的方法,其中所述患者是人。

[0033] 18.如实施例11-17中任一项所述的方法,其中所述抗VEGF拮抗剂是布洛赛珠单抗。

[0034] 19.如实施例11-18中任一项所述的方法,其中所述VEGF拮抗剂通过玻璃体内注射施用。

[0035] 20.一种VEGF拮抗剂,用于在治疗患者的糖尿病性视网膜病变(DR)或增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)的方法中使用,其中按以下方式向所述患者施用所述VEGF拮抗剂:

[0036] a)以6周的时间间隔施用三个单独剂量;和

[0037] b)此后作为额外剂量,每12周施用一次(q12w方案)。

[0038] 21.如实施例20所述使用的VEGF拮抗剂,其中所述方法进一步包括在施用每个q12w剂量之前或之后评估所述患者的DR或PDR疾病活动度。

[0039] 22.如实施例21所述使用的VEGF拮抗剂,其中基于鉴定最佳校正视敏度(BCVA)、ETDRS DRSS评分、视网膜新血管形成状态和周边视野来评估疾病活动度。

[0040] 23.如实施例21或22所述使用的VEGF拮抗剂,其中如果在q12w剂量后鉴定出疾病活动度的恶化,则将所述患者切换到q6w方案,在该q6w方案中,额外剂量以每6周施用一次来代替每12周施用一次。

[0041] 24.如实施例23所述使用的VEGF拮抗剂,其中疾病活动度的恶化是与任何先前的评估相比,新的或恶化的视网膜新血管形成、视网膜新血管形成的再灌注、ETDRS DRSS评分的增加(如2个或更多个梯级(step)的增加)、周边视野的丧失、和/或发展影响视敏度的并发症。

[0042] 25.如实施例20至22中任一项所述使用的VEGF拮抗剂,其中如果疾病活动度相对于先前的疾病活动度评估有所改善或变得稳定,则在维持期的任何时间将给药时间间隔延长至24周(q24w)。

[0043] 26.如实施例20-25中任一项所述使用的VEGF拮抗剂,其中所述患者是人。

[0044] 27.如实施例20-26中任一项所述使用的VEGF拮抗剂,其中所述抗VEGF拮抗剂是布洛赛珠单抗。

[0045] 28.如实施例20-27中任一项所述使用的VEGF拮抗剂,其中所述VEGF拮抗剂通过玻璃体内注射施用。

[0046] 29.如实施例20-28中任一项所述使用的VEGF拮抗剂,其中所述VEGF拮抗剂的剂量为约3mg至约6mg。

[0047] 30.一种VEGF拮抗剂,用于在治疗患者的糖尿病性视网膜病变(DR)或增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)的方法中使用,其中首先在装载期提供所述VEGF拮抗剂,在此期间所述患者以6周的时间间隔接受三个单独剂量的约3mg或约6mg的VEGF拮抗剂,然后在维持期提供所述VEGF拮抗剂,在此期间所述患者每12周一次(q12w方案)接受额外的、约3mg或约

6mg剂量的VEGF拮抗剂。

[0048] 31.如实施例30所述使用的VEGF拮抗剂,其中所述方法进一步包括在施用每个q12w剂量之前或之后评估所述患者的DR或PDR疾病活动度。

[0049] 32.如实施例31所述使用的VEGF拮抗剂,其中基于鉴定最佳校正视敏度(BCVA)、ETDRS DRSS评分、视网膜新血管形成状态和周边视野来评估疾病活动度。

[0050] 33.如实施例31或32所述使用的VEGF拮抗剂,其中疾病活动度的恶化是与任何先前的评估相比,新的或恶化的视网膜新血管形成、视网膜新血管形成的再灌注、ETDRS DRSS评分的增加(如2个或更多个梯级的增加)、周边视野的丧失、和/或发展影响视敏度的并发症。

[0051] 34.如实施例33所述使用的VEGF拮抗剂,其中PDR疾病活动度的恶化是与任何先前的评估相比,新的或恶化的视网膜新血管形成、视网膜新血管形成的再灌注、ETDRS DRSS评分的增加、周边视野的丧失、和/或发展影响视敏度的并发症。

[0052] 35.如实施例30至32中任一项所述使用的VEGF拮抗剂,其中如果疾病活动度相对于先前的疾病活动度评估有所改善或变得稳定,则在维持期的任何时间将给药时间间隔延长至24周(q24w)。

[0053] 36.如实施例30-35中任一项所述使用的VEGF拮抗剂,其中所述患者是人。

[0054] 37.如实施例30-36中任一项所述使用的VEGF拮抗剂,其中所述抗VEGF拮抗剂是布洛赛珠单抗。

[0055] 38.如实施例30-37中任一项所述使用的VEGF拮抗剂,其中所述VEGF拮抗剂通过玻璃体内注射施用。

[0056] 39.一种试剂盒,其包含:

[0057] a) 含有VEGF拮抗剂的药物容器,和

[0058] b) 使用所述VEGF拮抗剂来治疗诊断为DR或PDR的患者的说明书,以6周的时间间隔(q6w)施用三个剂量的VEGF拮抗剂,最后一个剂量后以12周的时间间隔(q12w)施用额外的、单独剂量的VEGF拮抗剂。

[0059] 40.如实施例39所述的试剂盒,其包含

[0060] (a) 一个或多个6mg剂量的布洛赛珠单抗,当施用0.05mL的体积或在含有6mg布洛赛珠单抗的预填充注射器中施用时,在含有足以递送6mg的剂量的布洛赛珠单抗的一次性使用的小瓶中提供每个剂量,或

[0061] (b) 一个或多个3mg剂量的布洛赛珠单抗,当施用0.05mL的体积或在含有3mg布洛赛珠单抗的预填充注射器中施用时,在含有足以递送3mg的剂量的布洛赛珠单抗的一次性使用的小瓶中提供每个剂量。

[0062] 41.如实施例39或40所述的试剂盒,其中所述说明书还指示,如果在已治疗的眼睛中观察到DR或PDR疾病活动度,则将所述q12w给药时间间隔调整为每6周一次。

[0063] 42.如实施例39或40所述的试剂盒,其中所述说明书还指示,如果在已治疗的眼睛中没有观察到疾病活动度,则将所述q12w给药时间间隔延长至每24周一次,一次6周。

[0064] 43.如实施例39或40所述的试剂盒,其中所述说明书还指示,所述VEGF拮抗剂根据需要、即视需要(PRN)进行施用,这由治疗提供者(例如,医师或其他有资格的医学专业人员)基于确定任何q12w剂量之前或之后的疾病活动度的视觉和/或解剖结果自行判定。

[0065] 44.一种用于预防患者的增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)进展为非增殖性糖尿病性视网膜病变(NPDR)的方法,所述方法包括:

[0066] a)以6周的时间间隔向所述患者施用三个单独剂量的VEGF拮抗剂;和

[0067] b)此后每12周一次(q12w方案)向所述患者施用额外剂量的VEGF拮抗剂。

[0068] 45.如实施例44所述的方法,所述方法进一步包括在施用每个q12w剂量之前或之后评估所述患者的疾病活动度。

[0069] 46.如实施例45所述的方法,其中基于鉴定最佳校正视敏度(BCVA)、ETDRS DRSS评分、视网膜新血管形成状态和周边视野来评估疾病活动度。

[0070] 47.如实施例45或46所述的方法,其中如果在q12w剂量后鉴定出疾病活动度的恶化,则将所述患者切换到q6w方案,在该q6w方案中,额外剂量以每6周施用一次来代替每12周施用一次。

[0071] 48.如实施例47所述的方法,其中疾病活动度的恶化是与任何先前的评估相比,新的或恶化的视网膜新血管形成、视网膜新血管形成的再灌注、ETDRS DRSS评分的增加(如2个或更多个梯级的增加)、周边视野的丧失、和/或发展影响视敏度的并发症。

[0072] 49.如实施例45至46中任一项所述的方法,其中在施用首次剂量后48周,将所述q12w治疗时间间隔一次延长6周,至多24周(q24w)。

[0073] 50.如实施例44-49中任一项所述的方法,其中所述患者是人。

[0074] 51.如实施例44-50中任一项所述的方法,其中所述抗VEGF拮抗剂包含SEQ ID NO: 3的序列。

[0075] 52.如实施例44-51中任一项所述的方法,其中所述VEGF拮抗剂通过玻璃体内注射施用。

[0076] 53.如实施例44-52中任一项所述的方法,其中所述其中所述VEGF拮抗剂的剂量为约3mg至约6mg。

[0077] 本发明的具体优选实施例将因以下某些优选实施例和权利要求书的更详细的描述而变得显而易见。

具体实施方式

[0078] 定义

[0079] 除非在下文的实例中清楚且明确地进行了修改或当含义的应用使得任何说明无意义或基本上无意义时,以下定义和解释旨在并且是指在任何以后的说明中起到控制作用。如果该术语的说明使其无意义或基本上无意义,则该定义应取自韦伯斯特词典(Webster's Dictionary),第3版或本领域技术人员已知的词典,例如牛津生物化学和分子生物学词典(Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology)(Anthony Smith编,牛津大学出版社(Oxford University Press),牛津,2004)。

[0080] 除非另外说明,否则如本文所用的所有百分比均为重量百分比。

[0081] 如本文所使用的并且除非另外说明,术语“一个/一种”意指“一个/一种”、“至少一个/至少一种”或“一个或多个/一种或多种”。除非上下文另外要求,否则本文所用的单数术语应包括复数,并且复数术语应包括单数。

[0082] 在整个说明书中引用的任何专利、专利申请和参考文献的内容通过引用以其整体

并入本文中。

[0083] 术语“VEGF”指165个氨基酸的血管内皮细胞生长因子、以及相关的121个氨基酸、189个氨基酸和206个氨基酸的血管内皮细胞生长因子,如Leung等人,Science[科学]246:1306(1989),和Houck等人,Mol.Endocrin.[分子内分泌学]5:1806(1991)所描述的,以及那些生长因子的天然存在等位形式和加工形式。

[0084] 术语“VEGF受体”或“VEGFr”是指VEGF的细胞受体,通常是在血管内皮细胞上发现的细胞表面受体、以及其保持hVEGF结合能力的变体。VEGF受体的一个实例是fms样酪氨酸激酶(flt),其是酪氨酸激酶家族中的一个跨膜受体。DeVries等人,Science[科学]255:989(1992);Shibuya等人,Oncogene[致癌基因]5:519(1990)。flt受体包含胞外结构域、跨膜结构域和具有酪氨酸激酶活性的胞内结构域。胞外结构域参与VEGF的结合,而胞内结构域参与信号转导。VEGF受体的另一个实例是flk-1受体(也称为KDR)。Matthews等人,Proc.Nat.Acad.Sci.[美国国家科学院院刊]88:9026(1991);Terman等人,Oncogene[致癌基因]6:1677(1991);Terman等人,Biochem.Biophys.Res.Commun.[生物化学与生物物理研究通讯]187:1579(1992)。VEGF与flt受体的结合导致形成了至少两种高分子量络合物,该络合物的表观分子量为205,000道尔顿和300,000道尔顿。据信,300,000道尔顿的络合物是包含与VEGF单分子结合的两个受体分子的二聚体。

[0085] 如本文所使用的,“VEGF拮抗剂”是指可以减少或抑制体内VEGF活性的化合物。VEGF拮抗剂可以结合一种或多种VEGF受体或阻断一种或多种VEGF蛋白与一种或多种VEGF受体的结合。VEGF拮抗剂可以是,例如,小分子、抗VEGF抗体或其抗原结合片段、融合蛋白(例如,阿柏西普或其他此类可溶性诱饵受体)、适配体、反义核酸分子、干扰RNA、受体蛋白等,其可以特异性结合一种或多种VEGF蛋白或一种或多种VEGF受体。WO 2006/047325中描述了几种VEGF拮抗剂。

[0086] 在优选的实施例中,VEGF拮抗剂是抗VEGF抗体(如布洛赛珠单抗或兰尼单抗或贝伐单抗或双特异性抗体如faricimab)或可溶性VEGF受体(如阿柏西普)。

[0087] 如本文所使用的,术语“抗体”包括全抗体及其任何抗原结合片段(即,“抗原结合部分”、“抗原结合多肽”或“免疫结合剂”)或其单链。“抗体”包括含有由二硫键互相连接的至少两条重(H)链和两条轻(L)链的糖蛋白、或其抗原结合部分。每条重链由重链可变区(在本文缩写为V_H)和重链恒定区构成。重链恒定区包含三个结构域,即CH1、CH2和CH3。每条轻链由轻链可变区(在本文缩写为V_L)和轻链恒定区构成。轻链恒定区包含一个结构域,即CL。V_H和V_L区可以进一步细分为称为互补决定区(CDR)的高变区,其间穿插有称为框架区(FR)的较保守的区域。每个V_H和V_L由从氨基末端到羧基末端按以下顺序排列的三个CDR和四个FR构成:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子(包括免疫系统的各种细胞(例如,效应细胞)以及经典补系统的第一组分(C1q))的结合。

[0088] 术语“单链抗体”、“单链Fv”或“scFv”旨在意指包含由接头连接的抗体重链可变结构域(或区;V_H)和抗体轻链可变结构域(或区;V_L)的分子。此类scFv分子可以具有通用结构: NH₂-V_L-接头-V_H-COOH或NH₂-V_H-接头-V_L-COOH。

[0089] 术语抗体的“抗原结合部分”(或简称“抗体部分”)是指抗体的保持特异性地结合抗原(例如VEGF)的能力的一个或多个片段。已经显示,全长抗体的片段可以执行抗体的抗

原结合功能。涵盖在术语抗体的“抗原结合部分”内的结合片段的实例包括(i) Fab片段,其是由 V_L 、 V_H 、CL和CH1结构域组成的单价片段;(ii) $F(ab')_2$ 片段,其是包含在绞链区由二硫桥连接的两个Fab片段的二价片段;(iii) 由 V_H 和CH1结构域组成的Fd片段;(iv) 由抗体的单臂的 V_L 和 V_H 结构域组成的Fv片段,(v) 由 V_H 结构域组成的单结构域或dAb片段(Ward等人,(1989) Nature[自然]341:544-546);和(vi) 分离的互补决定区(CDR)或(vii) 可任选地由合成接头接合的两个或更多个分离的CDR的组合。此外,虽然Fv片段的两个结构域 V_L 和 V_H 是由单独的基因编码的,但是可以使用重组方法将这两个结构域通过能够使它们形成单条蛋白质链的合成接头来相连,其中 V_L 区和 V_H 区配对形成单价分子(被称为单链Fv(scFv);参见例如,Bird等人(1988) Science[科学]242:423-426;和Huston等人(1988) Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]85:5879-5883)。此类单链抗体也旨在涵盖在术语抗体的“抗原结合部分”内。这些抗体片段是使用本领域的技术人员已知的常规技术获得的,并且以与完整抗体相同的方式针对效用来筛选这些片段。抗原结合部分可以通过重组DNA技术产生,或通过完整的免疫球蛋白的酶促或化学切割产生。抗体可以具有不同的同种型,例如IgG(例如,IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4亚型)、IgA1、IgA2、IgD、IgE、或IgM抗体。

[0090] 如本文所使用的,“哺乳动物”包括分类为哺乳动物的任何动物,包括但不限于人、家畜、农场动物和伴侣动物等。

[0091] 可以使用本发明的方法治疗的“眼部疾病”或“新生血管性眼部疾病”包括与眼部新血管形成相关的病症、疾病或障碍,其包括但不限于:血管生成异常、脉络膜新血管形成(CNV)、视网膜血管通透性、视网膜水肿、糖尿病性视网膜病变(特别是增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)和非增殖性糖尿病性视网膜病变(NPDR))、糖尿病性黄斑水肿(DME)、新生血管性(渗出性)年龄相关性黄斑变性(AMD)(包括与nAMD(新生血管性AMD)相关的CNV)、与视网膜缺血相关的后遗症、视网膜中央静脉阻塞(CRVO)、视网膜静脉分枝阻塞(BRVO)、和后段新血管形成。在优选的实施例中,该疾病是PDR。在另一个优选的实施例中,该疾病是NPDR。

[0092] 如本文所使用的,术语“受试者”或“患者”是指人和非人哺乳动物,包括但不限于灵长类动物、猪、马、狗、猫、绵羊和牛。优选地,受试者或患者是人。

[0093] 治疗方案

[0094] 在一个方面,本发明提供了用于治疗患有糖尿病性视网膜病变(DR)、非增殖性糖尿病性视网膜病变(NPDR)和增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)的患者的方法,该方法包括按照治疗计划(其包括如本文所述的装载期和维持期)向患者施用VEGF拮抗剂。在某些实施例中,本发明提供了用于预防NPDR进展为PDR的方法,所述包括按照治疗计划(其包括如本文所述的装载期和维持期)向患者施用VEGF拮抗剂。

[0095] 在某些实施例中,一名至少18岁的患者已诊断为1型或2型糖尿病(DM)且 $HbA1c \leq 12\%$ 。在其他实施例中,患者患有如通过治疗提供者评估的PDR且 $BCVA \geq 34$ 个ETDRS字母(斯内伦等效值(Snellen equivalent)20/200)。例如使用标准或宽域眼底彩色照片(CFP)、任选地荧光素血管造影(FA),治疗提供者诊断患者患有PDR。在其他实施例中,患者未接受全视网膜光凝术(PRP)激光治疗。

[0096] 在某些实施例中,装载期由至少两个单独剂量组成,以6周的时间间隔(q6w)施用,例如在第0天、第6周和第12周施用。在某些实施例中,维持期开始于如下给药方案,在该给药方案中,每12周一次(q12w)施用VEGF拮抗剂,并且根据施用剂量前进行的疾病活动度评

估将给药时间间隔调整为加或减6周。在一个实施例中,如果在施用q12w剂量之前观察到疾病活动度,则患者将按计划接受该q12w剂量,并在6周后接受下一剂量,因此将患者置于q6w给药方案中直到不再观察到疾病活动度。当不再观察到疾病活动度时,将给药方案调整回q12w计划。在另一个实施例中,如果在维持期的任何时间都没有观察到疾病活动度,则可以将治疗时间间隔延长6周至q18w,此后再延长6周至24周(q24w)的时间间隔。如果在遵循q24w给药方案的患者中观察到疾病活动度,则可将治疗时间间隔调整回q18w或q12w给药方案。

[0097] 在一个方面,本发明提供了用于治疗哺乳动物的眼部新生血管性疾病(包括PDR)的方法,这些方法包括以不同的时间间隔向哺乳动物施用多剂量的VEGF拮抗剂(例如,抗VEGF抗体或其片段)持续至少两年。在某些实施例中,在“装载期”以两个或三个6周的时间间隔施用剂量,然后在“维持期”以6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、13周、14周、15周、16周、17周、18周、19周、20周、21周、22周、23周、或24周的时间间隔施用额外剂量。在维持期至少在每个另外预定的施用时进行疾病活动度评估。当如本文所述鉴定出疾病活动度时,治疗方案可以从每12周一次变为每6周一次(即,q6w)。本发明提供了发明人基于疾病活动度评估建立的具体标准,以确定何时应该使用6周时间间隔以及何时应该继续12周时间间隔。在一些情况下,患者可能会进行12周时间间隔的方案一段时间,并且然后切换到6周时间间隔,并且再切换回12周时间间隔的方案。因此,患者可能不会停留在一种时间间隔的方案上,并且可以依据根据如本文所描述的标准做出的评估在不同的方案间切换。

[0098] 在一个实施例中,当多次连续治疗随访都未检测出疾病活动度时,治疗提供者可以将治疗延长另外的1至24周。例如,如果患者每12周接受一次治疗,治疗提供者可将治疗延长至每13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、或24周一次;或者如果患者每6周接受一次治疗,治疗提供者可将治疗延长至每7、8、9、10、11或12周一次。如果在任何治疗随访中鉴定出了疾病活动度,则将治疗计划调整回12周或6周的治疗方案。如本文所使用的,“疾病活动度”是指基于本文所提供的标准,眼部疾病的恶化。

[0099] 在一个实施例中,本发明提供了用于治疗眼部疾病,特别是眼部新生血管性疾病,更特别是PDR的方法,该方法包括根据以下方案向有需要的哺乳动物施用VEGF拮抗剂:

[0100] 以6周(即“q6”或“q6w”)的时间间隔(例如第0天、第6周、第12周)施用3个剂量的“装载期”,以及

[0101] 以12周(即“q12”或“q12w”)的时间间隔施用额外剂量的“维持期”。

[0102] 在某些实施例中,“维持期”可以是以6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、或24周的时间间隔的额外剂量,并且可以基于如本文所述的疾病活动度评估如本文所描述的进行调整。

[0103] 在某些实施例中,“装载期”可以是以q6w的时间间隔施用的2、3、4、5、或6个剂量。在其他实施例中,“装载期”可以是每四周一次(q4w的时间间隔)施用的2、3、4、5、或6个剂量。

[0104] 在某些实施例中,在所有预定的治疗随访中进行疾病活动度评估(“DAA”)。在一个实施例中,基于由治疗提供者确定的疾病活动度的存在,例如与任何先前的评估相比,新的或恶化的视网膜新血管形成、视网膜新血管形成的再灌注、ETDRS DRSS评分的增加(如针对DR疾病活动度的2个或更多个梯级的增加)、周边视野的丧失、和/或发展影响视敏度的并发

症,将患者重新指定至q6w或q12w给药方案。

[0105] 在评估周,患者当前可以处于例如6周或12周或24周的时间间隔方案中。因此,评估可以确定患者是否停留在当前时间间隔或切换到不同的时间间隔。

[0106] 在某些实施例中,用于本发明的方法中的VEGF拮抗剂是布洛赛珠单抗,并且以1、2、3、4、5、或6mg (例如6mg/0.05mL) 的剂量以玻璃体内注射的方式施用。

[0107] 如本文所述的评估优选地包括以下测试中的一个或多个,以评估VEGF拮抗剂(例如,布洛赛珠单抗)对视功能、视网膜结构和渗漏的活性:

[0108] • 在4米处使用ETDRS样图表的最佳校正视敏度

[0109] • 基于7域立体彩色眼底摄影(CFP)的ETDRS DRSS评分

[0110] • 通过光学相干断层扫描(OCT)、标准或宽域荧光素血管造影(FA)、OCT血管造影、和/或宽域CFP/FA进行的视网膜解剖学评估

[0111] • 通过视野检查评估的周边视野

[0112] • 对比敏感度

[0113] 可以使用由标准折射方案(protocol refraction)确定的最佳校正来评估视敏度(BCVA)。可以例如使用ETDRS样视敏度测试图表在坐姿下进行BCVA测量。

[0114] 可以根据本领域技术人员已知的方法评估光学相干断层扫描(OCT)、彩色眼底摄影和荧光素血管造影。

[0115] 评估疾病活动度的另外的标准包括但不限于中央子域厚度(CST)的变化。CST是从视网膜色素上皮(RPE)至内界膜(ILM)(包括视网膜色素上皮(RPE)和内界膜(ILM))测量的以中央凹为中心的1mm圆形区域的平均厚度。例如,可以使用频域光学相干断层扫描(SD-OCT)来测量CST。

[0116] 进行上述测试的方法是本领域技术人员充分理解和普遍使用的。

[0117] 评估疾病活动度的BCVA的临床相关改善、中央子域厚度(CST)的减少、积液(例如视网膜液)的减少和/或糖尿病性视网膜病变的严重性降低。在疾病活动度恶化(例如,与患者的基线读数相比或与任何先前的评估相比,由BCVA测量的字母丢失、CST增加、积液增加和/或糖尿病性视网膜病变的严重性增加)的情况下,可开出此后更短的给药时间间隔的处方。在观察到疾病活动度的改善的情况下,开出了更长的给药时间间隔的处方。如果疾病活动度既没有恶化也没有改善(即,患者的病情稳定),则维持或延长给药时间间隔(频率减少)。在眼睛中测量的流体可以是视网膜内液和/或视网膜下液。

[0118] 评估疾病活动度状态可以基于,例如基于眼底镜检查的糖尿病性视网膜病变严重性(例如视网膜新血管形成)的动态变化(例如与先前的评估(如基线评估)相比降低的测量值)、标准或宽域彩色眼底摄影和/或标准或宽域荧光素血管造影(FA)和/或OCT血管造影、BCVA、基于7域立体彩色眼底摄影(CFP)的ETDRS DRSS评分、通过光学相干断层扫描(OCT)进行的视网膜解剖学评估、通过视野检查和/或对比敏感度评估的周边视野。此后,指导可以基于例如由于与先前评估相比的疾病活动度引起的BCVA下降进行。应当理解,治疗临床医生可以基于临床判断做出决定,临床判断可以包括的不仅仅是视敏度标准。疾病活动度评估可包括视敏度和解剖标准。在某些实施例中,当观察到以下情况时评估疾病活动度:与任何先前的评估相比,新的或恶化的视网膜新血管形成、视网膜新血管形成的再灌注、ETDRS DRSS评分的增加(如针对DR疾病活动度的2个或更多个梯级的增加)、周边视野的丧失、和/

或发展影响视敏度的并发症。

[0119] 在一个实施例中,评估疾病活动度以确定患者的疾病状态在基线处(第0周,首次治疗)进行。在治疗期间疾病活动度评估(DAA)由进行评估的人(例如,治疗提供者)自行判定,并且是基于参考患者的基线疾病状态(在第0周)的视力以及解剖学、形态学和临床参数的变化进行。

[0120] 在某些其他实施例中,在维持期,VEGF拮抗剂根据需要、即视需要(PRN)进行施用,这由治疗提供者(例如,医师或其他有资格的医学专业人员)基于确定疾病活动度的视觉和/或解剖结果自行判定。

[0121] 抗VEGF拮抗剂

[0122] 在某些实施例中,用于本发明的方法中的VEGF拮抗剂是抗VEGF抗体,特别是WO 2009/155724(其全部内容通过引用并入本文中)中描述的抗VEGF抗体。

[0123] 在一个实施例中,用于本发明的方法中的抗VEGF抗体包含具有如SEQ ID NO:1所示的序列的可变重链和具有如SEQ ID NO:2所示的序列的可变轻链。

[0124] VH:SEQ ID NO.1

[0125] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLTDYYMTWVRQAPGKGLEWVGFI DPDDDPYYATWAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGDHNSGWGLDIWGQGT LVT VSS

[0126] VL:SEQ ID NO.2

[0127] EIVMTQSPSTLSASVGDRVIIITCQASEIIHSWLAWYQQKPGKAPKLLIYLASTLASGVPSRFS GSGSGA

[0128] EFTLTISLQPD FATYYCQNVYLASTNGANFGQGTKLTVLG

[0129] 在另一个实施例中,用于本发明的方法中的抗VEGF抗体包含如SEQ ID NO:3所示的序列。

[0130] EIVMTQSPSTLSASVGDRVIIITCQASEIIHSWLAWYQQKPGKAPKLLIYLASTLASGVPSRFS GSGSGA EFTLTISLQPD FATYYCQNVYLASTNGANFGQGTKLTVLGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLTDYYMTWVRQAPGKGLEWVGFI DPDDDPYYATWAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGDHNSGWGLDIWGQGT LVT VSS

[0131] 在优选的实施例中,用于本发明的方法(例如,治疗DR或PDR或者预防nPDR进展为PDR的方法)中的抗VEGF抗体是布洛赛珠单抗(其包含SEQ ID NO:3的序列)。布洛赛珠单抗的序列在SEQ ID NO:4中示出。衍生自表达载体中的起始密码子的甲硫氨酸在未经翻译后切割的情况下存在于如下最终蛋白质中。

MEIVMTQSPS TLSASVGDRV IITCQASEII HSWLAWYQQK PGKAPKLLIY LASTLASGVP

SRFSGSGSGA EFTLTISLQ PDDFATYYCQ NVYLASTNGA NFGQGTKLTV LGGGGSGGG

[0132] GSGGGSGGG GSEVQLVESG GGLVQPGGSL RLSCTASGFS LTDYYMTWV RQAPGKLEW

VGFI DPDDDP YYATWAKGRF TISRDN SKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCAG GDHNSGWGLD

IWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO: 4)

[0133] 在另一个实施例中,用于本发明的方法中的抗VEGF抗体包含如下三个轻链CDR(CDRL1、CDRL2和CDRL3)以及三个重链CDR(CDRH1、CDRH2、CDRH3):

	CDRL1	QASEIIHSWLA	SEQ ID NO: 5
[0134]	CDRL2	LASTLAS	SEQ ID NO: 6
	CDRL3	QNVYLASTNGAN	SEQ ID NO: 7
	CDRH1	GFSLTDYYYMT	SEQ ID NO: 8
[0135]	CDRH2	FIDPDDDPYYATWAKG	SEQ ID NO: 9
	CDRH3	GDHNSGWGLDI	SEQ ID NO: 10

[0136] 布洛赛珠单抗是VEGF的人源化单链Fv(scFv)抗体片段抑制剂,其分子量为约26kDa。它是VEGF-A的抑制剂,并且通过与VEGF-A分子的受体结合位点结合从而阻止VEGF-A与内皮细胞表面上的其受体VEGFR1和VEGFR2的相互作用来起作用。通过VEGF途径的信号传导水平增加与病理性眼部血管生成和视网膜水肿相关。已示出抑制VEGF途径可抑制新生血管性病变的发展并使nAMD的患者的视网膜水肿消退。

[0137] 药物制剂

[0138] 在一个方面,本发明的方法包括使用包含抗VEGF抗体的药物配制品。术语“药物配制品”是指如下制剂,其处于使得抗体或抗体衍生物的生物活性能够明确有效的形式,并且其不含对被施用配制品的受试者有毒的额外组分。“药学上可接受的”赋形剂(媒介物、添加剂)是可以合理地施用至受试哺乳动物以提供有效剂量的所使用的活性成分的那些。

[0139] “稳定的”配制品是其中治疗剂(例如,抗VEGF抗体或其抗体衍生物)在储存时基本上保持其物理稳定性和/或化学稳定性和/或生物活性的配制品。用于测量蛋白质稳定性的各种分析技术可在本领域中获得并且在例如以下的文献中做了综述:Peptide and Protein Drug Delivery[肽和蛋白质药物递送],247-301,Vincent Lee编辑,Marcel Dekker,Inc.[马塞尔·德克尔公司],纽约州纽约市出版于(1991)和Jones,A.Adv Drug Delivery Rev.[先进药物递送综述]10:29-90(1993)。可以在选定的时间段内在选定的温度下测量稳定性。优选地,配制品在室温(约30℃)或40℃下持续至少1周是稳定的和/或在约2℃-8℃下持续至少3个月至2年是稳定的。此外,配制品优选地在配制品冷冻(至例如-70℃)和解冻后是稳定的。

[0140] 如果它在肉眼检查颜色和/或透明度时或如通过UV光散射或通过尺寸排阻色谱法或其他本领域公认的合适的方法所测量的,满足聚集、降解、沉淀和/或变性的明确的发布规范,抗体或抗体衍生物在药物配制品中“保持其物理稳定性”。

[0141] 如果在给定时间的化学稳定性使得蛋白质被认为仍然保持其如下定义的生物活性,则抗体或抗体衍生物在药物配制品中“保持了其化学稳定性”。可以通过检测和定量化学改变的蛋白质形式来评估化学稳定性。化学改变可涉及尺寸修改(例如截短(clipping)),其可使用例如尺寸排阻色谱法、SDS-PAGE和/或基质辅助激光解吸电离/飞行时间质谱(MALDI/TOF MS)来评估。其他类型的化学改变包括电荷改变(例如由于脱酰胺作用而发生),其可以通过例如离子交换色谱法来评估。

[0142] 例如,如在抗原结合测定中所测定的那样,如果在给定时间的抗体生物活性是在制药时表现出的生物活性的约10%以内(在测定误差内),抗体或抗体衍生物在药物配制品中“保持了其生物活性”。抗体的其他“生物活性”测定在下文中进行了详述。

[0143] “等渗”是指目的配制品与人血液具有基本上相同的渗透压。等渗配制品通常具有从约250至350mOsm的渗透压。例如,可以使用蒸汽压或冰冻型渗透压计(ice-freezing type osmometer)测量等渗性。

[0144] “多元醇”是具有多个羟基基团的物质,并且包括糖(还原糖和非还原糖)、糖醇和糖酸。本文中优选的多元醇具有小于约600kD(例如在从约120至约400kD的范围内)的分子量。“还原糖”是含有半缩醛基团的糖,半缩醛基团可以还原金属离子或与赖氨酸和蛋白质中的其他氨基共价反应,并且“非还原糖”是不具有还原糖的这些特性的糖。还原糖的实例是果糖、甘露糖、麦芽糖、乳糖、阿拉伯糖、木糖、核糖、鼠李糖、半乳糖和葡萄糖。非还原糖包括蔗糖、海藻糖、山梨糖、松三糖和棉子糖。甘露醇、木糖醇、赤藓糖醇、苏糖醇、山梨糖醇和甘油是糖醇的实例。至于糖酸,这些包括L-葡萄糖酸盐及其金属盐。当希望该配制品是冻融稳定的时,多元醇优选地是在冷冻温度(例如,-20℃)下不结晶(结晶会使配制品中的抗体不稳定)的多元醇。非还原糖如蔗糖和海藻糖是本文中的优选的多元醇,其中海藻糖优于蔗糖,因为海藻糖具有优异的溶液稳定性。

[0145] 如本文所使用的,“缓冲液”是指通过其酸-碱偶联组分的作用抵抗pH变化的缓冲溶液。本发明的缓冲液的pH范围为从约4.5至约8.0;优选地从约5.5至约7。控制pH在该范围内的缓冲液的实例包括乙酸盐(例如乙酸钠)、琥珀酸盐(例如琥珀酸钠)、葡萄糖酸盐、组氨酸、柠檬酸盐和其他有机酸缓冲液。当需要冻融稳定的配制品时,缓冲液优选地不是磷酸盐。

[0146] 在药理学意义上,在本发明的上下文中,治疗剂(例如,抗VEGF抗体或抗体衍生物)的“治疗有效量”是指在预防或治疗抗体或抗体衍生物治疗有效的障碍中有效的量。这包括使哺乳动物易患所讨论的障碍的那些病理状态。

[0147] “防腐剂”是可包括在配制品中以实质性减少其中的细菌作用,因此例如有利于多用途配制品的生产的化合物。潜在防腐剂的实例包括十八烷基二甲基苄基氯化铵、氯化六甲双铵、苯扎氯铵(烷基苄基二甲基氯化铵(其中烷基是长链化合物)的混合物)和苄索氯铵。其他类型的防腐剂包括芳族醇如苯酚、丁醇和苯甲醇、对羟基苯甲酸烷基酯,例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯、儿茶酚、间苯二酚、环己醇、3-戊醇和间甲酚。本文中最优选的防腐剂是苯甲醇。

[0148] 本发明所用的药物组合物包含VEGF拮抗剂,优选地是抗VEGF抗体(例如,包含SEQ ID NO:1的可变轻链序列和SEQ ID NO:2的可变重链序列的抗VEGF抗体,例如,布洛赛珠单抗),以及至少一种生理学上可接受的载体或赋形剂。药物组合物可包含例如以下的一种或多种:水、缓冲液(例如,中性缓冲盐水或磷酸盐缓冲盐水)、乙醇、矿物油、植物油、二甲亚砜、碳水化合物(例如,葡萄糖、甘露糖、蔗糖或葡聚糖)、甘露醇、蛋白质、佐药、多肽或氨基酸如甘氨酸、抗氧化剂、螯合剂如EDTA或谷胱甘肽和/或防腐剂。如上所述,本文提供的药物组合物中可(但是不必需)包含其他活性成分。

[0149] 载体是在施用至患者之前可以与抗体或抗体衍生物结合的物质,常常用于控制化合物的稳定性或生物利用度。用于此类配制品中的载体通常是生物相容的,并且也可以是生物可降解的。载体包括,例如,单价或多价分子,例如血清白蛋白(例如人或牛血清白蛋白)、卵清蛋白、肽、聚赖氨酸和多糖,例如氨基葡聚糖和聚酰胺基胺。载体还包括固体支撑材料例如珠粒和微粒,这些固体支撑材料包含例如聚乳酸聚乙醇酸盐、聚(丙交酯-共-乙交

酯)、聚丙烯酸酯、胶乳、淀粉、纤维素或葡聚糖。载体能以多种方式承载这些化合物,这些方式包括共价键合(直接或通过接头基团)、非共价相互作用或混合。

[0150] 这些药物组合物可以配制成用于任何适合的施用方式,包括例如局部施用、眼内施用、口服施用、鼻腔施用、直肠施用或肠胃外施用。在某些实施例中,优选的是处于适合于眼内注射(例如玻璃体内注射)的形式的组合物。其他形式包括,例如,丸剂、片剂、糖锭剂、锭剂、水性或油性悬浮液、可分散的粉末或颗粒、乳液、硬胶囊或软胶囊、或糖浆或酞剂。在又其他实施例中,本文提供的组合物可以被配制为冻干物。本文所使用的术语肠胃外包括皮下、皮内、血管内(例如静脉内)、肌肉内、脊髓、颅内、鞘内和腹膜内注射、以及任何类似的注射或输注技术。

[0151] 药物组合物可以制备为无菌可注射水性或油性悬浮液,其中根据使用的媒介物和浓度,活性剂(即VEGF拮抗剂)悬浮或溶解在媒介物中。此类组合物可以根据已知技术,使用合适的分散剂、润湿剂和/或悬浮剂(如上述那些)来配制。可接受的媒介物和溶剂中可使用的水、1,3-丁二醇、林格氏液和等渗氯化钠溶液。此外,可以使用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的单甘油酯或二甘油酯。此外,脂肪酸如油酸可用于制备可注射组合物,并且佐药(例如局部麻醉剂、防腐剂和/或缓冲剂)可溶解在媒介物中。

[0152] 剂量

[0153] 用于本发明的方法的剂量是基于所治疗的具体疾病或病症的。术语“治疗有效剂量”定义为足够实现或至少部分实现所希望的效果的量(例如,视网膜新血管形成的部分或完全消退,BCVA>1、>2、>3、>4或>5个字母的变化,或DRSS评分<61)。如果治疗有效剂量甚至可以产生与该疾病相关的症状或病症的逐步变化,则该治疗有效剂量是足够的。治疗有效剂量不必完全治愈该疾病或完全消除症状。优选地,治疗有效剂量可以至少部分地遏制已经患有该疾病的患者的疾病及其并发症。对该用途有效的量取决于所治疗障碍的严重性和患者自身免疫系统的一般状况。

[0154] 剂量可以由具有治疗该疾病或病症的普通技术的医生,使用已知的剂量调整技术容易地确定。通过考虑例如所需的剂量体积和一种或多种施用方式来确定用于本发明的方法中的治疗有效量的VEGF拮抗剂。通常,治疗有效的组合物以每剂从0.001mg/ml至约200mg/ml的剂量施用。优选地,在本发明的方法中使用的剂量为约60mg/ml至约120mg/ml(例如,剂量为60、70、80、90、100、110或120mg/ml)。在优选的实施例中,用于本发明的方法(例如,治疗DR或PDR或者预防nPDR进展为PDR的方法)中的抗VEGF抗体的剂量为60mg/ml或120mg/ml。

[0155] 在某些实施例中,剂量直接施用至患者的眼睛。在一个实施例中,每只眼睛的剂量是至少约0.5mg至高达约6mg。每只眼睛的优选剂量包括约0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.2mg、1.4mg、1.6mg、1.8mg、2.0mg、2.5mg、3.0mg、3.5mg、4.0mg、4.5mg、5.0mg、5.5mg和6.0mg。在一个实施例中,每只眼睛的剂量是至少约3mg至高达约6mg,特别是约3mg或约6mg。剂量能以适合眼睛施用的各种体积(例如50 μ l或100 μ l,例如包括3mg/50 μ l或6mg/50 μ l)施用。也可以使用更小的体积,包括20 μ l或更少,例如约20 μ l、约10 μ l、或约8.0 μ l。在某些实施例中,将2.4mg/20 μ l、1.2mg/10 μ l或1mg/8.0 μ l(例如1mg/8.3 μ l)的剂量递送至患者的每只眼睛,用于治疗或改善上文所述的一种或多种疾病和障碍。递送可以是例如

通过玻璃体内注射实现的。

[0156] 如本文所使用的,术语“约”包括并描述了值或参数本身。例如,“约x”包括并描述了“x”本身。如本文所使用的,当与测量值结合使用或用于修饰值、单位、常数或一系列值时,术语“约”除了包括该值或参数本身外,还指 $\pm 1\%$ - 10% 的变化。在一些实施例中,当与测量值结合使用或用于修饰值、单位、常数或一系列值时,术语“约”指 $\pm 1\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 9\%$ 或 $\pm 10\%$ 的变化。

[0157] 在pH缓冲溶液中制备在本发明的方法中使用的抗VEGF抗体的水性配制品。优选地,此类水性配制品的缓冲液的pH范围为从约4.5至约8.0,优选地从约5.5至约7.0,最优选地约6.75。在一个实施例中,本发明的水性药物组合物的pH是约7.0-7.5、或约7.0-7.4、约7.0-7.3、约7.0-7.2、约7.1-7.6、约7.2-7.6、约7.3-7.6或约7.4-7.6。在一个实施例中,本发明的水性药物组合物的pH是约7.0、约7.1、约7.2、约7.3、约7.4、约7.5或约7.6。在优选的实施例中,水性药物组合物的pH ≥ 7.0 。在优选的实施例中,水性药物组合物的pH为约7.2。在另一个优选的实施例中,水性药物组合物的pH为约7.4。在另一个优选的实施例中,水性药物组合物的pH为约7.6。控制pH在该范围内的缓冲液的实例包括乙酸盐(例如乙酸钠)、琥珀酸盐(例如琥珀酸钠)、葡糖酸盐、组氨酸、柠檬酸盐和其他有机酸缓冲液。取决于例如缓冲液和配制品的所需等渗性,缓冲液浓度可以为从约1mM至约50mM,优选地从约5mM至约30mM。

[0158] 充当张力调节剂(tonicifier)的多元醇可用于稳定水性配制品中的抗体。在优选的实施例中,多元醇是非还原糖,例如蔗糖或海藻糖。如果需要,可以相对于配制品的所需等渗性而变化的量,将多元醇添加到配制品中。优选地,该水性配制品是等渗的,在这种情况下,配制品中多元醇的合适浓度为例如在从约1%至约15%w/v的范围内,优选地在从约2%至约10%w/v的范围内。然而,高渗或低渗配制品也可能是合适的。添加的多元醇的量也可以相对于该多元醇的分子量而改变。例如,与二糖(例如海藻糖)相比,可以添加较低量的单糖(例如甘露醇)。

[0159] 水性抗体配制品中还添加了表面活性剂。示例性表面活性剂包括非离子表面活性剂,例如聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20、80等)或泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188)。添加的表面活性剂的量使得配制的抗体/抗体衍生物的聚集减少和/或使配制品中颗粒的形成最小化和/或吸附减少。例如,表面活性剂在配制品中可以从约0.001%至约0.5%,优选地从约0.005%至约0.2%和最优选地从约0.01%至约0.1%的量存在。

[0160] 在一个实施例中,用于本发明的方法中的水性抗体配制品基本上不含一种或多种防腐剂,例如苯甲醇、苯酚、间甲酚、氯丁醇和苄索氯铵。在另一个实施例中,配制品中可包含防腐剂,特别是在配制品是多剂量配制品的情况下。防腐剂的浓度可以是在从约0.1%至约2%的范围内,最优选地从约0.5%至约1%的范围内。在配制品中可以包括一种或多种其他药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂,例如Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿氏药物科学]第21版,Osol, A. 编辑(2006)中描述的那些,其条件是它们不会对配制品的所需特性产生不利的影响。可接受的载体、赋形剂或稳定剂在所用剂量和浓度下对受者无毒,并且包括:另外的缓冲剂、共溶剂、抗氧化剂(包括抗坏血酸和甲硫氨酸)、螯合剂(例如EDTA、金属络合物(例如锌蛋白质络合物)、可生物降解的聚合物如聚酯)和/或成盐抗衡离子(例如钠)。

[0161] 用于体内施用的配制品必需是无菌的。这可以在制备配制品之前或之后,通过无菌过滤膜过滤容易地实现。

[0162] 在一个实施例中,根据已知的眼部递送方法,将VEGF拮抗剂施用至需要治疗的哺乳动物的眼睛。优选地,哺乳动物是人,VEGF拮抗剂是抗VEGF抗体(优选地为布洛赛珠单抗),并且将抗体直接施用至眼睛。施用至患者可以通过例如玻璃体内注射来完成。

[0163] 本发明的方法中的VEGF拮抗剂可以作为唯一的疗法施用,或者与所讨论的病症的治疗中有用的其他药物或疗法联合施用。

[0164] 用于玻璃体内注射的布洛赛珠单抗的优选的配制品包含约4.5%至11% (w/v) 蔗糖、5-20mM柠檬酸钠和0.001%至0.05% (w/v) 聚山梨醇酯80,其中配制品的pH为约7.0至约7.4。一种此类配制品包含5.9% (w/v) 蔗糖、10mM柠檬酸钠、0.02% (w/v) 聚山梨醇酯80,pH 7.2和6mg的布洛赛珠单抗。另一种此类配制品包含6.4% (w/v) 或5.8%蔗糖、12mM或10mM柠檬酸钠、0.02% (w/v) 聚山梨醇酯80,pH 7.2和3mg的布洛赛珠单抗。布洛赛珠单抗的优选的浓度为约120mg/ml和约60mg/ml。能以例如6mg/50 μ L和3mg/50 μ L的浓度递送剂量。

[0165] 试剂盒

[0166] 本发明还提供了试剂盒,其包含:含有VEGF拮抗剂药物(例如,布洛赛珠单抗)的药物容器(例如,小瓶或预填充注射器)和使用该药物来治疗诊断为PDR的患者的说明书。在一个实施例中,说明书指示将该药物按如下方式施用至有需要的患者的眼睛:以6周的时间间隔施用3个剂量的约6mg VEGF拮抗剂,然后每12周施用额外的、约6mg剂量的VEGF拮抗剂。在某些实施例中,说明书指示在“装载期”施用前3个剂量,并且在“维持期”施用额外剂量。

[0167] 在一个实施例中,试剂盒包含一个或多个6mg剂量的布洛赛珠单抗,当施用0.05mL的体积或在含有6mg布洛赛珠单抗的预填充注射器中施用,在含有足以递送6mg的剂量的布洛赛珠单抗的一次性使用的小瓶中提供每个剂量。

[0168] 在一个实施例中,说明书还指示,如果在已治疗的眼睛中观察到疾病活动度,则治疗提供者(例如,医师或其他有资格的医学专业人员)可以将维持期的给药时间间隔从每12周一次调整为每6周一次。

[0169] 在另一个实施例中,说明书还指示,如果在已治疗的眼睛中没有观察到疾病活动度,则治疗提供者(例如,医师或其他有资格的医学专业人员)可以将维持期的给药时间间隔从每12周一次延长至每24周一次,一次6周。

[0170] 在又一个实施例中,说明书还指示,VEGF拮抗剂根据需要、即视需要(PRN)进行施用,这由治疗提供者(例如,医师或其他有资格的医学专业人员)基于确定维持期的疾病活动度的视觉和/或解剖结果自行判定。

[0171] 将以下实例包括在本文中用来说明本发明的优选实施例。本领域的技术人员应理解,在以下实例中披露的技术表示由本发明人发现的技术,这一技术在本发明的实践中发挥良好作用,并且因此可以被认为构成本发明的实践的优选模式。然而,本领域的技术人员应当理解,根据本发明的披露内容,对披露的具体实施例可以做很多改动并仍然能得到相同或相似的结果而不偏离本发明的精神和范围。

[0172] 实例

[0173] 设计了一项临床研究来评估布洛赛珠单抗在患有增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)的患者中的疗效和安全性,特别是与全视网膜光凝术(PRP)激光相比的疗效和安全

性。

[0174] 这项研究是在患有增殖性糖尿病性视网膜病变 (PDR) 的患者中进行的为期96周、双臂、随机、单设盲、多中心、活性对照、非劣效 (non-inferiority) 研究。

[0175] 将对同意的患者进行筛查评估,以基于某些入选和排除标准评估其合格性。符合所有入选条件且无任何排除标准的受试者将按1:1随机分配:

[0176] • 布洛赛珠单抗6mg:在90周内进行3x q6w装载,然后再进行q12w维持,可以选择从第48周开始将治疗时间间隔一次延长6周,至多24周。

[0177] • PRP:以1-3个疗程进行初始治疗,至多12周,然后根据需要进行额外PRP治疗,至多90周。

[0178] 在整个研究过程中,无论是否进行治疗,都会每6周进行一次随访。

[0179] 布洛赛珠单抗臂:

[0180] 在装载期,布洛赛珠单抗治疗每6周进行一次,共进行连续的三 (3) 次注射 (第0天 (基线)、第6周和第12周)。

[0181] 在维持期的治疗时间间隔如下:

[0182] • 患者在维持期,即治疗第一年的第24周、第36周和第48周接受q12w注射。

[0183] • 在维持期,计划进行额外随访 (例如,第30周) 以进行疾病监测而不是进行治疗管理。然而,只有在疾病恶化的情况下 (例如,与先前的随访相比,新的或扩大的视网膜新血管形成),治疗提供者才可自行判定在这些随访时施用额外的注射。如果视网膜新血管形成稳定,则不应施用注射。

[0184] • 从第48周开始,

[0185] o如果基于治疗提供者对疾病活动度的评估,存在疾病稳定或消退的情况,例如与先前的注射随访相比视网膜新血管形成消退或稳定,则治疗提供者可自行判定将治疗时间间隔一次延长6周,多至24周。

[0186] o因此,如果疾病在第36周和第48周之间没有恶化,并且在第42周没有注射,则治疗提供者可以在第48周选择将治疗时间间隔从12周延长至18周,并在第66周对研究用眼进行治疗。如果疾病在第48周和第66周之间没有恶化,并且在第54周和第60周没有注射,则治疗提供者可以在第66周选择将治疗时间间隔从18周进一步延长至24周,并在第90周对研究用眼进行治疗。

[0187] • 如果基于疾病活动度评估,治疗提供者认为患者需要更频繁的治疗,则治疗提供者可以选择恢复为q12w注射。

[0188] 当施用0.05mL的体积或在预填充注射器 (PFS) 中施用时,布洛赛珠单抗将在含有足以递送6mg的剂量的布洛赛珠单抗的一次性使用的无菌玻璃小瓶中提供。

[0189] 在第0天 (基线) 在患病的眼睛中施用布洛赛珠单抗。当评估和治疗在同一天进行时,必须在完成下述疗效评估后进行治疗。

[0190] PRP臂:

[0191] PRP臂的患者将在基线处接受初始治疗。根据当地临床实践,可以将治疗分为2-3个疗程,至多12周。如果疾病恶化,则由研究者根据当地实践自行判定在研究用眼中进行额外PRP。

[0192] 入选标准

- [0193] 有资格入选本研究的受试者必需满足以下所有标准：
- [0194] 1. 必须在参与研究之前提供签字的知情同意书。
- [0195] 2. 筛选时年龄 ≥ 18 岁的患者。
- [0196] 3. 足以获得足够的眼底照片和视网膜图像的参与者配合。
- [0197] 4. 筛选时诊断为1型或2型糖尿病 (DM) 且HbA1c $\leq 12\%$ 的患者。
- [0198] 5. 如果服用DM药物, 则随机分配前3个月内用于糖尿病管理的药物必须稳定, 并且预期该药物在研究过程中保持医学上可接受的稳定性。
- [0199] 研究用眼
- [0200] 6. 由研究者使用标准或宽域CFP、FA评估的PDR, 且无先前的PRP证据, 并且研究者认为需要使用抗VEGF或PRP进行治疗。
- [0201] 7. BCVA ≥ 34 个ETDRS字母 (斯内伦等效值20/200)。
- [0202] 排除标准
- [0203] 符合任何以下标准的受试者不具有入选本研究的资格。
- [0204] 眼部病症
- [0205] 1. 在筛选或基线时, 研究者认为研究用眼的并发症或眼部障碍：
- [0206] a. 可能阻止对研究治疗的功能或结构响应, 或
- [0207] b. 可能混淆研究结果的解释, 或
- [0208] c. 可能损害视敏度, 或
- [0209] d. 在前54周研究期内需要有计划的医学或外科手术干预。
- [0210] 2. 在筛选或基线时, 研究者评估研究用眼中涉及中心的糖尿病性黄斑水肿的存在。
- [0211] 3. 在筛选或基线时, 研究用眼中的任何活动性眼内或眼周感染或活动性眼内炎症 (例如, 传染性结膜炎、角膜炎、巩膜炎、传染性睑缘炎、葡萄膜炎)。
- [0212] 4. 在筛选或基线时研究用眼中不受控制的青光眼, 将其定义为基于药物或根据研究者的判断眼内压 (IOP) $> 25\text{mmHg}$ 。
- [0213] 5. 中度或密集的视网膜前或玻璃体出血, 这妨碍了黄斑和/或视盘的清晰可视化或者妨碍了对在基线的研究用眼的PRP治疗。
- [0214] 6. 研究用眼后极中的纤维血管增生或牵拉性视网膜脱离。
- [0215] 7. 研究用眼中的虹膜或前房角新血管形成或新生血管性青光眼。
- [0216] 8. 筛选时对侧眼BCVA $< 20/200$, 存在弱视、黑朦或眼部障碍 (手术可能改善VA的病症除外, 例如白内障)。
- [0217] 研究用眼中的眼部治疗
- [0218] 9. 在基线之前的任何时间进行PRP。
- [0219] 10. 在基线之前的六个月内进行玻璃体内抗VEGF治疗。
- [0220] 11. 在基线之前的任何时间进行玻璃体视网膜手术或预计在接下来的12个月内需要进行玻璃体视网膜手术。
- [0221] 12. 在基线之前的三个月内对黄斑进行激光治疗。
- [0222] 13. 在基线之前的任何时间使用醋酸氟轻松玻璃体内植入物 (例如ILUVIEN®或RETISERT®) 进行治疗。在基线之前的六个月内进行其他眼内皮质类固醇治疗。

- [0223] 14. 后囊缺失的无晶状体。
- [0224] 15. 在基线之前的3个月内进行眼内手术或预计在接下来的12个月内需要进行白内障摘除术。
- [0225] 全身状况和治疗
- [0226] 16. 在基线之前的6个月内发生中风或心肌梗塞。
- [0227] 17. 需要透析或肾移植的终末期肾病。
- [0228] 18. 在筛选或基线时不受控制的血压, 将其定义为收缩压 $\geq 180\text{mmHg}$ 或舒张压 $\geq 100\text{mmHg}$ 。(如果血压测量值升高, 则应在20分钟后重复测量。如果重复测量值升高, 则该患者不具有入选本研究的资格)。
- [0229] 19. 随时进行全身抗VEGF疗法。
- [0230] 20. 在基线之前的6个月内使用的已知对晶状体、视网膜或视神经有毒的全身药物(例如, 去铁胺、氯喹/羟氯喹、他莫昔芬、吩噻嗪和乙胺丁醇)。
- [0231] 21. 由研究者评估的, 对研究药物中的任一种或其赋形剂或同类药物具有超敏反应史, 或对荧光素染料具有临床相关的敏感性。
- [0232] 22. 在过去5年内(无论是否存在局部复发或转移的迹象)已治疗的或未治疗的任何器官系统的恶性病史(局部皮肤基底细胞癌或原位宫颈癌除外)。
- [0233] 23. 根据研究者的判断, 可能妨碍预定的研究随访、研究完成、或安全施用研究产品的医学病症的病史(例如, 除1型或2型糖尿病之外的代谢功能障碍疾病、体格检查发现、或临床实验室发现)。
- [0234] 24. 在基线的5个半衰期内或在30天内/在预期的药效动力学作用恢复到基线以前使用全身研究药物, 以时间较长者为准; 或者以如果当地法规有要求的更长的时间为准(不排除仅涉及非处方维生素、补充剂或饮食的观察性临床研究)。
- [0235] 其他
- [0236] 25. 怀孕或哺乳(泌乳)妇女, 其中怀孕被定义为女性受孕后直到妊娠终止的状态, 通过阳性人绒毛膜促性腺激素(hCG)妊娠测试确定。
- [0237] 26. 有生育能力的妇女, 定义为所有在生理上能够怀孕的妇女, 除非她们在研究药物施用期间以及停止使用研究性药物后22天内使用高效避孕方法。
- [0238] 疗效(疾病活动度评估)
- [0239] 将进行以下评估以评价布洛赛珠单抗对视功能、糖尿病性视网膜病变状态、视网膜和血管结构的作用:
- [0240] • 在4米处使用ETDRS样图表的最佳校正视敏度
- [0241] • 基于7域立体彩色眼底摄影(CFP)的ETDRS DRSS评分
- [0242] • 通过SD-OCT、FA、OCT血管造影、宽域CFP/FA进行的视网膜解剖学评估
- [0243] • 通过视野检查评估的周边视野
- [0244] 所有疗效评估均在任何治疗施用之前进行。
- [0245] 视敏度
- [0246] 将在每次研究随访时的研究用眼和在筛选、第54周和第96周/EOS随访时的对侧眼中使用由标准折射方案确定的最佳校正(BCVA)来评估视敏度(VA)。将使用ETDRS样视敏度测试图表以4米的初始测试距离在坐姿下进行BCVA测量。适用手册中提供了折射技术和VA

测试以及培训材料的详细信息。将在对研究受试者进行任何评估之前进行评估程序和评估员的认证。

[0247] 彩色眼底摄影和荧光素血管造影

[0248] 将在基线、第54周和第96周的双眼中以及在第18周和第72周的已治疗的眼睛中进行七域立体彩色眼底摄影(CFP)。

[0249] 在具有适用设备的场地上,应在基线、第54周和第96周的双眼中以及在第18周和第72周的已治疗的眼睛中进行任选的宽域(至少100度)彩色眼底摄影(WFCFP)。如果在基线时未获取WFCFP图像,则也不应在以后的随访时引入WFCFP图像。WFCFP图像将不会代替7域CFP图像。

[0250] 将在基线、第54周、第96周随访时的已治疗的眼睛中以及在基线随访时的对侧眼中进行标准或宽域荧光素血管造影(FA)。由治疗提供者自行判定可以在其他随访时进行FA。用于个体受试者的FA摄像机模型在治疗期间不应改变。

[0251] 出于筛选的目的,只要在基线随访的3天内进行FA,就可以使用从先前的常规评估获取的FA图像。

[0252] 治疗提供者将根据其临床实践标准来评估图像,并且可以使用CFP、WFCFP和FA影像学表现中的任一项来告知他/她的治疗决定。

[0253] 光学相干断层扫描

[0254] 将在基线、第54周和第96周随访时的双眼中以及在所有其他随访时的已治疗的眼睛中获取和评估频域光学相干断层扫描(SD-OCT)图像。

[0255] 这些评估将由经过培训的技术人员或治疗提供者在现场进行,并且应在BCVA评估之后和任何治疗之前进行。治疗提供者将评估SD-OCT图像以评估黄斑水肿的状态。

[0256] 只能使用SD-OCT机器(即无时域无扫频源OCT)。用于个体受试者的SD-OCT模型在治疗期间不应改变。

[0257] 将通过SD-OCT测量中央子域厚度(CSFT)。评估的CSFT代表了中心凹周围1mm直径内的圆形区域的平均视网膜厚度。

[0258] 除了标准的SD-OCT评估之外,在可能的情况下,可在每次随访时在已治疗的眼睛中进行宽域或标准OCT血管造影。如果在基线时未评估OCT血管造影,则也不应在以后的随访时引入OCT血管造影。作为疾病活动度评估的一部分,治疗提供者可以使用OCT血管造影来补充视网膜新血管形成的评估。

[0259] 治疗提供者将根据其临床实践评估OCT图像。

[0260] 周边视野

[0261] 使用自动视野检查,将在基线、第18周、第54周、第72周和第96周对已治疗的眼睛进行视野检查。如果在随访时进行治疗,则应在治疗前进行视野检查。接受的测试方法是具有完整阈值和瑞典交互式阈值算法(SITA)标准策略的Humphrey 24-2、30-2和60-4。

[0262] 已经详细地描述了本发明及其实施例。然而,本发明的范围不意图限于本说明书中描述的任何方法、制成品、物质组合物、化合物、手段、方法和/或步骤的具体实施例。可在不脱离本发明的精神和/或本质特征的情况下对所披露的材料做出各种修改、替换和变化。因此,本领域的普通技术人员将容易地从本披露了解,可根据本发明的此类相关实施例,利用与本文所描述的实施例执行基本上相同的功能或实现基本上相同结果的随后的修改、替

换和/或变化。因此,以下权利要求书意图在其范围内涵盖对本文披露的方法、制成品、物质组合物、化合物、手段、方法和/或步骤的修改、替换和变化。除非对其另有说明,否则不应将权利要求书理解为限于所描述的顺序或要素。应当理解的是,在不脱离所附权利要求书的范围的情况下,可以在形式和细节上进行各种改变。

序列表

<110> 诺华股份有限公司
P·M·C·麦淇拉特
M·格基瓦

<120> 治疗眼部疾病的方法

<130> PAT058689

<150> US 62/899,892

<151> 2019-09-13

<150> US 62/971,405

<151> 2020-02-06

<160> 10

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的重链可变结构域

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Gly Phe Ile Asp Pro Asp Asp Asp Pro Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Gly Asp His Asn Ser Gly Trp Gly Leu Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的轻链可变结构域

<400> 2

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

[0001]

Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Ile Ile His Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Tyr Leu Ala Ser Thr
85 90 95

Asn Gly Ala Asn Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 3
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的单链抗体

<400> 3

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

[0002]

Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Ile Ile His Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Tyr Leu Ala Ser Thr
85 90 95

Asn Gly Ala Asn Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu
145 150 155 160

Thr Asp Tyr Tyr Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Gly Phe Ile Asp Pro Asp Asp Asp Pro Tyr Tyr Ala
 180 185 190
 Thr Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
 195 200 205
 Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp His Asn Ser Gly Trp Gly Leu Asp Ile
 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250
 <210> 4
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的单链抗体
 <400> 4
 Met Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
 1 5 10 15
 Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Ile Ile His Ser
 20 25 30
 Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Ala Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Tyr Leu Ala Ser
 85 90 95
 Thr Asn Gly Ala Asn Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 130 135 140
 Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser
 145 150 155 160
 Leu Thr Asp Tyr Tyr Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 165 170 175

[0003]

Gly Leu Glu Trp Val Gly Phe Ile Asp Pro Asp Asp Asp Pro Tyr Tyr
180 185 190

Ala Thr Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp His Asn Ser Gly Trp Gly Leu Asp
225 230 235 240

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 5
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 5

Gln Ala Ser Glu Ile Ile His Ser Trp Leu Ala
1 5 10

[0004]

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 6

Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 7
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 7

Gln Asn Val Tyr Leu Ala Ser Thr Asn Gly Ala Asn
1 5 10

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 8

Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Tyr Met Thr
1 5 10

<210> 9
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 9

Phe Ile Asp Pro Asp Asp Asp Pro Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

[0005]

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 10

Gly Asp His Asn Ser Gly Trp Gly Leu Asp Ile
1 5 10