

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 780 357**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/232** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.03.2013 PCT/CA2013/050155**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13134867**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2013 E 13760943 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 2819667**

54 Título: **Derivados de retinal para usar en la mejora de la función visual**

30 Prioridad:

**01.03.2012 US 201261605729 P**

**03.05.2012 US 201261642212 P**

**08.05.2012 US 201261644360 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.08.2020**

73 Titular/es:

**RETINAGENIX THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**

**421 Kipling Street**

**Palo Alto, California 94301, US**

72 Inventor/es:

**CADDEN, SUZANNE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 780 357 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de retinal para usar en la mejora de la función visual

Esta descripción se dirige a derivados de retinal sintéticos para usar en la mejora de la función visual en un sujeto con una deficiencia de retinoides endógenos.

## 5 Antecedentes

Las enfermedades hereditarias de la retina (IRD) causadas por mutaciones de genes que alteran o interfieren con la producción, conversión y/o regeneración del 11-cis-retinal dan como resultado una deficiencia visual grave y ceguera infantil. El 11-cis-retinal es un retinoide endógeno producido en y por el epitelio pigmentario de la retina (RPE) por la isomerización y oxidación del todo-trans-retinol (vitamina A derivada de la dieta). El 11-cis-retinal funciona como un cromóforo y se une covalentemente a la proteína opsina para formar isorrodopsina. La visión se inicia cuando el 11-cis-retinal captura un fotón de luz, dando como resultado la isomerización del todo-trans-retinal y la disociación de la opsina. La visión se mantiene por el ciclo del todo-trans-retinal de nuevo al 11-cis-retinal, que ocurre por una serie compleja de reacciones bioquímicas que implican múltiples enzimas y proteínas en el ciclo retinoide o de la visión.

Las deficiencias endógenas de retinoides, tales como las causadas por mutaciones en los genes que codifican las enzimas y proteínas usadas en el ciclo de la visión, perjudican la síntesis del 11-cis-retinal, cuyo resultado conduce a trastornos de la visión debidos a la escasez o agotamiento del 11-cis-retinal.

Por ejemplo, la retinitis pigmentaria (RP) es una enfermedad retiniana hereditaria que presenta degeneración de las células fotorreceptoras bastones y conos (Hartong, D.T. et al., *Lancet*, 368, 1795-1809 (2006)). Hay una variedad de formas de RP, todas las cuales muestran diversas limitaciones del rendimiento visual a lo largo del tiempo, y el curso y la evolución de la enfermedad muestran una variabilidad considerable entre los individuos. La RP se caracteriza típicamente por síntomas iniciales de ceguera nocturna, con inicio en la adolescencia o edad adulta temprana, pérdida de visión periférica y, a medida que avanza la enfermedad, pérdida de visión central que puede conducir a ceguera o deficiencia visual grave. La edad de aparición de los síntomas es muy variable y varía desde la infancia hasta la mitad de la edad adulta. La clasificación de la enfermedad de RP se puede hacer por edad de inicio, por ejemplo, RP congénita (a veces denominada LCA), RP de inicio juvenil, RP de inicio adolescente, RP de inicio adulto y RP de inicio tardío. Las respuestas del ERG son un indicador temprano de la pérdida de la función de bastones y conos en la RP y la disminución de las respuestas del ERG puede ser evidente en los primeros años de vida, incluso aunque los síntomas aparecen mucho más tarde.

La RP típica se presenta como degeneración primaria de bastones, con degeneración secundaria de conos, y por consiguiente se describe como una distrofia de conos y bastones, estando los bastones más afectados que los conos. Esta secuencia de implicación de fotorreceptores explica por qué algunos sujetos con RP inicialmente presentan ceguera nocturna, y solo en la edad adulta tienen deficiencia visual en todas las condiciones de luz. Alternativamente, aproximadamente 10-20% de los sujetos con RP presentan distrofia de conos y bastones.

La RP puede ser causada por defectos en muchos genes diferentes y sus rutas patológicas relacionadas. En la actualidad, se han detectado más de 200 mutaciones que causan RP en más de 100 genes diferentes.

Los genotipos de la RP son heterogéneos, y los sujetos con RP con la misma mutación pueden presentar fenotipos diferentes. La RP se puede clasificar por tipo de herencia, por ejemplo, RP autosómica dominante (ad), RP autosómica recesiva (ar), RP recesiva ligada al cromosoma X (XL) o ligada al sexo, RP esporádica (RP simple; la mayoría son recesivos), o RP digénica. Actualmente, se estima que la RP afecta al menos a 300.000 personas en todo el mundo, de las cuales aproximadamente 20%-30% son autosómicas recesivas (arRP).

En los últimos años, se han descubierto mutaciones en los genes *LRAT* y *RPE65* en sujetos con RP, con arRP o adRP. Estas mutaciones específicas, así como las mutaciones en *ABCA4* y *RDH12* están ligadas a defectos en el metabolismo retinoide del ciclo de la visión y pueden dar como resultado la degeneración de los fotorreceptores. Las deficiencias endógenas de retinoides, tales como las causadas por mutaciones en los genes que codifican las enzimas y proteínas usadas en el ciclo de la visión, dañan la síntesis de 11-cis-retinal, cuyo resultado conduce a trastornos visuales debido a la escasez o agotamiento del 11-cis-retinal.

La proteína codificada por el gen *RPE65* tiene una asociación bioquímica con la proteína de unión al retinol y la 11-cis-retinol deshidrogenasa y es esencial para la producción de 11-cis-retinal (Gollapalli, D.R. et al., *Biochemistry*, 42 (19):5809-5818 (2003) y Redmond, T.M. et al., *Nat Genet.* 20 (4):344-351 (1998)). El 11-cis-retinal es un retinoide endógeno producido en y por el epitelio pigmentario de la retina (RPE) por la isomerización y oxidación del todo-trans-retinol (vitamina A derivada de la dieta). El 11-Cis-retinal funciona como un cromóforo y se une covalentemente a la proteína opsina para formar rodopsina. La visión se inicia cuando el 11-cis-retinal captura un fotón de luz, dando como resultado la isomerización a todo-trans-retinal y la disociación de la opsina. La visión se mantiene por el ciclo del todo-trans-retinal de nuevo al 11-cis-retinal, que ocurre por una serie compleja de reacciones bioquímicas que implican

múltiples enzimas y proteínas en el ciclo retinoide o de la visión. La información preclínica y clínica muestra que la pérdida de la función de la proteína RPE65 bloquea el procesamiento de retinoides después de la esterificación de la vitamina A a los lípidos de la membrana y da como resultado la pérdida de la visión.

Las mutaciones de RPE65 están predominantemente asociadas con distrofia de la retina grave de inicio temprano, con degeneración de bastones y conos, nistagmo y pérdida visual grave en los primeros años de vida. La gravedad de la enfermedad que resulta de las mutaciones en RPE65 parece que en gran medida es independiente de los tipos de mutaciones presentes en los sujetos con RP. Muchos sujetos con RPE65 comparten un fenotipo común caracterizado por una función visual pobre pero útil temprano en la vida (ERG con conos medibles) que disminuye drásticamente a lo largo de los años de edad escolar. Además, una serie de estos sujetos con RP retienen islas residuales de visión periférica, aunque considerablemente comprometidas, en la tercera década de la vida.

La pérdida progresiva del campo visual (VF) es una de las características de la RP y se usa habitualmente como un medio para seguir la evolución de la enfermedad (Grover et al., *Ophthalmology*, 105: 1069-1075 (1998)). Se ha observado que la mayoría de los sujetos con RP son legalmente ciegos a los 40 años debido a los campos visuales gravemente restringidos debido a la pérdida de la función de los bastones que excede la reducción de la sensibilidad de los conos.

El deterioro de la agudeza visual (VA) también se puede observar durante el curso de la RP, aunque se ha descrito que los sujetos con RP, con RP de inicio temprano tienen una VA más estable que otros tipos de RP y el nivel de deterioro de la VA puede variar ampliamente entre los sujetos con RP. Por ejemplo, se ha descrito que para algunos pacientes con RP, con RP avanzada con una pequeña isla de VF central restante, la VA puede permanecer normal. En otros pacientes con PR, las disminuciones de la VA pueden ser más pronunciadas.

A modo de otro ejemplo, la amaurosis congénita de Leber (LCA), una causa de ceguera infantil hereditaria que afecta a niños desde el nacimiento o poco después, se asocia con una mutación de genes hereditaria, por ejemplo, en el gen RPE65 que codifica la proteína 65 proteína del epitelio pigmentario de la retina (RPE65) y/o una mutación de gen hereditaria en el gen LRAT que codifica la enzima lecitina:retinol acetiltransferasa (LRAT). Los pacientes con LCA carecen de la capacidad de generar 11-cis-retinal en cantidades adecuadas y, por lo tanto, sufren pérdida de visión grave al nacer, nistagmo, respuestas pupilares deficientes y electroretinogramas (ERG) disminuidos de forma grave. Existe una variabilidad clínica significativa en la gravedad de la presentación de LCA, que incluye la variabilidad intrafamiliar en la gravedad. La LCA presenta heterogeneidad clínica y genética en términos de la historia natural de la pérdida de visión, comportamiento en condiciones de poca luz y defectos genéticos responsables del fenotipo.

La retinitis punctata albescens (RPA) es otra forma de RP que presenta una escasez de 11-cis-retinal en los bastones. Recientemente, se han identificado mutaciones de desplazamiento del marco homocigóticas en LRAT como una causa de RPA en ciertos sujetos y se ha descrito que LRAT es el cuarto gen implicado en el ciclo de la visión que puede causar una retinopatía de puntos blancos (Littink et al., *Ophthalmology*, 119: 1899-906 (2012)).

La ceguera nocturna estacionaria congénita (CSNB) y Fundus Albipunctatus son un grupo de enfermedades que se manifiestan como ceguera nocturna, pero no hay una pérdida progresiva de la visión como en la RP. Algunas formas de CSNB se deben a un retraso en el reciclaje del 11-cis-retinal. Fundus Albipunctatus hasta hace poco se pensaba que era un caso especial de CSNB donde la aparición de retinal es anormal con cientos de pequeños puntos blancos que aparecen en la retina. Recientemente se ha mostrado que esta es también una enfermedad progresiva, aunque mucho más lenta que la RP. Es causada por defectos de genes que conducen a un retraso en el ciclo del 11-cis-retinal, incluidas mutaciones heterocigotas en RPE65 (Schatz et al., *Ophthalmology*, 118: 888-94 (2011)).

El uso de derivados sintéticos del retinal y composiciones de los mismos en métodos de restablecimiento o estabilización de la función de fotorreceptores en un sistema visual de vertebrados se describe en los documentos WO 2004/082622, WO 2006/002097, WO 2009/102418, y WO 2011/034551, WO 2011/132084, y US 2004/0242704, US 2008/0221208 (expedida como patente de EE.UU. N° 7.951.841), y 2010/0035986 (expedida como US 8.324.270). WO2011/034551A2 describía el uso de acetato de 9-cis-retinilo para el tratamiento de la amaurosis congénita de Leber. Un estudio para evaluar los efectos de la administración diaria e intermitente de acetato de 9-cis-retinilo, un derivado sintético de retinal, en el tratamiento de la retinopatía en ratones envejecidos deficientes en RPE se describe en Maeda, T. et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science* (2009), vol. 50, núm. 9, págs. 4368-4378).

Los modelos animales han mostrado que los retinoides sintéticos que son compuestos muy sensibles a la luz son fotoisomerizados o "blanqueados" por la luz de la retina en solo unas pocas horas, salvo que los ojos estén cubiertos. Estos estudios se llevaron a cabo con los animales mantenidos en la oscuridad durante periodos específicos durante el tratamiento con retinoides sintéticos hasta el periodo de evaluación con el fin de minimizar la fotoisomerización/blanqueado del retinoide sintético, lo que hace fracasar todo el propósito del tratamiento. Batten ML et al. "Pharmacological and rAAV Gene Therapy Rescue of Visual Functions in a Blind Mouse Model of Leber Congenital Amaurosis" *PLoS Medicine* vol. 2, pág. 333 (2005); Margaron, P., Castaner, L., y Narfstrom, K. "Evaluation of Intravitreal cis-Retinoid Replacement Therapy in a Canine Model Of Leber's Congenital Amaurosis" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:E-Abstract 6280; Gearhart PM, Gearhart C, Thompson DA, Petersen-Jones SM.

"Improvement of visual performance with intravitreal administration of 9-cis-retinal in Rpe65-mutant dogs" *Arch Ophthalmol* 2010; 128(11): 1442-8.

La administración frecuente de cualquier retinoide para compensar el efecto blanqueador implica la toxicidad bien conocida de la clase retinoide de los compuestos. Véase, Teelmann, K "Retinoids: Toxicity and Teratogenicity to Date," *Pharmac. Ther.*, Vol. 40, pág. 29-43 (1989); Gerber, LE et al "Changes in Lipid Metabolism During Retinoid Administration" *J. Amer. Acad. Derm.*, Vol. 6, pág. 664-74 (1982); Allen LH "Estimating the Potential for Vit A Toxicity in Women and Young Children" *J. Nutr.*, Vol. 132, pág. 2907-19 (2002); Silverman, AK "Hypervitaminosis A Syndrome: A Paradigm of Retinoid Side Effects", *J. Am. Acad. Derm.*, Vol. 16, pág. 1027-39 (1987); Zech LA et al. "Changes in Plasma Cholesterol and Triglyceride Levels After Treatment with Oral Isotretinoin" *Arch. Dermatol.*, Vol. 119, pág. 987-93 (1983). La toxicidad causada por la administración crónica de retinoides puede causar cambios en el metabolismo de los lípidos, daño al hígado, náuseas, vómitos, visión borrosa, daño a los huesos, interferencia con el desarrollo óseo y varios otros efectos no deseados graves.

En el contexto de mejorar la función visual en un sujeto con una deficiencia de retinoides endógenos, tal como la RP o LCA, que es una afección crónica que requiere tratamientos de por vida, estos efectos tóxicos pueden ser muy importantes. Estos efectos secundarios son de particular preocupación en sujetos jóvenes, cuya susceptibilidad a los efectos secundarios relacionados con su desarrollo físico está bien documentada.

Esta combinación de una necesidad de administración repetida en respuesta al blanqueado, y los efectos secundarios graves indeseables de la administración repetida, plantea un problema para el uso de retinoides sintéticos para mejorar la función visual en un sujeto que tiene una deficiencia de retinoides endógenos, tal como la RP o LCA. Un estudio reciente evaluó la utilidad de los retinoides como un tratamiento para estos trastornos y concluyó que los retinoides y compuestos similares no eran buenos candidatos terapéuticos. Véase, Fan J. et al. "Light Prevents Exogenous 11-cis Retinal from Maintaining Cone Photoreceptors in Chromophore-deficient Mice", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 12 de enero, 2011, 10-6437.

Resumen de la invención

La invención proporciona:

1. Un derivado sintético de retinal para usar en la mejora de la función visual de un sujeto con una deficiencia de retinoides endógenos, por un método que comprende:

a. administrar una primera dosis terapéutica de un derivado sintético de retinal, en donde el derivado sintético de retinal es acetato de 11-cis-retinilo, acetato de 9-cis-retinilo o succinato de 9-cis-retinilo, en donde la primera dosis terapéutica se administra como una dosis dividida a lo largo de un periodo de 2 a 7 días;

b. proporcionar un periodo de descanso de 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días o 27 días; y

c. administrar una segunda dosis terapéutica del derivado sintético de retinal a dicho sujeto después del final del periodo de descanso,

en donde la deficiencia de retinoides endógenos es retinitis pigmentaria (RP) o amaurosis congénita de Leber (LCA).

2. El derivado sintético de retinal para el uso de la cláusula 1, en donde el sujeto tiene:

(a) RP;

(b) RP de inicio temprano o juvenil;

(c) LCA; o,

(d) una mutación en un gen seleccionado del gen LRAT o RPE65.

3. El derivado sintético de retinal para el uso de la cláusula 1 o 2, en donde el método comprende además repetir las etapas b y c una o más veces.

4. El derivado sintético de retinal para el uso de cualquiera de las cláusulas 1-3, en donde la primera dosis terapéutica se administra:

(a) como una dosis dividida durante un periodo de 7 días;

(b) como una dosis dividida durante un periodo de 5 días; o,

(c) como una dosis dividida durante un periodo de 6 días, 4 días, 3 días o 2 días.

5. El derivado sintético de retinal para el uso de cualquiera de las cláusulas 1-4, en donde el periodo de descanso se selecciona de:

(a) un intervalo de 21 días;

(b) un intervalo de 14 días.

5 6. El derivado sintético de retinal para el uso de cualquiera de las cláusulas 1-5, en donde el sujeto es un sujeto humano.

7. El derivado sintético de retinal para el uso de la cláusula 6, en donde el sujeto humano es un sujeto con RP, en donde dicho sujeto con RP tiene 15 años o más, 20 años o más, 30 años o más, 40 años o más, 50 años o más, o 60 años o más, cuando se inicia el régimen terapéutico.

10 8. El derivado sintético de retinal para el uso de la cláusula 6, en donde el sujeto humano es un sujeto con RP, en donde dicho sujeto tiene 50 años o menos cuando se inicia el régimen terapéutico.

9. El derivado sintético de retinal para el uso de cualquier cláusula precedente, en donde el derivado sintético de retinal es acetato de 9-cis-retinilo.

10. El derivado sintético de retinal para el uso de cualquier cláusula precedente, en donde la primera dosis terapéutica:

15 (a) es de 280 mg/m<sup>2</sup> a 420 mg/m<sup>2</sup>;

(b) es 280 mg/m<sup>2</sup>;

(c) es 420 mg/m<sup>2</sup>;

(d) es 10 mg/m<sup>2</sup> por día;

(e) es 20 mg/m<sup>2</sup> por día;

20 (f) es 40 mg/m<sup>2</sup> por día; o,

(g) es 60 mg/m<sup>2</sup> por día.

11. El derivado sintético de retinal para el uso de cualquier cláusula precedente, en donde el derivado de retinal es para usar en administración oral.

25 Mejorar la función visual puede comprender aumentar el campo visual en un ojo en al menos 20% desde el valor inicial, medido por el análisis del campo visual de Goldmann (GVF). La mejora de la función visual puede comprender el aumento de la agudeza visual en un ojo en más de o igual a 5 letras desde el valor inicial, medido usando una tabla optométrica del Estudio de Tratamiento Temprano de Retinopatía Diabética (ETDRS). La mejora de la función visual puede comprender un aumento clínicamente significativo de la sensibilidad retiniana desde el valor inicial.

Las realizaciones específicas de estos aspectos de la descripción se describen con más detalle a continuación.

30 Descripción detallada de los dibujos

La figura 1 proporciona un dibujo esquemático del ciclo retinoide.

La figura 2 muestra la respuesta del GVF como la proporción de ojos con una mejora frente al valor inicial en la intención de tratar (ITT) (2A) y el subconjunto por protocolo (2B) de ojos de sujetos con RP en los días 7, 14 y 30 después del primer día de administración.

35 La figura 3 muestra la respuesta del GVF basada en la gravedad del VF (ITT; todos los sujetos incluidos). La figura 3A muestra la proporción de ojos con una mejora mayor de 20% en el GVF en donde el GVF inicial es mayor de 20 grados en el valor inicial (menos grave), y la Figura 3B muestra la proporción de ojos con una mejora mayor de 20% en el GVF en donde el GVF inicial es solo central y/o menor de 20 grados en el valor inicial.

40 La figura 4 muestra la respuesta del GVF basada en la gravedad de la FV (análisis por protocolo; 3 sujetos excluidos). La figura 4A muestra la proporción de ojos con una mejora mayor de 20% en el GVF en donde el GVF inicial es mayor de 20 grados en el valor inicial (menos grave), y la figura 4B muestra la proporción de ojos con una mejora mayor de 20% en el GVF en donde el GVF inicial es solo central y/o menor de 20 grados en el valor inicial.

45 La figura 5 proporciona resultados del GVF hasta el día 30 en un análisis de modelo multinivel de efectos mixtos del cambio en porcentaje en el área de la retina desde el valor inicial medio calculado para todos los sujetos (ITT) y el subconjunto evaluable, excluyendo 3 sujetos basándose en los criterios de inclusión/exclusión definidos principales

relacionados con sus determinaciones de GVF.

La figura 6 muestra la respuesta del GVF (ITT) como el porcentaje de sujetos que responden al GVF con respuesta en ambos ojos, respuesta en uno o más ojos, o proporción de ojos que respondieron en donde un sujeto que responde se define como pacientes/ojos para quienes el área retiniana, con respecto al valor inicial medio, aumentaba en al menos 20% en 2 visitas de seguimiento consecutivas hasta el mes 1.

La figura 7 muestra los resultados de VA como el cambio medio de VA desde el valor inicial, la puntuación de letras en ETDRS, con mejoras mostradas el día 7, día 14 o mes 1 para todos los sujetos y los sujetos evaluables, excluyendo los ojos que tenían una VA inicial de cero letras.

La figura 8 muestra la respuesta de VA como la proporción de sujetos que responden en la VA con ojos con una mejora mayor o igual a 5 letras desde el valor inicial en los subconjuntos de ITT (8A) y evaluable (8B).

La figura 9 muestra la respuesta de VA (ITT) como el porcentaje de sujetos que responden en la VA con respuesta en ambos ojos, respuesta en uno o más ojos, o proporción de ojos que han respondido, en donde un sujeto que responde se define como que tiene una mejora mayor o igual a 5 letras en ETDRS desde el valor inicial, o si el valor inicial es cero, un sujeto que responde se define como cualquier cosa por encima del valor inicial, obtenido en dos visitas consecutivas hasta un mes.

La figura 10 proporciona el resumen general del mejor cambio en la agudeza visual (VA) desde el valor inicial (puntuación de letras en ETDRS) desde el día 9 hasta el mes 8 después de la administración de dosis, en donde los datos se han agrupado basándose en la categoría de VA inicial.

La figura 11 muestra la agudeza visual (VA) equivalente en ETDRS/LogMAR/Snellen para los once sujetos de la figura 6 después del tratamiento con 40 mg/m<sup>2</sup> (40 mg) o 10 mg/m<sup>2</sup> (10 mg) de la composición. Los datos representan la puntuación promedio de letras para ambos ojos, con la excepción de los sujetos 4 y 11, que demostraron ambas puntuaciones de letras medibles para un solo ojo.

La figura 12 proporciona el análisis de rejilla de baja visión de la AMA de los campos visuales de Goldmann (GVF) para los sujetos 1-9 en donde se realizó un análisis de los GVF observados con el objetivo pequeño I4e (OD) antes y el día 14.

La figura 13 proporciona el análisis de rejilla de baja visión de la AMA de los campos visuales de Goldmann (GVF) para los sujetos 1-9 en donde se realizó el análisis de los GVF observados con el objetivo V4e (OD) más grande antes y el día 14.

La figura 14 muestra el cambio de VA desde el valor inicial en número de letras en ETDRS, por cuartil, para los sujetos con RP como se define en el ejemplo 4.

#### Descripción detallada de la invención

La presente descripción proporciona derivados sintéticos del retinal para mejorar la función visual en un sujeto con una deficiencia de retinoides endógenos, tal como la causada por mutaciones en los genes que codifican las enzimas y proteínas usadas en el ciclo de la visión, tales como la RP o LCA. Los derivados sintéticos de retinal para mejorar la función visual se pueden usar para proporcionar eficacia a la vez que se mantiene un perfil de seguridad clínicamente relevante. La dosis dividida en la presente memoria se refiere a la dosis terapéutica total dividida entre el número de días durante el periodo de administración, en donde la dosis puede ser aproximadamente la misma cada día de administración o la dosis dividida puede ser diferente. La dosis terapéutica se administra durante un periodo de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 días. El periodo de descanso comienza el día siguiente a la última administración de la dosis terapéutica. Se obtiene un perfil de seguridad clínicamente relevante tras la administración repetida con un periodo de descanso de menos de 30 días. (véase el ejemplo 5) Este perfil de seguridad, en combinación con una disminución de la función visual en algunos sujetos, por ejemplo en ciertos sujetos con RP después de la administración de la primera dosis terapéutica después de aproximadamente el día 7 a aproximadamente el día 30, indica que puede ser deseable un periodo de descanso de menos de un mes. (Véase el ejemplo 2 y las figuras 2-9) Después de una primera dosis terapéutica, las pruebas de función visual en ciertos sujetos pueden identificar candidatos para el retratamiento temprano en función de la regresión o la falta de respuesta en los parámetros de la función visual.

El periodo de descanso puede ser de 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días o 27 días. Durante el periodo de descanso, no se administra una dosis terapéutica de un derivado sintético de retinoide al sujeto como parte de este régimen de administración.

La segunda dosis o dosis posteriores se administran en cualquier momento después del final del periodo de descanso. La segunda dosis o dosis posteriores pueden ser las mismas que la primera dosis terapéutica, tanto en la administración total del derivado sintético de retinal (mg/m<sup>2</sup>) o como en la duración del periodo de administración. La

segunda dosis o dosis posteriores pueden ser diferentes de la primera dosis terapéutica, ya sea en la cantidad total del derivado sintético de retinal administrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) o en la duración del periodo de administración.

El periodo de descanso y la segunda administración del derivado sintético de retinal se pueden repetir según sea necesario para mantener la mejora en la función visual del sujeto lograda durante el primer periodo de administración. Se entiende que las deficiencias de retinoides endógenos, tales como la RP y LCA, son afecciones crónicas, debidas al menos a mutaciones de genes que dan como resultado la pérdida de la función del 11-cis-retinal endógeno, y que puede ser necesaria la administración adicional más allá de la primera dosis, el periodo de descanso y segunda dosis para mantener la mejora en la función visual del sujeto. Es la combinación de la dosis terapéutica (cantidad y duración) con el periodo de descanso lo que proporciona una mejora clínicamente relevante de la función visual para una afección asociada con un retinoide endógeno con un perfil de seguridad y eficacia clínicamente relevante.

La cantidad de la dosis terapéutica (primera, segunda o posterior) se puede designar como la cantidad total administrada para una dosis particular o como una cantidad administrada a lo largo del periodo de tiempo para una dosis particular (p. ej., primera dosis o segunda dosis). En un aspecto, el derivado sintético de retinal, que se administra al sujeto que tiene una deficiencia de retinoides endógenos, tal como RP o LCA, es el acetato de 9-cis-retinilo, como se usa en la composición del ejemplo 1 o acetato de 11-cis-retinilo.

El sujeto que tiene una deficiencia de retinoides endógenos, tal como RP o LCA, al que se le administra un derivado sintético de retinoide se puede clasificar como que tiene una disfunción visual leve, moderada o grave basándose en la agudeza visual y las mediciones del campo visual. Según los criterios de beneficios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ICD-9-CM y Medicare, la visión normal se define como un sujeto con una agudeza visual menor de 20/25 y un campo visual normal, que se extiende a aproximadamente 60 grados en el sector nasal (hacia la nariz, o hacia dentro) en cada ojo, a 100 grados en el sector temporal (alejándose de la nariz o hacia fuera), y aproximadamente 60 grados por encima y 75 por debajo del meridiano horizontal. La pérdida de visión leve se define como un sujeto con una agudeza visual de 20/30 - 20/65. La pérdida de visión moderada se define como un sujeto con una agudeza visual de 20/70 - 20/190 y un campo visual mayor de 20 grados. La pérdida de visión grave se define como un sujeto con una agudeza visual de 20/200-20/490 y un campo visual de 20 grados o menos. La pérdida de visión profunda se define como un sujeto con una agudeza visual de 20/500-20/1000 y un campo visual de 10 grados o menos. Casi ceguera se define como una agudeza visual de 20/1100-20/2000 y un campo visual de 5 grados o menos. La ceguera total se define como un sujeto sin percepción de la luz.

El sujeto puede tener RP y haber sido clasificado como que tiene RP moderada a grave, RP leve o RP leve a moderada.

En un aspecto, la mejora en la función visual de un sujeto se puede medir en función del valor inicial. Se puede determinar un valor inicial para cada sujeto o se puede determinar para un grupo de sujetos. Un valor inicial no se puede determinar individualmente para un sujeto, pero un valor inicial de un grupo similar de sujetos se puede aplicar a un sujeto individual.

El valor inicial de la función visual del sujeto se puede establecer antes de la administración de la primera dosis terapéutica efectiva del derivado sintético de retinal, evaluando uno o más del campo visual, agudeza visual, capacidad para realizar tareas de la vida diaria, sensibilidad retiniana, dinámica de respuesta pupilar, nistagmo, función visual cortical, visión de color o adaptación a la oscuridad del sujeto. El valor inicial de la función visual del sujeto se puede establecer evaluando el campo de visión, la agudeza visual o la sensibilidad retiniana del sujeto. El valor inicial se puede establecer evaluando el campo visual, la agudeza visual y la sensibilidad retiniana del sujeto.

Establecer el valor inicial de la función visual del sujeto puede comprender establecer un valor inicial de uno o más del campo visual del sujeto, la agudeza visual del sujeto, la sensibilidad retiniana del sujeto, la respuesta pupilar dinámica del sujeto, el nistagmo del sujeto, la función visual cortical del sujeto, la capacidad para realizar tareas de la vida diaria del sujeto, la visión del color del sujeto y la adaptación a la oscuridad del sujeto. Preferiblemente, establecer el valor inicial de la función visual del sujeto comprende establecer el valor inicial del campo visual del sujeto, la agudeza visual del sujeto, la capacidad del sujeto para realizar tareas de la vida diaria y la sensibilidad de la retina del sujeto mediante pruebas establecidas.

La función visual del sujeto puede mejorar rápidamente dentro del periodo de administración desde el valor inicial de la función visual del sujeto establecida antes de la administración de la primera cantidad eficaz terapéutica del derivado sintético de retinal. Para los propósitos de esta descripción, "mejora rápidamente" se refiere a una mejora clínicamente significativa en las funciones visuales de un sujeto en comparación con el valor inicial de las funciones visuales del sujeto en un periodo más corto que el primer periodo de administración. Preferiblemente, las funciones visuales del sujeto mejoran significativamente en una semana desde el comienzo del periodo de administración. Las funciones visuales del sujeto pueden mejorar durante el periodo de administración en comparación con el valor inicial, y permanecer por encima del valor inicial después de completar el primer periodo de administración y en el periodo de descanso. La mejora en la función visual del sujeto en el primer periodo de administración puede comprender expandir el campo visual del sujeto en comparación con el valor inicial del campo visual, mejorar la agudeza visual del sujeto

en comparación con el valor inicial de la agudeza visual y/o mejorar la sensibilidad retiniana del sujeto en comparación con la sensibilidad inicial.

- 5 La mejora en la función visual del sujeto puede comprender una expansión del campo visual del sujeto o uno o más ojos en comparación con el valor inicial. La mejora en la función visual del sujeto durante el primer periodo de administración puede comprender aumentar el campo visual en uno o más ojos del sujeto en al menos 30%, 25%, 20% o 15% desde el valor inicial medido por el análisis del campo visual de Goldmann (GVF). La mejora en la función visual del sujeto puede comprender aumentar el campo visual en un ojo del sujeto en al menos 20% desde el valor inicial medido por el análisis del campo visual de Goldman.
- 10 La mejora en la función visual del sujeto en uno o más ojos puede comprender una mejora en la agudeza visual del sujeto en comparación con el valor inicial. La mejora en la función visual del sujeto puede comprender el aumento de la agudeza visual en uno o más ojos del sujeto en más de o igual a 5 letras desde el valor inicial, medido usando una tabla optométrica del Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS).
- 15 La mejora en la función visual del sujeto en uno o más ojos en el primer periodo de administración puede comprender una mejora en la sensibilidad retiniana del sujeto en uno o más ojos en comparación con el valor inicial.
- La mejora en la función visual del sujeto en el periodo de descanso puede comprender una mejora en la sensibilidad retiniana del sujeto en uno o más ojos en comparación con la mejora en la sensibilidad retiniana del sujeto durante el primer periodo de administración.
- 20 La mejora en la función visual del sujeto puede comprender una mejora en la perimetría adaptada a la oscuridad del sujeto con RP desde el valor inicial en uno o más ojos.
- 25 En algunas realizaciones, el periodo de descanso es de 14 días a 21 días. En ciertas realizaciones, el periodo de descanso es de 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días o 27 días.
- 30 Se pueden establecer regímenes de administración que combinen un perfil de seguridad clínicamente relevante en combinación con una pluralidad de periodos de administración terapéutica y periodos de descanso. Se pueden administrar hasta 6, hasta 5, hasta 4 o hasta 3 dosis terapéuticas en hasta 6 meses, hasta 5 meses, hasta 4 meses o hasta 3 meses. Se pueden administrar hasta 12, hasta 11, hasta 10, hasta 9, hasta 8, hasta 7, hasta 6, hasta 5, hasta 4 o hasta 3 dosis terapéuticas a un sujeto en hasta 12 meses, hasta 11 meses, hasta 10 meses, hasta 9 meses, hasta 8 meses, hasta 7 meses, hasta 6 meses, hasta 5 meses, hasta 4 meses o hasta 3 meses. Se pueden administrar hasta 3 dosis terapéuticas en aproximadamente 3 meses. Se pueden administrar hasta 6 dosis terapéuticas en aproximadamente 6 meses. En ciertos casos de lo anterior, no se administra más de una dosis terapéutica por mes.
- 35 El periodo de tiempo de descanso puede ser el periodo después del cual los niveles de triglicéridos y/o niveles de HDL, niveles de colesterol y niveles de LDL del sujeto han vuelto a niveles clínicamente seguros y aceptables, antes de administrar una dosis terapéutica posterior.
- En algunas realizaciones, la pérdida de visión del sujeto se debe a una mutación del gen LRAT o RPE65. El sujeto puede tener una o más mutaciones del gen LRAT, una o más mutaciones del gen RPE65, una o más mutaciones de LRAT nulas o de sentido erróneo o una o más mutaciones de RPE65 nulas o de sentido erróneo.
- El sujeto puede tener retinitis pigmentaria autosómica recesiva (arRP) o retinitis pigmentaria autosómica dominante (adRP). El sujeto puede tener RP de inicio temprano o RP juvenil.
- 40 La primera y cualquier cantidad terapéutica efectiva posterior se puede administrar por vía oral al sujeto que tiene una deficiencia de retinoides endógenos, tal como RP o LCA.
- 45 El derivado sintético de retinal se puede suministrar mediante cualquier vehículo farmacológico en el que se suministre de forma estable al sujeto que tiene una deficiencia de retinoides endógenos, tal como RP o LCA, y se libere de manera efectiva tras la administración. El campo de los vehículos farmacéuticos está bien familiarizado con la química de los retinoides y las formulaciones de vehículos farmacológicos para los mismos. Estos vehículos de suministro conocidos incluyen los que tienen propiedades físicas, propiedades químicas y velocidades de liberación que son adecuadas para el suministro de derivados sintéticos de retinal. Se pueden usar vehículos de suministro líquidos, tales como aceites vegetales (que incluyen aceites de soja, oliva y colza o canola).
- 50 El derivado sintético de retinal se selecciona de acetato de 11-cis-retinilo, acetato de 9-cis-retinilo o succinato de 9-cis-retinilo.
- Una composición farmacéuticamente aceptable puede comprender el derivado sintético de retinal y aceite de soja. Una composición farmacéuticamente aceptable puede comprender un acetato de 9-cis-retinilo y aceite de soja, que puede ser aceite de soja (calidad USP).



Una composición farmacéutica puede comprender además un antioxidante. Una composición farmacéuticamente aceptable puede comprender acetato de 9-cis-retinilo, aceite de soja e hidroxianisol butilado (BHA). Una composición farmacéuticamente aceptable puede comprender acetato de 9-cis-retinilo, aceite de soja (calidad USP) e hidroxianisol butilado (BHA).

- 5 A menos que se defina lo contrario en la memoria descriptiva, los siguientes términos y frases tendrán los siguientes significados:

Como se usa en la presente memoria, "trastornos de la visión" se refiere de forma amplia a trastornos en los fotorreceptores, tejidos o estructuras del ojo. Los trastornos de la visión incluyen degeneración de la retina, distrofia retiniana, pérdida de la función de los fotorreceptores, muerte de células fotorreceptoras y anomalías estructurales. Los trastornos de la visión de la descripción se caracterizan típicamente por funciones visuales deterioradas o menores de lo normal (incluyendo la pérdida completa) en un sujeto, que incluyen, por ejemplo, poca agudeza visual, falta de sensibilidad retiniana o baja, campos visuales estrechos o indetectables.

- 10 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto que tiene una deficiencia de retinoides endógenos, preferiblemente un ser humano, es suficiente para causar un efecto terapéutico clínicamente significativo.

- 15 La expresión "efecto terapéutico", como se usa en la presente memoria, se refiere a la mejora de la visión de un sujeto, en uno o ambos ojos del sujeto, en donde una mejora en la función visual del sujeto en uno o ambos ojos durante un régimen terapéutico de la descripción, se puede demostrar comparando las funciones visuales del sujeto de uno o ambos ojos con una medición inicial de las funciones visuales del sujeto de uno o ambos ojos antes de la administración de un régimen terapéutico de la descripción, o comparando las funciones visuales del sujeto de uno o ambos ojos con un sistema visual humano comparable que no recibe el régimen terapéutico.

- 20 La pérdida de visión en sujetos con RP con deficiencia de retinoides típicamente es grave, pero puede estar presente en grados y formas que varían de un sujeto con RP a otro. Los sujetos pueden perder su visión periférica, pueden perder su capacidad de ver con luz baja a moderada, su agudeza general puede disminuir, o puede ocurrir otra pérdida de visión. Esta pérdida puede ser progresiva (especialmente en el(los) caso(s) de inicio en adultos de deficiencia de retinoides) conduciendo finalmente a muy poca visión o a ceguera completa.

- 25 El tipo y el alcance de la pérdida se pueden correlacionar en líneas generales con el grado de deficiencia de retinoides, el tipo de célula afectada p. ej., bastones o conos) y/o la localización de la deficiencia de retinoides en la retina. Cuando el efecto de deficiencia es más fuerte en la periferia de la retina, las pérdidas de visión periférica se pueden ver de más temprano y de manera más profunda. Cuando el efecto de deficiencia es más generalizado en toda la retina, se observa más habitualmente una pérdida general de agudeza. Cuando la deficiencia es grande o prolongada, la pérdida de visión (en cualquier forma) puede ser más grave y más difícil de mejorar con éxito. Debido a que la naturaleza y el grado de pérdida de visión causados por el trastorno por deficiencia de retinoides varían de un sujeto a otro, la naturaleza y el grado de mejora significativa de la visión también variarán de un sujeto a otro. Por ejemplo, recuperar la capacidad de ver con luz moderada puede ser una mejora significativa que se pone de manifiesto en algunos sujetos, por ejemplo en algunos pacientes con PR. Para otros sujetos, por ejemplo, en algunos pacientes con RP, una mejora significativa será mejorar la visión periférica o una mejora general de la agudeza. La pérdida progresiva de la visión se puede detener o invertir mediante esta descripción. Sin embargo, en los casos en que el diagnóstico y la intervención terapéutica se producen temprano, la administración de un régimen de administración de acuerdo con esta descripción puede simplemente limitar o retrasar el avance de la pérdida de visión.

- 30 Las mejoras clínicamente significativas se pueden documentar mediante cualquiera de varias mediciones clínicas conocidas que se describen en esta solicitud, que incluyen la agudeza, campo de visión, sensibilidad a la luz, capacidad de realizar tareas diarias de la vida o una combinación de algunas o todas estas. Estas mediciones y otras son bien conocidas por los médicos y se usan habitualmente en la práctica clínica. Los médicos pueden identificar y observar fácilmente estos cambios como parte de las evaluaciones clínicas rutinarias del sujeto con trastornos visuales asociados con una deficiencia de retinoides endógenos, que incluyen sujetos con RP y LCA. En consecuencia, los médicos también pueden observar fácilmente las mejoras identificativas en la visión que son significativas en el contexto de un sujeto determinado.

Trastornos de la visión asociados con deficiencia de retinoides endógenos

- 50 Los regímenes terapéuticos y métodos de la descripción son para la mejora de la función visual en un sujeto, que tiene pérdida de funciones visuales debido a deficiencia de retinoides endógenos. Los trastornos de la visión pueden ser enfermedades hereditarias de la retina (IRD) causadas por mutaciones de genes que alteran o interfieren con la producción, conversión y/o regeneración de 11-cis-retinal, dando como resultado disfunción visual o ceguera. Dichas deficiencias se caracterizan por un nivel ausente, deficiente o empobrecido de uno o más retinoides endógenos, tales como el 11-cis-retinal. Por lo tanto, "deficiencia de retinoides endógenos" se refiere a niveles inferiores prolongados de retinoides endógenos en comparación con los niveles encontrados en un ojo sano de un sujeto de la misma especie.

En algunos casos, un ojo sano de un sujeto puede experimentar una escasez transitoria de 11-cis-retinal, lo que conduce a un breve periodo de ceguera seguido de recuperación de la visión, mientras que en sujetos con una deficiencia de retinoides endógenos, el sujeto es deficiente en su capacidad para regenerar de manera fiable o rápida el nivel endógeno de 11-cis-retinal, lo que conduce a deficiencias prolongadas y/o pronunciadas de 11-cis-retinal.

- 5 Los regímenes terapéuticos y métodos de la descripción son para la mejora de la función visual en un sujeto, que tiene un trastorno hereditario de la retina, tal como RP, LCA y sus subtipos.

La deficiencia de retinoides endógenos puede ser causada por uno o más defectos en el ciclo de la visión que incluyen deficiencias enzimáticas y procesos de transporte deteriorados entre los fotorreceptores y las células del epitelio pigmentario de la retina (RPE). La figura 1 muestra esquemáticamente el ciclo de la visión (o ciclo retinoide) de un vertebrado, preferiblemente ser humano, que opera entre el RPE y los segmentos externos de los fotorreceptores. El 11-cis-retinal se regenera a través de una serie de reacciones enzimáticas y procesos de transporte hacia y desde el RPE, después de lo cual se une a la opsina para formar rodopsina en el fotorreceptor. La rodopsina después es activada por la luz para formar meta-rodopsina que activa la cascada de fototransducción, mientras que el cis-retinoide unido se isomeriza al todo-trans-retinal (von Lintig, J. et al., *Trends Biochem Sci* 24 de febrero (2010)).

- 15 Se han identificado mutaciones en más de una docena de genes que codifican proteínas retinianas que participan en varias rutas bioquímicas en el ciclo de la visión. Por ejemplo, las mutaciones en los genes que codifican la lecitina:retinoide acetiltransferasa (el gen LRAT) y la proteína del epitelio pigmentario de la retina de 65 kDa (el gen RPE65) alteran el ciclo retinoide, dando como resultado una deficiencia de 11-cis-retinal, un exceso de opsina libre, un exceso de productos de desecho de retinoides (p. ej., degradación) y/o productos intermedios en el reciclaje del todo-trans-retinal, o similares.

Los niveles de retinoides endógenos en los ojos de un sujeto, por ejemplo, los ojos de un sujeto con RP o LCA, y las deficiencias de dichos niveles se pueden determinar de acuerdo con los métodos descritos en, por ejemplo, el documento US 2005/0159662. Otros métodos para determinar los niveles de retinoides endógenos en el ojo de un vertebrado y una deficiencia de dichos retinoides incluyen, por ejemplo, análisis por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) de retinoides en una muestra de sangre de un sujeto. Por ejemplo, se puede obtener una muestra de sangre de un sujeto y se pueden separar los tipos y niveles de retinoides en la muestra y analizar mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC) de fase normal (p. ej., con un HPLC HP 1100 y un Beckman, Ultrasphere-Si, Columna de 4,6 mm x 250 mm usando acetato de etilo al 10%/hexano al 90% con un caudal de 1,4 ml/minuto). Los retinoides se pueden detectar, por ejemplo, por detección a 325 nm usando un detector de matriz de diodos y el software HP Chemstation A.03.03. Se puede determinar una deficiencia de retinoides, por ejemplo, mediante la comparación del perfil de retinoides en la muestra con una muestra de un sujeto de control (p. ej., un sujeto normal).

Diversas afecciones pueden hacer que un sujeto esté predispuesto o desarrolle una deficiencia de retinoides endógenos. Por ejemplo, un sujeto que tiene una mutación del gen RPE65 o una mutación del gen LRAT está genéticamente predispuesto a la deficiencia de retinoides endógenos y disfunción visual que finalmente conducen a la pérdida completa de la visión y la distrofia retiniana grave. En particular, las mutaciones del gen RPE65 y LRAT se encuentran en sujetos con RP y LCA.

La RP puede ser causada por defectos en muchos genes diferentes con más de 200 mutaciones causantes de RP detectadas en más de 100 genes diferentes hasta la fecha. Los genotipos de la RP son heterogéneos, y los sujetos con RP con la misma mutación pueden presentar fenotipos diferentes. La RP puede ser hereditaria por rasgos autosómicos dominantes, autosómicos recesivos o ligados al cromosoma X. En los últimos años, se han descubierto mutaciones en los genes LRAT y RPE65 en sujetos con RP con arRP o adRP. Estas mutaciones específicas están asociadas a defectos en el metabolismo de retinoides del ciclo de la visión y pueden dar como resultado la degeneración de fotorreceptores.

Como se indica en la presente memoria, la proteína codificada por el gen RPE65 tiene una asociación bioquímica con la proteína de unión al retinol y la 11-cis-retinol deshidrogenasa y es esencial para la producción de 11-cis-retinal (Gollapalli, D.R. et al., *Bioquímica*. 42 (19): 5809-5818 (2003) y Redmond, T.M. et al., *Nat Genet*. 20 (4): 344-351 (1998)). La información preclínica y clínica muestra que la pérdida de la función de la proteína RPE65 bloquea el procesamiento de retinoides después de la esterificación de la vitamina A con los lípidos de la membrana y da como resultado la pérdida de visión.

Las mutaciones de RPE65 se asocian predominantemente con distrofia retiniana grave de inicio temprano, con degeneración de bastones-conos, nistagmo y pérdida visual grave en los primeros años de vida. La gravedad de la enfermedad resultante de las mutaciones en RPE65 parece ser en gran medida independiente de los tipos de mutaciones presentes en los pacientes. Muchos pacientes con RPE65 comparten un fenotipo común caracterizado por una función visual pobre pero útil en los primeros años de vida (ERG de conos medible) que disminuye drásticamente a lo largo de los años de edad escolar. Además, una serie de estos pacientes conservan islas residuales de visión periférica, aunque considerablemente comprometidas, en la tercera década de la vida.

La pérdida progresiva del campo visual (VF) es una de las características distintivos de la RP y se usa habitualmente como un medio para controlar la evolución de la enfermedad. Se ha observado que la mayoría de los sujetos con RP son legalmente ciegos a los 40 años debido a los campos visuales gravemente restringidos debido a la pérdida de la función de los bastones que excede la reducción de la sensibilidad de conos.

- 5 El deterioro de la agudeza visual (VA) también se puede observar durante el curso de la RP, aunque se ha descrito que los sujetos con RP de inicio temprano de la RP tienen una VA más estable que otros tipos de RP y el nivel de deterioro de la VA puede variar ampliamente entre los sujetos con RP. Por ejemplo, se ha informado que para algunos pacientes con RP, con RP avanzada con una pequeña isla de VF central restante, la VA puede permanecer normal. En otros pacientes con PR, las disminuciones de VA pueden ser más pronunciadas.

## 10 Poblaciones de sujetos

- Aunque un sujeto que tiene un trastorno de la visión asociado con una deficiencia de retinoides endógenos (como se define en la presente memoria) se puede tratar mediante los regímenes terapéuticos y métodos de la descripción, puede haber una ventana de oportunidad fisiológica en donde el régimen terapéutico o método es el más eficaz ralentizando la velocidad de deterioro o mejorando la función visual del sujeto. La ventana de oportunidad para que los regímenes terapéuticos de la descripción sean los más efectivos en un sujeto se puede definir como el intervalo entre la pérdida de la función visual y la degeneración de la retina, en particular con respecto a la degeneración de las células fotorreceptoras. Los sujetos en ciertos grupos de edad se pueden beneficiar en particular de los regímenes terapéuticos de la descripción. Más específicamente, los sujetos con un menor grado de degeneración de la retina/fotorreceptores tienden a tener una respuesta mejor o más rápida al régimen terapéutico de la descripción y/o pueden tener un periodo de descanso más largo antes de que se necesite un periodo de administración posterior. Por ejemplo, los sujetos más jóvenes con una pérdida de la función visual debido a una deficiencia de retinal endógeno, como LCA o RP, pueden retener un mayor porcentaje de fotorreceptores inactivos. Dichos fotorreceptores inactivos son capaces de responder a los regímenes terapéuticos de la invención. En particular, al mejorar la función visual en un sujeto que procede de ceguera infantil hereditaria, como LCA o RP de inicio temprano, tal como arRP, los sujetos más jóvenes pueden esperar una mayor recuperación de las funciones visuales porque su degeneración retiniana está menos avanzada.

- En algunos casos, la RP puede aparecer en un sujeto humano durante la segunda década o incluso más tarde. La edad promedio de diagnóstico de arRRP en un ser humano es de aproximadamente 36 años (Tsujikawa M. et al., *Arch Ophthalmol* 126 (3) 337-340 (2008)). Por lo tanto, el sujeto humano con RP puede tener 15 años o más, 20 años o más, 30 años o más, 40 años o más, 50 años o más, o 60 años o más cuando se inicia el régimen terapéutico.

- Para cualquiera de estos sujetos, los regímenes terapéuticos y métodos de la descripción deben comenzar tan pronto como se determine un diagnóstico de un trastorno de la visión como se define en la presente memoria, de modo que cualquier degeneración de la retina, en particular los fotorreceptores, no haya llegado a un punto donde los regímenes terapéuticos de la descripción serían ineficaces para mejorar la función visual en el sujeto.

## 35 Derivados sintéticos de retinal

- Se pueden administrar derivados sintéticos de retinal para mejorar la función visual y/o mejorar los efectos de una deficiencia en los niveles de retinoides. Un retinoide sintético se puede administrar de forma profiláctica (p. ej., a un sujeto diagnosticado con una deficiencia de retinoides endógenos, para prevenir, ralentizar o retrasar el deterioro o un mayor deterioro de la función visual del sujeto, en comparación con un sujeto comparable que no recibe el retinoide sintético) o de forma terapéutica a un sujeto.

- Sin pretender estar limitados por ninguna teoría en particular, se cree que los derivados sintéticos de retinal usados en los regímenes terapéuticos de la descripción proporcionan sustituciones para el 11-cis-retinal producido de forma endógena, restableciendo así el componente bioquímico clave del ciclo de la visión. Un derivado sintético de retinal adecuado para los regímenes terapéuticos de la descripción puede ser un derivado de 9-cis-retinal u 11-cis-retinal. Al igual que el 11-cis-retinal, el 9-cis-retinal se puede unir a la opsina para formar isorodopsina fotoactiva que, cuando se blanquea, sufre cambios conformacionales a través de los mismos fotoproductos que la rodopsina regenerada por 11-cis-retinal (Yoshizawa, T. et al., *Nature* 214, 566-571 (1967) y Filipek S. et al., *Annu Rev Physiol* 65: 851-79 (2003)). El 9-cis-retinal y sus derivados en general son termodinámicamente más estables que sus homólogos de 11-cis retinal.

- Los derivados sintéticos de retinal se pueden convertir directa o indirectamente en un retinal o un análogo sintético del retinal. Por lo tanto, en algunos aspectos, los compuestos de acuerdo con la presente descripción se pueden describir como profármacos, que tras la transformación metabólica se convierten en 9-cis-retinal, 11-cis-retinal o un derivado sintético de retinal de los mismos. La transformación metabólica puede ocurrir, por ejemplo, por hidrólisis ácida, actividad de esterasa, actividad de acetiltransferasa, actividad de deshidrogenasa, o similares. Por ejemplo, sin querer estar limitados por la teoría, se cree que un derivado sintético de 9-cis-retinal (p. ej., un éster de 9-cis-retinilo, tal como el acetato de 9-cis-retinilo), se convierte en 9-cis-retinol en la ruta alimentaria, es transportado a la retina a través del torrente sanguíneo y es convertido en 9-cis-retinal en el RPE.

Los ésteres de 9- y 11-cis-retinilo se describen en los documentos WO 2006/002097 y US 2010/0035986. Los derivados sintéticos de retinal se pueden unir directamente, o por un metabolito de los mismos, a la opsina y funcionar como un agonista de la opsina. Como se usa en la presente memoria, el término "agonista" se refiere a un derivado sintético de retinal que se une a la opsina y facilita la capacidad del complejo de opsina/derivado sintético de retinal para responder a la luz. Como un agonista de la opsina, un derivado sintético de retinal puede crear una derivación farmacológica de un ciclo retinoide bloqueado, evitando así el requisito de retinoide endógeno (p. ej., 11-cis-retinal).

En ciertas realizaciones, el éster de 9- u 11-cis-retinilo para usar en la presente invención no es un éster de retinilo natural que se encuentra normalmente en el ojo. En algunas realizaciones, el éster de 9- u 11-cis-retinilo es un éster de retinilo aislado. Como se usa en la presente memoria, "aislado" se refiere a una molécula que existe aparte de su entorno natural y, por lo tanto, no es un producto de la naturaleza. Una molécula aislada puede existir en una forma purificada o puede existir en un entorno no nativo. Los ésteres de 9-cis-retinilo sintéticos adecuados son acetato de 9-cis-retinilo y succinato de 9-cis-retinilo. En ciertas realizaciones, el éster de 9-cis-retinilo es acetato de 9-cis-retinilo.

Un éster de 11-cis-retinilo sintético adecuado es el acetato de 11-cis-retinilo.

Los ésteres de 9-cis-retinilo pueden ser convertidos por el hígado en una forma metabólica de profármaco, en concreto, ésteres de 9-cis-retinilo y ácido graso, que se almacenan en el hígado en gotas de lípidos hepáticos. Los ésteres de 9-cis-retinilo y ácido graso y el retinol son movilizados desde el hígado y entran en la circulación donde viajan al ojo y al RPE. Allí, se convierten en 9-cis-retinal que finalmente se combina con opsinas de fotorreceptores para formar pigmentos visuales activos.

Un éster de 9-cis-retinilo preferido es el acetato de 9-cis-retinilo. También conocido como "9-cis-R-Ac", el acetato de 9-cis-retinilo es metabolizado por el hígado a ésteres de 9-cis-retinilo y ácido graso, tales como el palmitato de 9-cis-retinilo. Los ésteres de 9-cis-retinilo y ácido graso y el retinol después se convierten en 9-cis-retinal en el ojo y el RPE como sustitución de cromóforos deficientes tales como 11-cis-retinal.

El 9-cis-R-Ac se puede preparar convirtiendo inicialmente el acetato de todo-trans-retinilo (Sigma-Aldrich) en una mezcla de acetato de 9-cis-retinilo y acetato de todo-trans-retinilo en presencia de un catalizador de paladio (p. ej., sales de paladio, óxidos de paladio). La mezcla de acetato de 9-cis-retinilo y acetato de todo-trans-retinilo después se hidroliza para producir una mezcla de 9-cis-retinol y todo-trans-retinol. El 9-cis-retinol puro se puede aislar por recristalización selectiva y después esterificar a 9-cis-R-Ac puro. Se puede encontrar una descripción detallada de los procedimientos para preparar y purificar 9-cis-R-Ac, por ejemplo, en el documento GB 1452012.

Los ésteres de 9-cis-retinilo descritos en la presente memoria se pueden preparar a partir de 9-cis-retinol usando agentes de esterificación adecuados de una manera similar a la preparación de 9-cis-R-Ac, cuyos métodos son conocidos para un experto en la técnica.

Los ésteres de 9- y 11-cis-retinilo se pueden formar por métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, por esterificación catalizada por ácido de un retinol con un ácido carboxílico, por reacción de un haluro de acilo con un retinol, por transesterificación de un éster de retinilo con un ácido carboxílico, por reacción de un haluro primario con una sal de carboxilato de un ácido retinoico, por reacción catalizada por ácido de un anhídrido con un retinol, o similares. Los ésteres de 9 y 11-cis-retinilo se pueden formar por esterificación catalizada por ácido de un retinol con un ácido carboxílico, tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido oleico, ácido estearático, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido linoleico, ácido succínico, ácido fumárico o similares. Los ésteres de retinilo se pueden formar por reacción de un haluro de acilo con un retinol (véase, p. ej., Van Hooser et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97: 8623-28 (2000)). Los haluros de acilo adecuados incluyen, por ejemplo, cloruro de acetilo, cloruro de palmitoilo o similares.

Los trans-retinoides se pueden isomerizar a cis-retinoides por exposición a luz ultravioleta. Por ejemplo, el todo-trans-retinal, todo-trans-retinol, éster de todo-trans-retinilo o ácido todo-trans-retinoico se pueden isomerizar a 9-cis-retinal, 9-cis-retinol, éster de 9-cis-retinilo o ácido 9-cis-retinoico, respectivamente. Los trans-retinoides se pueden isomerizar a 9-cis-retinoides, por ejemplo, por exposición a una luz UV que tiene una longitud de onda de aproximadamente 365 nm, y sustancialmente exenta de longitudes de onda más cortas que producen la degradación de los cis-retinoides.

El derivado sintético de retinal de la descripción puede ser sustancialmente puro en cuanto que contiene menos de aproximadamente 5% o menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0,1%, de otros retinoides. Se pueden usar uno o más derivados sintéticos de retinal en los regímenes terapéuticos de la descripción.

Composiciones farmacéuticamente aceptables de la descripción

Los derivados sintéticos de retinal, que incluyen los ésteres de 9 y 11-cis-retinilo, de la descripción se pueden formular para administración oral usando vehículos farmacéuticamente aceptables, así como técnicas usadas habitualmente en la técnica. El derivado sintético de retinal se puede formular en una formulación adecuada para administración oral. La mayoría de los derivados sintéticos de retinal son sustancias oleosas y lipófilas y, por lo tanto, son fácilmente

miscibles con uno o más vehículos lipídicos.

Los derivados sintéticos de retinal, que incluyen los ésteres de 9- y 11-cis-retinilo, de la descripción (p. ej., los ésteres de 9-cis-retinilo) son sensibles a la luz y al oxígeno. Por lo tanto, es deseable mantener la estabilidad y maximizar la eficacia y la vida en anaquel de la formulación. Se puede seleccionar un vehículo lipídico adecuado en función de su capacidad para estabilizar los derivados sintéticos de retinal suspendidos o solubilizados en el mismo. Como se usa en la presente memoria, "lípidico" o "vehículo lipídico" se refiere a uno o una mezcla de ésteres de ácidos grasos. El vehículo lipídico puede comprender uno o más triglicéridos, que se forman cuando un único glicerol es esterificado por tres ácidos grasos. Los triglicéridos incluyen tanto aceites vegetales como grasas animales. El vehículo lipídico puede comprender más de 50% en p/p de ácidos grasos poliinsaturados, incluyendo los ácidos grasos poliinsaturados un ácido graso omega-6 y un ácido graso omega-3 en una relación (en peso) de menos de 15.

Los derivados sintéticos de retinal, por ejemplo los ésteres de 9- u 11-cis-retinilo, se pueden formular en una formulación oral que comprende un derivado de retinal, tal como un éster de 9- u 11-cis-retinilo, y un vehículo lipídico. El éster de 9- u 11-cis-retinilo puede ser acetato de 9-cis-retinilo, y el vehículo lipídico puede ser aceite de soja. La formulación puede comprender además un antioxidante. El antioxidante puede ser hidroxianisol butilado (BHA). La descripción de vehículos lipídicos adicionales y formulaciones adecuadas para su uso se puede encontrar, por ejemplo, en la solicitud de patente Internacional N° PCT/US2009/059126 en nombre de QLT Inc.

La presente descripción también proporciona kits que contienen un derivado sintético de retinal, preferiblemente un éster de 9 u 11-cis-retinilo o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit también incluye instrucciones para el uso del derivado sintético de retinal en los regímenes terapéuticos y métodos de la descripción. Preferiblemente, un envase comercial contendrá una o más dosis unitarias del derivado sintético de retinal, por ejemplo, una o más dosis unitarias de un éster de 9- u 11-cis-retinilo o la composición farmacéuticamente aceptable para usar en un régimen terapéutico o método de la descripción. Será evidente para los expertos en la técnica que el derivado sintético de retinal, por ejemplo un éster de 9 u 11-cis-retinilo o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos que son sensibles a la luz y/o al aire pueden requerir un envasado y/o formulación especial. Por ejemplo, se puede usar un envase para el kit que sea opaco a la luz y/o esté sellado frente al contacto con el aire ambiente, y/o formulado con excipientes adecuados.

#### Administración, frecuencia de administración y modos de administración

Los derivados sintéticos de retinal y las composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables que comprenden los derivados sintéticos de retinal usados en los regímenes terapéuticos de la descripción pueden estar en forma de una dosis oral. Una composición farmacéuticamente aceptable de la descripción que comprende un éster de 9- u 11-cis-retinilo y un vehículo lipídico se puede administrar por vía oral al sujeto en el régimen terapéutico de la descripción. Una composición farmacéuticamente aceptable de la descripción administrada por vía oral puede comprender un éster de 9-cis-retinilo y aceite de soja. Una composición farmacéuticamente aceptable administrada por vía oral puede comprender acetato de 9-cis-retinilo o succinato de 9-cis-retinilo y aceite de soja (calidad USP).

La administración oral del derivado sintético de retinal, por ejemplo, un éster de 9 u 11-cis-retinil, de la descripción tiene varias ventajas potenciales, que incluyen la exposición a la terapia de todos los fotorreceptores en ambos ojos del sujeto sometido al régimen terapéutico de la descripción, ausencia de intervención quirúrgica y cese de administración en cualquier momento. Los regímenes terapéuticos de la descripción se pueden usar en combinación con la terapia de transferencia génica mediada por vectores para el reemplazo de uno o más genes, por ejemplo, RPE65 o LRAT, asociados con el ciclo de la visión en un sujeto, por ejemplo en sujetos que ya han recibido terapia génica como método para tratar o mejorar los trastornos de la visión asociados con la deficiencia de retinoides endógenos en un sujeto.

Los regímenes terapéuticos de la presente descripción producen una mejora significativa de la función visual, a la vez que presentan un perfil de seguridad aceptable, y por lo tanto, los regímenes terapéuticos de la presente descripción pueden ser adecuados como un régimen terapéutico a largo plazo (crónico).

La duración del periodo de tiempo de descanso entre la primera dosis terapéutica y la segunda dosis terapéutica es inferior a un mes, y se puede seleccionar opcionalmente en función de la persistencia o el aumento en uno o más de los parámetros de la función visual del sujeto, como se define en la presente memoria durante el periodo de descanso de menos de un mes. Los efectos dependientes de la administración o la mejora en las funciones visuales del sujeto se pueden observar y evaluar de forma individual para permitir la personalización de los requisitos de administración del sujeto dentro del periodo de descanso de menos de un mes. Alternativamente, la administración de una segunda dosis terapéutica se puede basar en una disminución en uno o más de los parámetros de la función visual del sujeto en relación con evaluaciones de eficacia previas durante un primer periodo de administración y cualquier periodo de descanso. Por ejemplo, la eficacia de la administración al sujeto se puede evaluar, por ejemplo, aproximadamente 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días o 21 días después de la primera dosis terapéutica. En cualquier punto de la evaluación, se puede administrar una dosis terapéutica posterior en función de una regresión de uno o más de los parámetros de la

función visual del sujeto durante cualquier periodo de descanso.

Se puede establecer el perfil de seguridad clínicamente relevante en combinación con una pluralidad de periodos de administración terapéutica y periodos de descanso. Se pueden administrar hasta 6, hasta 5, hasta 4 o hasta 3 dosis terapéuticas en hasta 6 meses, hasta 5 meses, hasta 4 meses o hasta 3 meses. Se pueden administrar hasta 12, hasta 11, hasta 10, hasta 9, hasta 8, hasta 7, hasta 6, hasta 5, hasta 4 o hasta 3 dosis terapéuticas a un sujeto en hasta 12 meses, hasta 11 meses, hasta 10 meses, hasta 9 meses, hasta 8 meses, hasta 7 meses, hasta 6 meses, hasta 5 meses, hasta 4 meses o hasta 3 meses. Se pueden administrar hasta 3 dosis terapéuticas en aproximadamente 3 meses. Se pueden administrar hasta 6 dosis terapéuticas en aproximadamente 6 meses. En ciertos casos de lo anterior, no se administra más de una dosis terapéutica por mes.

- 10 Los regímenes y métodos terapéuticos expuestos para un sujeto con RP se pueden aplicar a un sujeto con LCA.

Después de la administración oral de la composición, sin querer estar limitados por ninguna teoría en particular, se cree que el fármaco se incorpora en gotas de lípidos en el hígado y en el RPE (llamados retinosomas) desde el que se moviliza. Imanishi Y. et al. *J Cell Biol* 166: 447-53 (2004). Es secretado por el hígado unido a la proteína de unión al retinol 4 (RBP4) y suministrada a tejidos periféricos, mientras que en el ojo se oxida a 9-cis-retinal que retroalimenta el ciclo retinoide (Figura 1). Moise A.R. et al. *Biochemistry* 46: 4449-58 (2007) Los retinoides, independientemente de su forma isomérica, también se almacenan en adipocitos y se movilizan según sea necesario en la circulación. O'Byrne S.M. et al. *J Biol Chem* 280: 35647-57 (2005). Por lo tanto, los efectos a largo plazo de este análogo cromóforo pueden derivar del hecho de que el fármaco activo se libera lentamente de los adipocitos en la periferia.

#### Evaluación del efecto terapéutico

- 20 La eficacia de los regímenes terapéuticos de la descripción para mejorar la función visual en un sujeto con RP o LCA o con otros trastornos de la visión asociados con una deficiencia de retinoides endógenos, se puede evaluar en función de varias mediciones de la función visual, que incluyen las que se describen a continuación.

Las mejoras en las funciones visuales del sujeto en uno o ambos ojos se pueden evaluar basándose en las mediciones del campo visual, agudeza visual y sensibilidad de la retina, así como electroretinogramas, respuesta pupilar dinámica, nistagmo, función visual cortical, visión de color, pruebas de movilidad visual, y los resultados descritos por el paciente de calidad de vida/capacidad para realizar tareas diarias de la vida. El grado de degeneración de la retina y los fotorreceptores se puede evaluar más por tomografía de coherencia óptica (OCT) y el análisis de autofluorescencia de fondo de ojo (FAF) al inicio y después del tratamiento. Las mejoras en las funciones visuales del sujeto en uno o ambos ojos durante un régimen terapéutico de la descripción se pueden demostrar comparando las funciones visuales de cada ojo del sujeto con una medición inicial de las funciones visuales de cada ojo del sujeto antes de la administración de un régimen terapéutico de la descripción o comparando las funciones visuales de cada ojo del sujeto con un sistema visual humano comparable que no recibe el régimen terapéutico.

#### 1. Campo visual

- 35 La pérdida progresiva del campo visual es una de las características destacadas de las deficiencias de retinoides endógenos, por ejemplo, RP y LCA, y se usa habitualmente como un medio para vigilar la evolución de la enfermedad. Por ejemplo, se ha informado que la mayoría de los sujetos con RP son legalmente ciegos debido a los campos visuales gravemente restringidos.

- 40 El campo visual es el alcance visual completo de un individuo, que incluye la visión central y periférica (lateral) de cada ojo. El campo visual humano normal se extiende hasta aproximadamente 60 grados en el sector nasal (hacia la nariz o hacia adentro) en cada ojo, hasta 100 grados en el sector temporal (lejos de la nariz o hacia afuera), y aproximadamente 60 grados por encima y 75 por debajo del meridiano horizontal.

- 45 El campo visual se puede analizar mediante técnicas y estándares reconocidos en la materia, tales como la perimetría cinética por la prueba del campo visual de Goldmann (GVF), perimetría controlada de fondo de ojo (Microperimetría - MP1) o perimetría estática por el analizador del campo visual de Humphrey (HFA). El GVF se mide en general en un perímetro de Goldmann calibrado con referencia. Los campos se miden moviendo un estímulo (isóptera u objetivo) desde regiones no visibles a visibles, generando así un mapa de ubicaciones del campo visual periférico. Debido a la distorsión planimétrica en el procedimiento de la prueba, los resultados de la tabla GVF se pueden digitalizar y convertir en área de superficie retiniana para capturar con mayor precisión los cambios en la VF periférica en sujetos con degeneración retiniana. Las mediciones de los valores iniciales se pueden usar para identificar una isóptera de VF que proporcionaba un log del área retiniana de VF lo más cercana al punto medio 1,5 log mm<sup>2</sup> del intervalo de 0,7 a 2,4 log mm<sup>2</sup>, para la evaluación de la VF a lo largo del tiempo. Los cambios en el log del área retiniana del tamaño de la isóptera seleccionada, se pueden evaluar usando un modelo de efectos mixtos que usa el log del área retiniana de cada ojo. La correlación y el alcance de la correlación entre los dos ojos del mismo sujeto se tuvieron en cuenta en el análisis. Las mejoras en el campo visual de más de 20% se aceptan como mejoras clínicamente significativas basadas en la evaluación de la variabilidad del test-retest (Bittner et al., *IOVS* 52: 8042-8046 (2011)). La VF también se puede

calcular como una medida del ángulo sólido en estereorradianes, como una medida de volumen, combinando los resultados de 2 o más isópteras, o como una aproximación de Hill de visión para 3 o más isópteras secuenciales encontrando el volumen de las isópteras apiladas (Christoforidis, *Clin. Ophthalmol.*, 5: 535-541 (2011)). Los cambios en el campo visual calculados por cualquier método se pueden determinar en comparación con las mediciones iniciales del sujeto.

Los sujetos que tienen las deficiencias de retinoides endógenos descritas en la presente memoria pueden tener diversos grados de deterioros que pueden abarcar desde un campo visual no detectable hasta significativamente contraído. Por ejemplo, se han definido patrones identificables y distintivos de pérdida de VF en sujetos con RP (Grover et al., *Ophthalmology* 105: 1069-1075 (1998)). El RP menos avanzado típico puede demostrar una VF > 20 grados detectable con el objetivo V4e. El RP atípico puede demostrar una VF grande > 20 grados con V4e y una sensibilidad central reducida. Estos sujetos con RP solo detectan el V4e en la mácula/fóvea. Los sujetos con RP típica con degeneración avanzada pueden demostrar una VF pequeña < 20 grados con V4e, o una VF pequeña < 20 con V4e y una sensibilidad central reducida, con detección del objetivo V4e solo en la mácula/fóvea.

El campo visual del sujeto puede mejorar en el periodo de administración en comparación con el valor inicial del campo visual del sujeto obtenido antes del periodo de administración. El campo visual del sujeto puede continuar mejorando durante el periodo de descanso en comparación con la mejora en el campo visual del sujeto durante el periodo de administración. La mejora en el campo visual del sujeto observada durante el periodo de administración inicial se puede mantener a un nivel por encima del campo visual inicial del sujeto durante el periodo de descanso. La mejora en el campo visual del sujeto puede mejorar durante el periodo de administración y/o de descanso, pero vuelve a aproximadamente el valor inicial al final del periodo de descanso.

Para sujetos con RP con mutación *de LRAT* o *RPE65*, incluyendo sin limitación, pacientes con arRP, el campo visual del sujeto se puede expandir en al menos 20 grados del área retiniana inicial.

El comienzo de un periodo de administración posterior puede comenzar con la evaluación de la mejora del campo visual del sujeto durante el periodo de administración inicial y durante el periodo de descanso. Por ejemplo, el periodo de administración posterior puede comenzar si el campo visual del sujeto vuelve a un nivel anterior al periodo de administración inicial o a un nivel predeterminado durante el periodo de descanso inicial. Un periodo de administración posterior puede comenzar con la evaluación de una mejora de <20% desde el valor inicial del campo visual del sujeto después del periodo de administración inicial.

## 2. Agudeza visual

La disminución de la agudeza visual (VA) se puede observar durante el curso de la RP u otros trastornos de la visión asociados con una deficiencia de retinoides endógenos, incluyendo el LCA. Se ha demostrado que los sujetos con RP de inicio temprano tienen una VA más estable que otros tipos de RP. La VA puede permanecer normal incluso en individuos con RP avanzada con una pequeña isla de VF central restante, aunque también se puede observar una disminución de la VA en algunos sujetos con RP.

La agudeza visual se refiere a la agudeza o claridad de la visión, especialmente la visión de la forma, que depende de la agudeza del foco retiniano dentro del ojo y la sensibilidad de la facultad interpretativa del cerebro. La agudeza visual es una medida de la resolución espacial del sistema de procesamiento visual y normalmente se prueba de modo que se optimicen y estandaricen las condiciones.

Las tablas LogMAR, en particular las tablas del Estudio de Tratamiento Temprano de Retinopatía Diabética (ETDRS) se han convertido en el patrón referencial para medir los efectos del tratamiento en la VA en ensayos clínicos. Los protocolos están bien establecidos de tal manera que los sujetos capaces de leer menos de 20 letras a 4 metros se prueban a 1 metro. Este método mide la visión en condiciones de alto contraste e iluminación estándar de la habitación. La tabla de baja luminosidad del Instituto Smith-Kettlewell (SKILL) se diseñó para evaluar la visión en condiciones de bajo contraste que simula poca luz, mediante una prueba realizada con luz interior estándar. La tabla SKILL tiene una tabla de agudeza cercana de alto contraste en un lado (letra negra sobre blanco) y una tabla de bajo contraste y baja luminosidad en el otro (letras grises sobre un fondo oscuro). La baja reflectancia del lado oscuro de la tarjeta simula las pruebas en un entorno oscuro.

El grado de mejora en la agudeza visual respecto al valor inicial puede depender de la agudeza visual inicial del sujeto. Para pacientes con agudeza visual muy baja (percepción de la luz o agitación de la mano, cero letras), la mejoría clínicamente significativa puede estar asociada con una mejoría de 1-5 letras en ETDRS. El sujeto puede tener una mejora de VA de  $\geq 5$  letras en ETDRS tras la administración de una primera dosis terapéutica. El sujeto puede tener una mejora de VA de  $\geq 5$  a  $< 10$  tras la administración de una primera dosis terapéutica. El sujeto puede tener una mejora de VA de  $\geq 10$  a  $< 15$  letras tras la administración de una primera dosis terapéutica. El sujeto puede tener mejoras de VA de  $\geq 15$  a  $< 20$  letras tras la administración de una primera dosis terapéutica. El sujeto puede tener mejoras de VA de  $\geq 20$  letras tras la administración de una primera dosis terapéutica. Por lo tanto, la agudeza visual del sujeto puede mejorar durante el periodo de administración inicial en comparación con el nivel de agudeza visual

del sujeto antes del tratamiento durante el periodo de administración inicial, es decir, el valor inicial de agudeza visual del sujeto. La agudeza visual del sujeto puede continuar mejorando durante el periodo de descanso en comparación con la mejora en el nivel de agudeza visual del sujeto observado al final del periodo de administración inicial. La mejora en la agudeza visual del sujeto se puede mantener por encima del nivel inicial del sujeto durante el periodo de descanso.

Un periodo de administración posterior puede comenzar tras la evaluación de una mejora de <5 letras desde el valor inicial, para los sujetos con una VA inicial > 0 letras, de la agudeza visual del sujeto después del periodo de administración inicial.

### 3. Sensibilidad retiniana

La sensibilidad retiniana de un sujeto se puede medir determinando el umbral de intensidad absoluta, es decir, la luminancia mínima de un punto de prueba requerida para producir una sensación visual. La sensibilidad retiniana está relacionada con la capacidad del ojo para ajustarse a varios niveles de oscuridad y luz y para detectar contraste.

La prueba de estímulo de campo completo (FST) se desarrolló para medir la sensibilidad adaptada a la oscuridad usando equipos comerciales en pacientes que no pueden fijar (Roman, A.J. et al., *Physiol. Meas.* 28 (8): N51-N56 (2007)). La prueba usa una presentación de estímulo de destello blanco de campo completo (Ganzfeld) disponible en una cúpula de ERG comercial (Diagnosys) y el software disponible permite medidas psicofísicas fiables y eficientes de umbral absoluto, expresadas en log luminancia (log cd/m<sup>2</sup>). La FST también se puede llevar a cabo usando estímulos de luz suministrados con un estimulador ColorDome Ganzfeld (Diagnosys LLC, Littleton, MA). En este método de prueba, se obtienen mediciones repetidas de sensibilidad a un estímulo de campo completo en el estado adaptado a la oscuridad con destellos blancos, rojos y azules.

La perimetría de umbral de dos colores se ha descrito previamente (Lorenz et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49 (12): 5235-5242 (2008)). Para evaluar la distribución espacial de la función mediada por bastones y conos, se realiza una perimetría de umbral de 2 colores en condiciones escotópicas y fotópicas. Se puede usar un analizador de campo Humphrey modificado o equivalente. Los umbrales escotópicos se miden después de la adaptación a la oscuridad. La pérdida de sensibilidad se puede calcular como la diferencia entre el valor medido en el sujeto y el percentil 10 de sujetos normales para cada lugar de prueba. Los umbrales fotópicos se miden con una iluminación de fondo de 10 cd/m<sup>2</sup>. La sensibilidad de los conos se puede calcular como la diferencia entre el valor medido para el estímulo de longitud de onda larga y el percentil 10 de sujetos normales para cada lugar de análisis.

La perimetría estática adaptada a la oscuridad mide la sensibilidad umbral adaptada a la oscuridad (incluida la adaptación a la oscuridad prolongada de hasta 6 horas o más) en sujetos, en un conjunto de lugares individuales en todo el área del campo visual, lo cual es particularmente útil en sujetos que no pueden fijar. La prueba utiliza la presentación de estímulo de campo completo disponible en el perímetro de Goldmann o el ColorDome comercial, que puede presentar destellos tan brillantes como 4,5 log troland-segundos.

Se ha demostrado previamente que la FST mide la sensibilidad de bastones y conos a estímulos blancos, azules y rojos en pacientes con LCA deficientes en RPE65 que tenían respuestas limitadas o nulas en el ERG (Jacobson, S.G. et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 50 (5): 2368-2375 (2009)). Los métodos de perimetría estática adaptados a la oscuridad se pueden usar para identificar con mayor precisión la visión residual en el campo visual de estos sujetos. La optimización de las evaluaciones de sensibilidad retiniana relevantes para sujetos con mutaciones del gen RPE65 se ha realizado previamente (Cideciyan, A.V. et al., *Proc Natl Acad Sci USA.* 105 (39): 15112-15117). Por lo tanto, la sensibilidad retiniana del sujeto puede mejorar durante el periodo de administración inicial en comparación con el valor inicial de sensibilidad retiniana del sujeto antes del tratamiento durante el periodo de administración inicial. La sensibilidad retiniana del sujeto puede continuar mejorando durante el periodo de descanso en comparación con la mejora en la sensibilidad retiniana del sujeto al final del periodo de administración inicial. La mejora en la sensibilidad retiniana del sujeto se puede mantener durante el periodo de descanso aproximadamente al nivel de sensibilidad retiniana del sujeto al final del periodo de administración inicial. La mejora en la sensibilidad retiniana del sujeto se puede mantener a un nivel por encima de la sensibilidad retiniana inicial del sujeto durante el periodo de descanso.

### 4. Electrorretinogramas (ERG)

La prueba de ERG es una prueba convencional bien aceptada y se usa de forma rutinaria para diagnosticar y controlar la evolución de la mayoría de las enfermedades hereditarias de la retina (IRD), que incluyen trastornos de la visión asociados con una deficiencia de retinoides endógenos. Los médicos especializados en IRD están de acuerdo en que mejoras significativas y repetibles en las respuestas del ERG son indicativas de una función visual mejorada. Por ejemplo, las respuestas del ERG son un indicador temprano de la pérdida de la función de bastones y conos en la RP y una disminución en la respuesta del ERG puede ser evidente en los primeros años de vida, incluso aunque los síntomas aparezcan mucho más tarde. Se ha descrito que los pacientes con RP tienen respuestas de bastones y conos menores o indetectables, típicamente con una mayor pérdida de respuestas del ERG de los bastones que los conos.



Los tres tipos principales de ERG tradicionales de campo completo o global que evalúan la respuesta general de la retina son escotópicos (ERG adaptado a la oscuridad, destello tenue, mediado por bastones), fotópicos (ERG adaptado a la luz, destello brillante, mediado por conos) y parpadeo (ERG adaptado a la luz, destello brillante, estímulos repetidos (*Flicker*) de 31-Hertz). También se puede evaluar el ERG adaptado a la oscuridad, destello brillante, mediado por bastones/conos. Una limitación del ERG de campo completo es que la grabación es un potencial en masa de toda la retina. A menos que el 20% o más de la retina esté afectada por un estado patológico, los registros de ERG normalmente son normales (p. ej., una persona legalmente ciega con degeneración macular, punto ciego agrandado u otros escotomas centrales puede tener ERG globales normales). La RP de inicio temprano generalmente se define como que demuestra una respuesta de ERG suprimida o notablemente reducida, típica de una degeneración de bastones-conos antes de los 6 años de edad.

La respuesta del ERG del sujeto puede mejorar durante el periodo de administración inicial en comparación con la respuesta del ERG del sujeto antes del tratamiento durante el periodo de administración inicial. La respuesta del ERG del sujeto puede continuar mejorando durante el periodo de descanso en comparación con la mejora en la respuesta del ERG del sujeto observada al final del periodo de administración inicial. La mejora en la respuesta del ERG del sujeto se puede mantener por encima del nivel inicial del sujeto durante el periodo de descanso.

#### 5. Respuesta pupilar dinámica (pupilometría)

Las respuestas pupilares (constricción de la pupila en respuesta a un estímulo de luz brillante) pueden ser anormales en sujetos que tienen un trastorno de la visión como se describe en la presente memoria. La pupilometría dinámica es un método no invasivo para registrar la respuesta pupilar y vigilar los posibles cambios en respuesta al tratamiento. Los reflejos pupilares mejoraron en sujetos con LCA con deficiencia de RPE65 después de recibir terapia génica (Maguire, A.M. et al., *New Engl J Med.* 358: 2240-2248 (2008)). La pupilometría cromática, en la que se han establecido estímulos de luz de color, intensidad, duración y tiempo entre estímulos variables (Park et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52 (9): 6624-6635 (2011)), con luz suministrada con un estimulador Colordome Ganzfeld (Diagnosys LLC, Littleton, MA) o equivalente. El examen de registros ponderados de bastones y los registros de las células ganglionares de la retina intrínsecas fotosensibles se llevan a cabo después de la adaptación a la oscuridad. Las señales de video de los registros se pueden pasar a una placa de procesamiento que registra el diámetro de la pupila en tiempo real en un archivo de texto. Los datos de constricción pupilar relativa sostenida y transitoria se analizan para determinar su importancia clínica.

La respuesta pupilar del sujeto puede mejorar durante el periodo de administración inicial en comparación con el nivel inicial de respuesta pupilar del sujeto antes del tratamiento durante el periodo de administración inicial. La respuesta pupilar del sujeto puede continuar mejorando durante el periodo de descanso en comparación con el nivel de respuesta pupilar del sujeto al final del periodo de administración inicial. La mejora en la respuesta pupilar del sujeto se puede mantener durante el periodo de descanso aproximadamente al nivel de respuesta pupilar del sujeto al final del periodo de administración inicial. La mejora en la respuesta pupilar del sujeto se puede mantener a un nivel por encima de la respuesta pupilar inicial del sujeto durante el periodo de descanso.

#### 6. Nistagmo

El nistagmo es una forma de movimiento ocular involuntario que con frecuencia se asocia con la deficiencia visual, que incluye la LCA. La amplitud y la frecuencia del nistagmo se miden de forma no invasiva y se pueden usar para vigilar los posibles cambios en respuesta al tratamiento, tal como grabando en video los movimientos oculares para el análisis clínico cualitativo de la oscilación y el estrabismo del sujeto. (Maguire, A.M. et al., *New Engl J Med.* 358: 2240-2248 (2008)).

El sujeto puede demostrar una disminución en la amplitud y/o frecuencia del nistagmo durante el periodo de administración inicial. El sujeto puede demostrar una disminución continua en la amplitud y/o frecuencia del nistagmo durante el periodo de descanso.

#### 7. Función visual cortical

La eficacia terapéutica de los regímenes terapéuticos de la descripción se puede seguir usando los efectos de la visión del sujeto en la función visual cortical medida por imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI). Las exploraciones funcionales consisten en un reto de sensibilidad de contraste, reto de estímulo de movimiento y retos cognitivos de nivel superior. Los datos normalmente se presentan como cambio en porcentaje en la señal de MRI desde el valor inicial. Se presentarán mapas de significación estadística en la superficie cortical reconstruida de cada individuo. Las exploraciones previas y posteriores al tratamiento se compararán directamente en términos de la extensión y magnitud de la activación. La mejora en la función visual cortical se puede definir en función de la activación de la corteza cerebral visual y/o parietal.

Por lo tanto, la función de la visión cortical del sujeto puede mejorar durante el periodo de administración inicial en comparación con el nivel inicial de la función de la visión cortical del sujeto antes del tratamiento durante el periodo de

administración inicial. La función de la visión cortical del sujeto puede continuar mejorando durante el periodo de descanso en comparación con el nivel de la función de la visión cortical del sujeto al final del periodo de administración inicial. La mejora en la función de la visión cortical del sujeto se puede mantener durante el periodo de descanso aproximadamente al nivel de la función la de visión cortical del sujeto al final del periodo de administración inicial. La mejora en la función visual cortical del sujeto se puede definir por la activación de la corteza cerebral visual después del tratamiento. La mejora en la función visual cortical del sujeto se define por la activación de la corteza parietal después del tratamiento.

#### 8. Visión del color

Una prueba de visión del color verifica la capacidad de un sujeto para distinguir entre diferentes colores. Las placas Ishihara se usan para detectar, clasificar y estimar el grado de defecto en la visión del color. La prueba de visión del color también se usa para evaluar la función del nervio óptico y la enfermedad hereditaria de la retina.

La visión del color se puede evaluar por métodos conocidos en la técnica, que incluyen la prueba de color Ishihara, Hardy-Rand-Rittler o la prueba de Farnsworth-Munsell 100 Hue. La prueba consiste en una serie de placas de colores, cada una de las cuales contiene un círculo de puntos que aparecen al azar en color y tamaño. Dentro del patrón hay puntos que forman un número visible para aquellos con visión del color normal.

Por lo tanto, la visión del color del sujeto puede mejorar durante el periodo de administración inicial en comparación con el nivel de referencia de visión del color del sujeto antes del tratamiento durante el periodo de administración inicial. La visión del color del sujeto puede continuar mejorando durante el periodo de descanso en comparación con el nivel de visión del color del sujeto al final del periodo de administración inicial. La mejora en la visión del color del sujeto se puede mantener durante el periodo de descanso aproximadamente al nivel de visión del color del sujeto al final del periodo de administración inicial.

#### 9. Adaptación a la oscuridad

La adaptación a la oscuridad se define como la recuperación de la sensibilidad a la luz por la retina en la oscuridad después de la exposición a una luz brillante. El deterioro de las velocidades de adaptación a la oscuridad se asocia con una variedad de estados patológicos de la visión, y a menudo es un síntoma temprano para los sujetos con RP. Los parámetros de adaptación a la oscuridad incluyen la constante de tiempo de la recuperación de la sensibilidad mediada por conos, la constante de tiempo de la recuperación de la sensibilidad mediada por bastones, la meseta de conos, la meseta de bastones, la interrupción de conos-bastones, la interceptación de bastones, la pendiente y/o constante de tiempo del segundo componente de la recuperación mediada por bastones, la pendiente y/o constante de tiempo del tercer componente de la recuperación mediada por bastones, el tiempo de transición entre el segundo y el tercer componente mediados por bastones, y la duración desde el blanqueo hasta la medición de umbral final.

Los métodos para medir la adaptación a la oscuridad son conocidos en la técnica, incluyendo los métodos definidos en los documentos US 7.494.222 y US 7.798.646.

Las mejoras en la velocidad de adaptación a la oscuridad se pueden determinar basándose en una comparación de la velocidad de adaptación a la oscuridad de un sujeto después del tratamiento en comparación con la velocidad inicial del sujeto. Los efectos del tratamiento en la adaptación a la oscuridad también se pueden vigilar usando resultados subjetivos comunicados por el paciente, que documentan mejoras en las actividades de la vida diaria relacionadas con la velocidad de la visión de un sujeto para adaptarse a la oscuridad cuando se realiza la transición de entornos con luz a oscuros.

La velocidad de adaptación a la oscuridad del sujeto puede mejorar durante el periodo de administración inicial en comparación con la velocidad de adaptación a la oscuridad del sujeto inicialmente. La velocidad de adaptación a la oscuridad del sujeto puede continuar mejorando durante el periodo de descanso en comparación con la velocidad de adaptación a la oscuridad del sujeto al final del periodo de administración inicial. La mejora en la velocidad de adaptación a la oscuridad del sujeto se puede mantener durante el periodo de descanso aproximadamente a la velocidad de adaptación a la oscuridad del sujeto al final del periodo de administración inicial. La mejora en la velocidad de adaptación a la oscuridad del sujeto se puede mantener a un nivel por encima de la velocidad de adaptación a la oscuridad del sujeto durante el periodo de descanso.

#### 10. Movilidad visual

La movilidad visual se puede usar como una medida de la función retiniana mejorada. Las mejoras en la movilidad visual se pueden determinar por métodos conocidos en la técnica, que incluyen recorridos de obstáculos y laberintos estandarizados, incluidos los descritos en Bainbridge et al. *N Engl J Med.* 358: 2231-9 (2008) y Maguire, A.M. et al., *New Engl J Med.* 358: 2240-2248 (2008). Los sujetos se pueden evaluar en función del tiempo para navegar el recorrido, o en función del número de veces que un sujeto se topa con obstáculos o se sale del recorrido en comparación con el número total de obstáculos presentes.

La movilidad visual también se puede vigilar en función de resultados subjetivos comunicados por el paciente. Los informes subjetivos de mejora en la movilidad se pueden usar para vigilar los efectos del tratamiento mediante la comparación de la movilidad comunicada por un sujeto después del tratamiento y durante el periodo de descanso, en comparación con la movilidad comunicada por el sujeto al inicio del estudio.

## 5 11. Cuestionarios de función visual

Los cuestionarios se pueden administrar a los sujetos en ciertas visitas del estudio para evaluar la función visual y sus efectos en las actividades de la vida diaria. Existen una serie de cuestionarios de función visual (VFQ) conocidos que se pueden usar para evaluar la mejora en la función visual de un sujeto. Uno de estos cuestionarios es el Cuestionario de función visual para niños (CVFQ) (véase, p. ej., Birch, E.E. et al., *J. AAPOS*. 11: 473-9 (2007)). Este es un instrumento de calidad de vida específico para la visión diseñado para usar con padres de bebés y niños pequeños.

El Cuestionario de baja luminancia (LLQ) es un cuestionario que se ha desarrollado específicamente para evaluar el rendimiento visual de los adultos en condiciones de poca luz, tal como en la noche o en habitaciones oscuras (véase, p. ej., Owsley, C. et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 528-535 (2006)). Este cuestionario fue validado en una población de sujetos mayores con RP similar a la población elegible para el estudio clínico que se describe a continuación y se correlaciona con parámetros de adaptación a la oscuridad mediados por bastones.

También se pueden usar el cuestionario de impacto de la deficiencia visual (IVI) y el cuestionario de impacto de la deficiencia visual para niños (IVI\_C). Estos cuestionarios fueron desarrollados y validados para medir el impacto de la deficiencia visual en la restricción de la participación en actividades diarias en personas con baja visión.

El uso de los VFQ ayuda a identificar mejoras subjetivas en la función visual, en particular con respecto a las actividades de la vida diaria después de la administración de un compuesto de la descripción por los regímenes terapéuticos descritos en la presente memoria mediante la comparación de los resultados del cuestionario del sujeto después del tratamiento y durante el periodo de descanso en comparación con los resultados del cuestionario del sujeto al inicio del estudio.

## 12. Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral

Se pueden usar las máquinas de tomografía de coherencia óptica (OCT)/autofluorescencia (FAF), como Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Alemania), para realizar barridos de tomografías oculares. Los análisis de los barridos pueden proporcionar información sobre la salud general de la retina, incluyendo la visualización de la capa fotorreceptora, los segmentos externos y la medición del espesor de la retina y para evaluar la presencia o ausencia de autofluorescencia. La mejora en la salud de la retina se puede evaluar comparando los barridos de OCT y FAF iniciales de un sujeto con los barridos de OCT y FAF de un sujeto después del periodo de administración inicial. Los barridos de OCT y FAF de referencia del sujeto pueden estar correlacionados con la función visual del sujeto antes y después del periodo de administración inicial.

Los siguientes ejemplos se proporcionan simplemente como ilustrativos de varios aspectos de la descripción.

### Ejemplos

#### 35 Ejemplo 1: Estudio de seguridad

Se llevó a cabo un estudio abierto, con aumento escalado de la dosis repetida de una composición farmacéuticamente aceptable de la descripción suministrada por vía oral, en veinte (20) voluntarios humanos sanos, para determinar la seguridad y la tolerabilidad de dosis orales diarias repetidas de una composición que comprende acetato de 9-cis-retinilo (acetato de (2E,4E,6Z,8E)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)nona-2,4,6,8-tetraen-1-ilo) e hidroxianisol butilado (BHA) disuelto en aceite de soja (USP). La concentración de acetato de 9-cis-retinilo en la composición se ajustó de manera que el volumen para ser administrado fuera conveniente. Para el intervalo de administración del estudio, se prepararon composiciones de 1,25 mg/ml, 5,0 mg/ml y 20 mg/ml de acetato de 9-cis-retinilo, que contenían BHA al 0,10% en p/p en aceite de soja (USP). Seis cohortes de dosis de sujetos sanos recibieron dosis diarias con aumento escalado de la composición por vía oral desde 1,25 mg/m<sup>2</sup> hasta 40 mg/m<sup>2</sup>, es decir, 1,25, 2,5, 5, 10, 20 y 40 mg/m<sup>2</sup>.

Dieciocho sujetos recibieron los 7 días de tratamiento con la composición del estudio, y 2 sujetos habían omitido dosis. La edad media promedio de los sujetos era de 37 años (intervalo (23-59)).

Se encontró que las composiciones hasta 40 mg/m<sup>2</sup> eran bien toleradas y no había acontecimientos adversos graves después de 7 días de terapia vigilada en un centro de pruebas de Fase I. Los efectos secundarios descritos con más frecuencia fueron dolor de cabeza (6 sujetos, 12 acontecimientos), enrojecimiento facial (2 sujetos, 7 acontecimientos) y una sensación de ardor facial (2 sujetos, 6 acontecimientos), que se describieron principalmente en el grupo de dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> y colectivamente representaban 25 de los 43 (58%) acontecimientos adversos (AA) descritos. En total, 41 de 43 AA fueron de intensidad leve.

En algunos sujetos, hubo una elevación moderada, reversible de los triglicéridos en todas las dosis y una disminución moderada reversible de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en las dosis de 10 - 40 mg/m<sup>2</sup>.

## Ejemplo 2: Estudio en pacientes con RP

### Protocolo del estudio

- 5 Se diseñó un estudio para determinar la eficacia de la composición del ejemplo 1 administrada por vía oral a sujetos humanos con RP, que tienen RP causada por mutaciones en LRAT o RPE65 (también conocida como RP de inicio temprano). Diecisiete sujetos con RP recibieron una dosis diaria de la composición por vía oral (40 mg/m<sup>2</sup>) durante 7 días. Se evaluaron por separado ambos ojos de todos los sujetos con RP. Las evaluaciones de la función visual definidas por el protocolo incluían: pruebas de mejor agudeza visual corregida usando el Estudio de tratamiento temprano de retinopatía diabética (ETDRS), prueba de campo visual, electroretinograma de campo completo (ERG);
- 10 sensibilidad retiniana (FST), pupilometría dinámica, prueba de nistagmo, OCT y FAF, y cuestionario al sujeto.

- Se realizaron pruebas de función visual iniciales, dentro de los 21 días del día 0 del estudio, que incluían OCT de dominio espectral en condiciones de poca luz para determinar si había fotorreceptores viables en la retina. El día 0, cada sujeto con RP recibió la primera dosis de la composición. El tratamiento se administró en 7 días consecutivos
- 15 (día 0 a 6, inclusive). Los sujetos con RP tenían visitas de seguimiento los días 7/8, 14/15, 30, 60 y después bimestralmente hasta que se cumplieran los criterios de retratamiento. Todas las pruebas de función visual y las evaluaciones de seguridad se realizaron el día 7/8 (24/48 horas después de recibir la última dosis), así como en todas las visitas posteriores.

### Evaluación de eficacia inicial y preliminar para dos pacientes con PR

- 20 La eficacia de la composición del ejemplo 1 se probó inicialmente en dos sujetos humanos que tenían RP. Los dos sujetos recibieron una dosis diaria inicial de la composición (40 mg/m<sup>2</sup>) durante 7 días. Los sujetos se trataron de forma ambulatoria, pero recibían el tratamiento de estudio en la clínica de investigación bajo supervisión médica durante todos los días del tratamiento. Durante el estudio, se pidió a los sujetos que limitaran la actividad física vigorosa (para evitar la variabilidad de laboratorio) y evitar la ingesta excesiva de vitamina A con el fin de reducir la influencia de dichos factores en la evaluación de las variables de seguridad en este estudio.
- 25

- Se evaluaron por separado ambos ojos de cada sujeto. Las evaluaciones de la función visual definidas por el protocolo incluían: la prueba de mejor agudeza visual corregida usando la prueba del Estudio de tratamiento temprano de retinopatía diabética (ETDRS) seguida de tablas de bajo/alto contraste del Instituto Smith-Kettlewell de Baja Luminancia (SKILL); prueba de campo visual usando perimetría de Goldmann; electroretinograma de campo completo
- 30 (ERG); y prueba de umbral de estímulo de campo completo (FST). Las pruebas iniciales de ERG, ETDRS y SKILL se repitieron dos veces. Durante y después del tratamiento, se realizaron pruebas de función visual los días 1, 7, 9/10 y 14/15.

No hubo requisito de que los sujetos usaran parche en uno o ambos ojos

- 35 El sujeto ID 010110 era un hombre de 27 años con mutaciones homocigóticas RP en el gen LRAT en c.525T>A; p.Ser175Arg. Su agudeza visual por ETDRS al inicio del estudio era de 71 letras OD y 60 letras OS (aproximadamente 20/40 y 20/62,5 equivalente de Snellen) sin ayuda.

- El sujeto se trató con 40 mg/m<sup>2</sup> de composición A durante 7 días. Se observaron pequeñas mejoras en la agudeza visual por ETDRS, con la mejora más alta desde el inicio de 11,5 letras (OD) el día 9, y 14,5 letras para OS el mes 1,5. Se detectaron grandes mejoras en GVF para OD, y respaldado por comunicaciones subjetivas de mejoras en la
- 40 visión periférica. La prueba objetiva de la función visual cortical antes y después del tratamiento con fármaco se probó usando fMRI, con notables mejoras observadas. No se observaron cambios en conos o bastones en el ERG.

- El sujeto comunicó mejoras significativas en las actividades de la vida diaria. Se observó sensibilidad a la luz del día y las luces fluorescentes. Los tiempos de adaptación a la oscuridad también mejoraron. Se hizo el seguimiento del paciente durante 1,5 meses más allá del final del periodo de tratamiento, con mejoras persistentes desde el valor
- 45 inicial.

- El sujeto ID 010111 era un hombre de 41 años con mutaciones homocigotas en el gen LRAT en c.181T>A3; P.TYR61ASP. Su agudeza visual por ETDRS al inicio era de 0 letras para OD y 1,5 letras para OS. El sujeto se trató con 40 mg/m<sup>2</sup> de composición A durante 7 días. Se observaron cambios en la agudeza visual por ETDRS en un ojo, con la mejoría más alta desde el valor inicial de 24,5 letras (OD) y cambio 0 (OS) el día 14.

- 50 Evaluaciones intermedias de seguridad y eficacia de 30 días para 17 pacientes con RP

Se evaluó un total de 17 sujetos con RP con edades en el intervalo de 6 a 55 años, con una media de 29 años con mutaciones RPE65 (12 sujetos con RP) o LRAT (5 sujetos con RP) con valores de VA y GVF iniciales descritos en la

tabla 1. Se evaluaron de forma independiente ambos ojos en cada sujeto con RP. La agudeza visual (VA; ETDRS BCVA) varió de 0-62 letras para el ojo izquierdo (OS) con una media de 29,5 letras (~20/250) y varió de 0-71 letras para el ojo derecho (OD) con una media de 32,1 letras (~20/200). El campo visual (GVF) varió de 0,28-2,46 para el ojo izquierdo con un log del área retiniana medio de 1,7 y varió de 0,48-2,53 para el ojo derecho con un log del área retiniana logarítmica medio de 1,8.

Tabla 1

Sujeto	Edad	Sexo	Raza	Gen	VA		GVF área retiniana logarítmica	
					OD	OS	OD	OS
010110	28	M	Asiática	LRAT	70,5	59,5	1,62	1,41
010111	41	M	Blanca	LRAT	0	1,5	2,47	2,48
010117	6	M	Asiática	LRAT	37	39,5	2,42	2,40
010118	11	M	Asiática	RPE65	40,5	19	1,04	0,28
010201	30	M	Blanca	RPE65	64	51	2,16	1,93
010202	20	F	Blanca	LRAT	60,5	40	1,53	1,40
010301	37	M	Asiática	RPE65	13,5	22	1,91	1,74
010302	55	F	Blanca	LRAT	53	27,5	2,16	2,08
010303	29	M	Asiática	RPE65	63,5	59	2,31	2,31
010304	36	F	Asiática	RPE65	11,5	11,5	1,56	1,74
010401	28	F	Blanca	RPE65	0	0	0,48	0,42
010402	30	F	Blanca	RPE65	39	10,5	1,09	1,77
010403	21	F	Blanca	RPE65	23	50	1,39	1,42
010501	40	M	Blanca	RPE65	11	3	2,11	1,88
010502	24	F	Blanca	RPE65	33	29,5	2,76	1,55
010601	21	M	Blanca	RPE65	8	16,5	2,00	2,24
010701	23	M	Hispanica	RPE65	17	61,5	1,83	1,73

Al inicio del estudio, un total de 13 de los 17 sujetos con RP comunicaron ceguera nocturna, mencionando la mayoría de los sujetos con RP la ceguera nocturna como el primer síntoma de la RP: 5 sujetos con RP en el primer año de vida, 3 sujetos con RP en los 2-4 años edad, 1 sujeto con RP a los 17 años. La pérdida del campo visual se comunicó en 11 de los 17 sujetos con RP, mientras que 12 de los 17 sujetos con RP comunicaron deterioro de la agudeza visual.

El análisis del GVF se llevó a cabo en dos conjuntos de datos. Por intención de tratar (ITT) que incluye a los 17 sujetos con RP, y el conjunto evaluable (por protocolo) que incluía sujetos con RP que cumplían con los criterios de inclusión/exclusión principales. Para cada sujeto con RP, se usaron las dos mediciones iniciales para identificar un objetivo de VF que proporcionaba un log del área retiniana del VF más cercano al punto medio 1,5 log mm<sup>2</sup> del intervalo de 0,7 a 2,4 log mm<sup>2</sup>, para permitir la evaluación de los cambios en el VF a lo largo del tiempo. Los cambios en el log del área de retiniana del tamaño del objetivo seleccionado se evaluaron usando un modelo de efectos mixtos que usa el log del área retiniana de cada ojo. La correlación y la extensión de la correlación entre los dos ojos del mismo sujeto con RP se tuvieron en cuenta en el análisis. Los que respondían al GVF se definieron como ojos con al menos 20% de mejora en el VF en comparación con su medición inicial.

Se observaron tres patrones distintos de campo visual en los 17 sujetos con RP en este estudio. 1. RP típico, menos avanzado (9 sujetos con RP) demostraban VF > 20 grados detectables con el objetivo V4e. Este patrón era similar a los valores iniciales de VF para sujetos con LCA. La edad media fue de 20,9 años (intervalo 6-30 años). 2. RP atípico (3 sujetos con RP, mismas mutaciones RPE65 - c, 179;pLeu60Pro homo): VF grande > 20 grados con V4e y sensibilidad central reducida. Estos sujetos con RP solo pudieron detectar el V4e en la mácula/fóvea. La edad media era de 34,5 años (intervalo 29-37 años). 3. RP típica/Degeneración avanzada: VF pequeño <20 grados con V4e, o Vf pequeño <20 con V4e y sensibilidad central reducida, detectando solo el objetivo V4e en mácula/fóvea. La edad media era de 39,2 años (intervalo 28-55 años).

La figura 2 resume la proporción de sujetos que responden al tratamiento en GVF tanto en los conjuntos por ITT como por protocolo. Dependiendo de la isóptera seleccionada para el análisis, la proporción de sujetos que responden en el grupo ITT era 44,1-50% el día 7, 38,2-44,1% el día 14 y 35,5-41,9% el día 30. La proporción de sujetos que responden en el análisis evaluable (por protocolo), que también dependía de la isóptera seleccionada para el análisis, era 51,7-60,7% el día 7, 44,8-53,6% el día 14 y 34,6-40% el día 30. Cuando estos conjuntos se separaron más en función de la gravedad del VF al inicio del estudio, se encontró un mayor porcentaje de sujetos que responden en el subgrupo menos grave, tanto en el conjunto por ITT como por protocolo (Figura 3, todos los sujetos incluidos y Figura 4, 3 sujetos excluidos). Después de 7 días de administración, las áreas promedio de GVF desde el valor inicial mostraron mejoras estadísticamente significativas de 34% el día 7 ( $p = 0,005$ ), 29% el día 14 ( $p = 0,02$ ) y tendían a una mejora

estadísticamente significativa de 23% el día 30 ( $p = 0,07$ ) en los sujetos con RP evaluables (por protocolo) ( $n = 14$ ). En el conjunto por ITT ( $n = 17$ ), el área promedio de GVF desde el valor inicial mejoró en 22% el día 7 ( $p = 0,03$ , estadísticamente significativo), 16% el día 14 ( $p = 0,13$ ) y 18% el día 30 ( $p = 0,096$ ) (Figura 5). La figura 6 muestra el porcentaje de sujetos que responden al tratamiento en GVF en el conjunto por ITT en el que un sujeto que responde se define como pacientes/ojos para quienes el área retiniana, con respecto al valor inicial medio, aumentaba en al menos 20% en 2 visitas de seguimiento consecutivas hasta el mes 1.

Nueve de 17 sujetos con RP (53%) mostraron una mejora en BCVA frente al valor inicial en al menos un ojo de más de o igual a 5 letras en ETDRS. La respuesta de la VA se separó más por datos demográficos para evaluar las subpoblaciones que pueden ser más sensibles al tratamiento, como se muestra en la tabla 2. El día 7, 27% de los ojos tenían una mejora de la VA de  $\geq 5$  letras en ETDRS, con 15% de los ojos que mejoraron en  $\geq 5$  a  $< 10$  y 12% de los ojos que mejoraron en  $\geq 10$  a  $< 15$  letras. El día 14, el 37% de los ojos tenían una mejora de VA de  $\geq 5$  letras en ETDRS, con 28% de los ojos que mejoraban en  $\geq 5$  a  $< 10$  y 6% de los ojos que mejoraban en  $\geq 10$  a  $< 15$  letras, y 3% de los ojos que mejoraban en  $\geq 20$  letras. El día 30, 34% de los ojos tenían una mejora de la VA de  $\geq 5$  letras ETDRS, con 19% de los ojos que mejoraban en  $\geq 5$  a  $< 10$  y 15% de los ojos que mejoraban en  $\geq 10$  a  $< 15$  letras. Cuando se evaluó en función de la mutación de genes, para los 5 sujetos con RP con mutaciones de LRAT, 40% de los ojos mejoraron en  $\geq 5$  el día 7, 60% el día 14 y 50% el día 30. Para los 12 sujetos con RP con mutaciones de RPE65, 21% de los ojos mejoraron en  $\geq 5$  el día 7, 23% el día 14 y 30% el día 30. La figura 7 muestra el cambio medio de VA desde el valor inicial, mejora de la puntuación de las letras en ETDRS. El día 7, día 14 y mes 1, se encontró que la mejora media de la VA para todos los sujetos (grupo por ITT) era de  $3 \pm 1$  letras,  $3,9 \pm 0,9$  letras y  $3,2 \pm 1,2$  letras respectivamente. El subconjunto evaluable, definido como excluyendo un ojo de un sujeto y ambos ojos de otro sujeto, teniendo todos valor inicial de VA de cero letras, tenía una mejora de la VA media de  $3,5 \pm 1,2$  letras,  $4,8 \pm 1,5$  letras y  $3,3 \pm 1,3$  letras respectivamente.

Tabla 2: Respuesta de VA\* por valor inicial

Respuesta por edad	Nº de ojos	%
<20 años	2/4	50%
$\geq 20$ años	9/30	30%
Respuesta por género		
Hombre	9/20	45%
Mujer	2/14	14%
Respuesta por raza		
Blanca	5/20	25%
Asiática	5/12	42%
Otras	1/2	50%
Respuesta por deficiencia de genes		
LRAT	6/10	60%
RPE65	5/24	21%

\*Cambio de VA desde el valor inicial  $\geq 5$  letras para 2 visitas consecutivas entre el día 7 y el mes 1.

La Figura 8A muestra la proporción que responde en la VA en el conjunto por ITT cuando el que responde se define como una mejora de más de o igual a 5 letras desde el valor inicial con la excepción de que si el valor inicial es cero, un sujeto que responde se define como cualquier cosa por encima del valor inicial. La Figura 8B muestra la proporción de los que responden en la VA cuando el subconjunto evaluable excluye los ojos con un valor inicial de cero (es decir, de modo que un ojo de un sujeto y ambos ojos de otro sujeto se excluyen por tener un valor inicial de VA=0). La figura 9 muestra el porcentaje de los que responden en la VA en el conjunto por ITT cuando el que responde se define como una mejora de más de o igual a 5 letras desde el valor inicial con la excepción de que si el valor inicial es cero, un sujeto que responde se define como cualquier cosa por encima del valor inicial, durante dos visitas consecutivas hasta un mes.

Las funciones visuales iniciales mostraron un amplio intervalo de BCVA iniciales gravemente reducidas (0-65 letras) y VF (6-75 grados) consistente con degeneración retiniana grave. En pequeños subconjuntos de sujetos con RP, se midieron los efectos del tratamiento en varios parámetros de sensibilidad a la luz con poca luz (visión nocturna), reflejos pupilares y respuestas de la corteza visual a posibles cambios en los estímulos visuales (imágenes de resonancia magnética funcional, fMRI).

Un subestudio de fMRI ( $n = 2$ ) del presente estudio mostró la activación de varias áreas previamente tranquilas de la corteza cerebral visual y parietal después del tratamiento, p. ej., medido el día 11.

Varios sujetos con RP en todo el estudio describieron ellos mismos una ganancia en la visión nocturna.

Se realizaron evaluaciones de seguridad en todos los sujetos con RP para proporcionar mediciones de valores iniciales (pretratamiento) y posteriores a la dosis. Los signos vitales se evaluaron en la visita de selección, el día -1, antes de

la dosis y 4 horas después de la dosis en los días de tratamiento. Se realizaron registros de ECG por triplicado y pruebas de laboratorio clínico en la visita de selección, el día -1 y los días 3 y 7. También se realizaron evaluaciones de seguridad el día 14/15 y cada visita posterior si el sujeto con RP tenía resultados anormales clínicamente significativos continuos en la visita anterior. Las pruebas de laboratorio clínico realizadas incluyeron hematología, química sérica (que incluía colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL) y análisis de orina. El análisis del perfil de seguridad indicaba que el tratamiento del estudio era bien tolerado, con resultados de seguridad consistentes con los resultados en voluntarios adultos sanos (véase el ejemplo 1). Se observaron efectos sobre el metabolismo de los lípidos, un efecto de clase reconocido para los retinoides. Los resultados de laboratorio clínicamente significativos volvieron en gran medida al valor inicial durante el periodo de descanso. Otros acontecimientos adversos incluyeron dolor de cabeza leve a moderado que se resolvió al final del periodo de tratamiento de 7 días para la mayoría de los sujetos, náuseas que se resolvieron en un día y fotofobia.

Los resultados preliminares en sujetos con RP, con RP de inicio temprano debido a mutaciones en *LRAT* y *RPE65* muestran una mejora rápida y significativa en ciertos parámetros de la función visual después de un curso de tratamiento de 7 días con un perfil de seguridad aceptable.

### Ejemplo 3: Estudio de seguridad y eficacia para sujetos con LCA

El estudio del ejemplo 2 también se diseñó para determinar la eficacia de la composición del ejemplo 1 administrada por vía oral a sujetos humanos con LCA (causada por mutaciones de *LRAT* o *RPE65*). Los sujetos recibieron una dosis de carga de la composición una vez al día por vía oral (40 mg/m<sup>2</sup>) durante 7 días. Los sujetos se trataron de forma ambulatoria, pero recibieron el tratamiento del estudio en la clínica de investigación bajo supervisión médica durante todos los días de tratamiento. Se evaluaron por separado ambos ojos de cada sujeto. Las evaluaciones de la función visual definidas por el protocolo incluían: la prueba de mejor agudeza visual corregida usando la prueba del Estudio de tratamiento temprano de retinopatía diabética (ETDRS) seguida de tablas de bajo/alto contraste del Instituto Smith-Kettlewell de Baja Luminancia (SKILL); prueba de campo visual usando perimetría de Goldmann; electroretinograma de campo completo (ERG); y prueba de umbral de estímulo de campo completo (FST). Los ERG, pruebas ETDRS y SKILL iniciales se repitieron dos veces. Durante y después del tratamiento, se llevaron a cabo pruebas de función visual los días 1, 7, 9/10 y 14/15.

Resumen de los datos preliminares de eficacia en 9 pacientes con LCA, así como en dos pacientes con RP del ejemplo 2

Se estudiaron un total de 11 sujetos, que comprendían dos tipos de mutaciones (*LRAT* y *RPE65*), dos tipos de enfermedades (LCA y RP), diferentes intervalos de edad (6 sujetos de 6-15 años y 5 sujetos de 21-41 años) y un amplio intervalo de función visual inicial, como se muestra en la tabla 3. Se establecieron cuatro intervalos distintos de VA inicial: movimiento de la mano y percepción de la luz, VA en el intervalo de 0-20 letras, VA en el intervalo de 20-50 letras y VA en el intervalo de 50-70 letras. Se observaron las mayores respuestas en la mejora de la VA en pacientes con un nivel moderado de función retiniana (VA en el intervalo de 20-40 letras), todos los cuales se trataron con 40 mg/m<sup>2</sup> de la composición (figura 10). Las mejores respuestas, 3 líneas de mejora, se observaron en los pacientes más jóvenes (10-13 años). Las mejoras relativas en la agudeza visual frente al valor inicial para los 11 sujetos se siguieron durante hasta 14 meses después de la administración, lo que demuestra la persistencia de mejoras clínicamente significativas (figura 11).

Tabla 3

Sujeto	Tipo	Edad	Sexo	Raza	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Valor inicial VA (letras)	Mejor cambio desde valor inicial	Visita
1 LCA	<i>LRAT</i>	10	M	Blanca	40	OD 36 OS 26	OD 51 (+15) OS 51 (+25)	Día 8 Mes 4
	HOMOCIGOTO C.217_218DELAT, P.MET73ASPF SX47							
2 LCA	<i>LRAT</i>	12	V	Blanca	40	OD 9 OS 7	OD 18 (+9) OS 25 (+18)	Mes 6,5 Día 9
	HOMOCIGOTO C.217_218DELAT, P.MET73ASPF SX47							
3 LCA	<i>LRAT</i>	38	M	Blanca	40	OD 0 OS 0	OD 5 (+5) OD 3 (+3)	Mes 6 Mes 2,5
	HOMOCIGOTO C.217_218DELAT, P.MET73ASPF SX47							
4 LCA	<i>RPE65</i>	31	V	India	40	OD 0 OS 15	OD 1 (+1) OS 21 (+6)	Mes 2,5 Día 14
	p.W331X (TGG>TAG) c.992G>A							
5 LCA	<i>RPE65</i>	13	M	Asiática	40	OD 31 OS 34	OD 67 (+36) OS 63 (+29)	Mes 4 Día 14
	Leu67Arg CTG>CGG heterocigoto - EPP=3							
6 LCA	<i>RPE65</i>	6	M	Asiática	40	OD 64 OS 61	OD 70 (+6) OS 68 (+7)	Día 14
	Leu67Arg CTG>CGG heterocigoto - EPP=3							
7 LCA	<i>RPE65</i>	21	M	Siria	40	OD 60	OS 60 (0)	Día 14

Sujeto	Tipo	Edad	Sexo	Raza	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Valor inicial VA (letras)	Mejor cambio desde valor inicial	Visita
8 LCA	-/-V19DEL2BP, NT 57+58					OS 52	OS 55 (+3)	Día 9
	RPE65	15	M	Brasileña	10	OD 28	OD 32 (+4)	Día 9
	EXON 4 272>A R91Q GA/CT EXON 10 1022T>C L341S TC/AG					OS 25	OS 27 (+2)	
9 LCA	RPE65	14	M	Hispanica	10	OD 37	OD 51 (+14)	Día 14
	EXON 4 272G, EXON 10 1022T					OS 47	OD 46 (-1)	
10 RP	LRAT	28	V	India	40	OD 71	OD 82 (+11,5)	Día 9
	HOMOZYGOUS EXON 2 C.525T>A; P.SER175ARG					OS 60	OS 74 (+14,5)	Mes 1,5
11 RP	LRAT	41	V	Blanca	40	OD 0	Sin cambio	Día 14
	HOMOZYGOUS EXON 2 C.181T>A3 P.TYR61ASP					OS 1.5	OD 26 (+24,5)	

Los análisis de rejilla de baja visión de la AMA de los GVF del día 14 para los primeros 9 pacientes tratados mostraron que 7 de 9 pacientes demostraban mejoras notables según se detectaron con el objetivo I4e más pequeño (figura 12) o el objetivo V4e más grande (figura 13).

- 5 Los datos preliminares obtenidos del uso del Cuestionario de función visual para niños (CVFQ) o Cuestionario de baja luminancia (LLQ) se han combinado con informes subjetivos sobre mejoras en las actividades de la vida diaria y respaldan la mejora rápida en la función visual y el beneficio terapéutico prolongado del tratamiento con la composición.
- 10 El tratamiento del estudio era bien tolerado. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento incluyeron fotofobia transitoria y dolores de cabeza, vómitos, elevaciones moderadas en los niveles de triglicéridos y una tendencia hacia una disminución en los niveles de HDL en todos los sujetos. Se encontró que los efectos en el metabolismo de los lípidos, un efecto de clase reconocido para los retinoides, alcanzaban su máximo el día 7 de administración, pero volvía al valor inicial dentro de las 4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento, como se muestra en las tablas 4-7. En general, los acontecimientos adversos, incluidos los efectos sobre el metabolismo de los lípidos, fueron más pronunciados en el grupo de 40 mg/m<sup>2</sup> con respecto al grupo de la menor dosis de 10 mg/m<sup>2</sup>.
- 15

Tabla 4: Triglicéridos

	10 mg/m <sup>2</sup> (n=2)	40 mg/m <sup>2</sup> (n=9)	Total (n=11)
Valor inicial	0,3 ± 0,0	1,0 ± 0,5	0,9 ± 0,5
Día 3	0,5 ± 0,3	1,5 ± 0,7	1,3 ± 0,8
% de cambio	57,1%	55,8%	56,0%
Día 7	0,6 ± 0,2	2,0 ± 0,8	1,7 ± 1,0
% de cambio	66,1%	113,4%	103,9%
Día 9	0,4	1,6 ± 0,6	1,5 ± 0,8
% de cambio	17,6%	82,2%	73,0%
Día 14	-	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,5
% de cambio	-	12,0%	12,0%

Tabla 5: HDL

	10 mg/m <sup>2</sup> (n=2)	40 mg/m <sup>2</sup> (n=9)	Total (n=11)
Valor inicial	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2
Día 3	1,2 ± 0,2	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,2
% de cambio	-6,3%	-16,2%	-13,7%
Día 7	1,2 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,2
% de cambio	-2,5%	-20,1%	-16,6%
Día 9	1,3	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,2
% de cambio	-2,9%	-5,6%	-5,0%
Día 14	-	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2
% de cambio	-	5,8%	5,8%

20 Tabla 6: Colesterol

	10 mg/m <sup>2</sup> (n=2)	40 mg/m <sup>2</sup> (n=9)	Total (n=11)
Valor inicial	4,3 ± 0,0	4,0 ± 0,7	4,1 ± 0,7



Día 3	4,3 ± 0,2	3,8 ± 0,6	3,9 ± 0,6
% de cambio	-1,2%	-1,3%	-1,3%
Día 7	4,5 ± 0,3	4,3 ± 0,6	4,3 ± 0,6
% de cambio	3,4%	11,6%	9,9%
Día 9	4,5	4,5 ± 0,8	4,5 ± 0,7
% de cambio	2,8%	23,2%	20,3%
Día 14	-	4,7 ± 0,6	4,7 ± 0,6
% de cambio	-	18,1%	18,1%

Table 7: LDL

	10 mg/m2 (n=2)	40 mg/m2 (n=9)	Total (n=11)
Valor inicial	2,9 ± 0,1	2,5 ± 0,7	2,6 ± 0,6
Día 3	2,8 ± 0,3	2,3 ± 0,4	2,4 ± 0,5
% de cambio	-2,4%	-0,1%	-0,6%
Día 7	3,0 ± 0,3	2,6 ± 0,7	2,7 ± 0,6
% de cambio	2,2%	10,3%	8,7%
Día 9	2,9	3,0 ± 0,7	3,0 ± 0,6
% de cambio	4,6%	31,3%	26,0%
Día 14	-	3,0 ± 0,6	3,0 ± 0,6
% de cambio	-	26,0%	26,0%

Ejemplo 4: Evaluaciones finales de eficacia en sujetos con RP y LCA, incluyendo los de los ejemplos 2 y 3

- 5 Se incluyeron un total de 32 sujetos en el estudio global: 14 sujetos con LCA y 18 sujetos con RP. Todos los sujetos con LCA y RP completaron el periodo de tratamiento de 7 días. Todos los sujetos con LCA tuvieron al menos 6 meses de seguimiento, con 12 sujetos con LCA (86%) que tuvieron al menos 12 meses de seguimiento y 2 sujetos con LCA (17%) que tuvieron al menos 2 años de seguimiento. El periodo de seguimiento para los sujetos con RP tendió a ser más corto que el de los sujetos con LCA porque los sujetos con RP tendían a entrar en el estudio más tarde y tenían la opción de entrar en el estudio de retratamiento (ejemplo 6 a continuación) antes de alcanzar el tiempo de medición de 12 meses. Todos los sujetos con RP tuvieron al menos 2 meses de seguimiento, y 13 sujetos (72%) tuvieron 8 meses de seguimiento. No hubo visitas para sujetos con RP más allá del mes 8.

- 15 La población del estudio global tenía una edad media de 23,9 años (intervalo 6-55) y la mayoría eran mujeres (56%) y caucásicas (56%). Los sujetos con LCA eran en promedio más jóvenes que los sujetos con RP, con una edad media de 18 años (intervalo 6-38 años) frente a 28 años (intervalo 6-55 años) para los sujetos con RP. Nueve de 14 sujetos con LCA tenían menos de 18 años, en comparación con 2 de los 18 sujetos con RP.

- 20 La población con LCA era predominantemente femenina (71%), mientras que la población con RP era más equilibrada (44% femenina). La composición racial de las dos poblaciones era similar, con una población con LCA de 50% caucásica, 21% asiática, 21% hispana y 7% otros (siria), mientras que la población con RP era 61% caucásica, 33% asiática y 6% hispana.

- En la población del estudio global, 20 sujetos (63%) tenían una deficiencia en RPE65 en comparación con 12 sujetos (38%) con una deficiencia en LRAT. La población con LCA tenía un número igual de sujetos con cada mutación de gen, mientras que la población RP tenía una mayor incidencia de deficiencia de RPE65 (13 sujetos, 72%). Los dos sujetos con LCA que recibieron la dosis de 10 mg/m2 eran ambos adolescentes hispanos con deficiencia de RPE65.

- 25 Se evaluaron los 14 sujetos con LCA que tenían edades en el intervalo de 6 a 38 años, con una media de 17,9 años con mutaciones de RPE65 (7 sujetos) o LRAT (7 sujetos), con niveles de VA y GVF en los valores iniciales. La agudeza visual (VA; ETDRS BCVA) variaba de 0-68 letras para el ojo izquierdo (OS) con una media de 30,3 letras (~20/250) y variaba de 0-64 letras para el ojo derecho (OD) con una media de 30,3 letras (~20/250). El campo visual (GVF) para la isóptera primaria optimizada seleccionada para cada sujeto variaba de 0,62-2,81 para el ojo izquierdo con un log del área retiniana medio de 2,0 y variaba de 0,68-2,83 para el ojo derecho con un log del área retiniana medio de 2,0.

- 35 Se evaluaron los 18 sujetos con RP que tenían edades en el intervalo de 6 a 55 años, con una media de 28,5 años con mutaciones de RPE65 (13 sujetos con RP) o LRAT (5 sujetos con RP) con los resultados de VA y GVF descritos en la figura 2. Se evaluaron independientemente ambos ojos en cada sujeto con RP. La agudeza visual (VA; ETDRS BCVA) variaba de 0-62 letras para el ojo izquierdo (OS) con una media de 30,4 letras (~20/250) y variaba de 0-71 letras para el ojo derecho (OD) con una media de 30,4 letras (~20/250). El campo visual (GVF) para la isóptera primaria optimizada seleccionada para cada sujeto variaba entre 0,40-2,53 para el ojo izquierdo con un log del área retiniana medio de 1,8 y variaba de 0,48-2,53 para el ojo derecho con un log del área retiniana medio de 1,8.

En el análisis por ITT, que incluía todos los sujetos con LCA y RP, una mayoría sustancial de los sujetos con LCA (10 de 14, 71%), hubo un aumento en el área retiniana de al menos 20% en al menos 1 ojo, con una duración media de respuesta de 269 días (intervalo 5-801 días). Siete sujetos con LCA (50%) tuvieron un aumento en el área retiniana de al menos 40% en ambos ojos, con una duración media de respuesta de 275 días (intervalo 7-801 días). Los sujetos con LCA deficientes en RPE65 tenían más probabilidades de responder que los sujetos con LCA con deficiencia de LRAT, pero la duración de la respuesta era similar para las 2 mutaciones.

Para los sujetos con RP, 8 de 18 sujetos (44%) tuvieron un aumento en el área retiniana de al menos 20% en al menos 1 ojo, con una duración media de respuesta de 72 días (intervalo 7-253 días) y 2 sujetos (11%) tuvieron un aumento en el área retiniana de al menos 40% en ambos ojos, con una duración media de respuesta de 80 días (intervalo 16-174 días). Las tasas de respuesta eran similares para las dos mutaciones de genes, pero la duración de la respuesta era sustancialmente mayor en los ojos con deficiencia de LRAT que en los ojos con deficiencia de RPE65 (123 frente a 49 días de al menos 20% de respuesta para ojos con deficiencia de LRAT y RPE65, respectivamente, y 104 frente a 67 días de al menos 40% de respuesta para ojos con deficiencia de LRAT y RPE65, respectivamente).

Se realizó un análisis a posteriori para determinar el tiempo hasta el inicio de una respuesta del GVF que ocurre dentro de los 6 meses de tratamiento. La mediana del tiempo hasta el inicio de una respuesta del GVF era de 7 días para una respuesta de al menos 20% y de 9 días para una respuesta de al menos 40%.

Doce 12 sujetos con RP (67%) tuvieron un aumento de la VA de al menos 5 letras desde el valor inicial en al menos 1 ojo, y 1 sujeto con RP (6%) tuvo un aumento de al menos 10 letras en ambos ojos. En comparación, 6 sujetos con LCA (43%) tuvieron un aumento de la VA de al menos 5 letras desde el valor inicial en al menos 1 ojo, y 3 sujetos con LCA (25%) tuvieron un aumento de al menos 10 letras en ambos ojos. La duración media de las respuestas de VA de  $\geq 5$  letras y  $\geq 10$  letras fue mayor en ojos con LCA (313 y 316 días, respectivamente, con un intervalo de 5-801 días tanto para respuestas de  $\geq 5$  letras como  $\geq 10$  letras) que en ojos con RP (125 días (intervalo 13-246 días) y 112 días (intervalo 13-206 días), respectivamente). Las tasas de respuesta de VA eran más altas para los sujetos con RP deficientes en LRAT que para los sujetos con RP deficientes en RPE65. La mediana del tiempo hasta el inicio de una respuesta de la agudeza visual fue de 8 días para una respuesta de al menos 5 letras y de 7 días para una respuesta de al menos 10 letras.

Los 2 sujetos con LCA que recibieron 10 mg/m<sup>2</sup> de QLT091001 tuvieron aumentos en el área retiniana de GVF de al menos 40% en ambos ojos; sin embargo, ninguno de estos sujetos tuvo una respuesta de AV.

El cambio medio y mediano desde el valor inicial se mantuvieron positivos durante todo el estudio. El cambio medio de la VA desde el valor inicial en los sujetos con LCA era bastante variable con el tiempo, variando entre 0,5 y 6,6 letras. El cambio mediano desde el valor inicial era más consistente, en particular después de la visita del mes 2 cuando variaba de 2 a 3 letras. En sujetos con RP, el cambio medio de VA desde el valor inicial variaba de 3 a 4 letras desde la visita del día 14 en adelante, y la mediana variaba de 1 a 3,5 letras; tanto la media como la mediana mostraron una ligera tendencia a bajar con el tiempo (figura 14).

Los resultados del análisis evaluable, que incluía sujetos que cumplían con los criterios principales de inclusión/exclusión, en general eran similares al análisis por ITT.

Se realizaron otras evaluaciones de eficacia (que incluían ERG de campo completo, sensibilidad de campo completo y visión del color) en algunos sujetos, sin embargo, no había datos suficientes para extraer conclusiones para la población de estudio.

Se hizo el seguimiento selectivo de la concentración plasmática durante el estudio para 2 sujetos con LCA que recibían diariamente dosis diarias de 10 mg/m<sup>2</sup> del tratamiento, 6 sujetos con LCA y 18 sujetos con RP que recibían dosis diarias de 40 mg/m<sup>2</sup> del tratamiento durante 7 días. Los análisis farmacocinéticos mostraron que los metabolitos predominantes son oleato de 9-*cis*-retinilo o palmitato de 9-*cis*-retinilo y ácido 13,14-dihidro-9-*cis*-retinoico. A las 4 horas después de la administración, la concentración de estos compuestos era más alta que la del acetato de 9-*cis*-retinilo y 9-*cis*-retinol.

Los resultados del cuestionario de calidad de vida relacionado con la visión de niños no mostraron mejoras consistentes después del tratamiento; sin embargo, la interpretación de los resultados es difícil debido al pequeño número de encuestados. El LLQ administrado a adultos mostró aumentos en la puntuación media para todas las subcategorías de funciones visuales para sujetos con LCA. Para los sujetos con RP había variaciones pero no tendencias consistentes para las subcategorías de funciones visuales, excepto para la iluminación extrema, para la cual hubo una ligera disminución de capacidad en el curso del estudio.

Los parámetros iniciales de SD-OCT (Spectralis HRA + OCT) se compararon con la función visual inicial; la SD-OCT inicial y los cambios se compararon con la respuesta del campo visual al tratamiento. El espesor promedio de la capa del segmento externo (OS) (medido desde el borde del epitelio pigmentario retiniano/segmento externo hasta la banda elipsoide del segmento interno) se calculó con un programa informático ayudado por la segmentación manual.

Treinta y nueve de 62 ojos tenían VA de  $\geq 20$  letras (20/400 o mejor) al inicio del estudio. De estos, 36 (92%) tenían OS fácilmente detectable ( $> 10 \mu\text{m}$  de espesor) en la fóvea. Dieciocho de 28 ojos (64%) con LCA y 15/34 ojos (44%) con RP respondieron al tratamiento (aumento en el área retiniana de GVF de  $\geq 20\%$  en dos visitas de estudio consecutivas). Entre estos que responden, el espesor promedio inicial de la capa del OS (20° central) era de  $14,22 \mu\text{m}$  (reducido en 56% del promedio normal [ $32 \mu\text{m}$ ]) en la cohorte de LCA y  $8,63 \mu\text{m}$  (reducido en 73% de lo normal) en la cohorte de RP. Los que no respondieron tenían un espesor del OS medio del valor inicial de menos de  $5,72 \mu\text{m}$  en ambas cohortes (reducido en  $>82\%$  respecto al normal). Las reducciones del espesor del OS en los 20° centrales fueron significativamente mayores en los que no respondían que en los que respondían en la cohorte de LCA ( $p = 0,003$ ), pero no significativamente diferentes en la cohorte de RP ( $p = 0,27$ ). El espesor del OS en los 20° centrales medidos al inicio no cambió significativamente durante las visitas de seguimiento.

El tratamiento con hasta  $40 \text{ mg/m}^2$  durante 7 días era bien tolerado. Todos los sujetos incluidos en el estudio experimentaron al menos un acontecimiento adverso (AA) relacionado con el tratamiento. El AA asociado más común fue dolor de cabeza (88% de los sujetos), seguido de fotofobia (50%) y aumento de triglicéridos en la sangre (31%). El tratamiento dio como resultado desviaciones a corto plazo desde el valor normal en una serie de parámetros de laboratorio en una minoría de sujetos. La mayoría de estos parámetros habían vuelto a la normalidad en todos los sujetos afectados el día 14 o el mes 1. El colesterol y los TG volvieron a la normalidad el mes 2 y el hematocrito volvió al valor normal el mes 4.

#### Ejemplo 5: Estudio de seguridad de la administración de dosis múltiples

Se diseñó un estudio aleatorizado, abierto, controlado con placebo, de diseño paralelo, de dosis múltiples para investigar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de la administración oral de dosis múltiples de la composición del ejemplo 1 en voluntarios humanos sanos. Se incluyeron 35 sujetos. El estudio consistía en sujetos que recibieron 4 (grupos placebo y de  $20 \text{ mg/m}^2$ ) o 6 (grupos de  $40$  y  $60 \text{ mg/m}^2$ ) ciclos consecutivos de 28 días de administración/lavado (administración de 7 días y lavado de 21 días). Después del ciclo final, se hizo el seguimiento de los sujetos durante 2 meses. Durante cada ciclo, los sujetos recibieron una dosis terapéutica que comprende una dosis una vez al día de las composiciones del ejemplo 1 por vía oral (acetato de 9-cis-retinilo e hidroxianisol butilado al 0,1% (BHA) en aceite de soja) (USP) administradas en  $20 \text{ mg/m}^2$ ,  $40 \text{ mg/m}^2$ ,  $60 \text{ mg/m}^2$  o placebo durante 7 días, seguido de un periodo de descanso de 21 días durante el cual los sujetos no recibían tratamiento. Se hizo el seguimiento periódico en los sujetos durante el ciclo de varios acontecimientos adversos, tales como dolores de cabeza, enrojecimiento facial y sensación de ardor facial. También se hizo el seguimiento en los sujetos de la toxicidad asociada con el tratamiento, tal como una elevación en los triglicéridos y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los acontecimientos adversos observados incluían dolor de cabeza, fotofobia, náuseas, aumento de ALT, triglicéridos elevados y AST elevada.

No se observaron acontecimientos adversos nuevos o inesperados en el estudio. Hasta seis ciclos de tratamiento repetidos con las composiciones del ejemplo 1 en dosis de  $20 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ ,  $40 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  y  $60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  durante siete días seguido de un periodo de lavado de 21 días en general era seguro y bien tolerado. El perfil de seguridad de los ciclos de tratamiento repetidos era similar al de un ciclo de tratamiento, con una tendencia general hacia la reducción de la gravedad de los acontecimientos adversos con cada ciclo de administración posterior. Los resultados de seguridad de este estudio respaldan más el uso de dosis repetidas de composiciones farmacéuticas de ésteres de 9 u 11-cis-retinilo, incluyendo la composición oral del ejemplo 1, en ciclos de administración intermitente en sujetos con RP.

Los resultados farmacocinéticos intermedios del estudio se obtuvieron de las concentraciones plasmáticas de acetato de 9-cis-retinilo y sus metabolitos, medidos a lo largo de todo el periodo de estudio en los tiempos de medición establecidos. El alcance de este análisis PK intermedio abarca muestras de la cohorte 1 que incluye el placebo ( $n = 2$ ), grupos de dosis de  $40 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 6$ ) y  $60 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 2$ ) obtenidos en los ciclos de tratamiento 1, 2 y 3.

Las muestras de plasma se analizaron por cromatografía líquida-espectrometría de masas-espectrometría de masas (LC/MS/MS) para el fármaco original y los potenciales metabolitos. Los parámetros farmacocinéticos (PK) no compartimentales (NCA) tales como AUC se obtuvieron usando el software WinNonlin con determinación observacional de  $C_{\text{máx}}$ ,  $t_{\text{máx}}$  y duración de las concentraciones por encima del valor inicial (TD).

Las concentraciones plasmáticas de acetato de 9-cis-retinilo eran bajas y transitorias, lo que indica un rápido metabolismo de primer paso, con un metabolismo adicional a metabolitos no polares y polares. Con  $40 \text{ mg/m}^2$ , administrados en ciclos repetidos de siete días, los metabolitos 9-cis-retinol y éster de retinilo mostraron una acumulación de leve a moderada en las dosis múltiples con valores de AUC más altos el día 7 de acuerdo con las expectativas del día 1. Los metabolitos que persistían más tiempo tenían valores de  $C_{\text{mín}}$  diarios crecientes con acumulación moderada de estos patrones y las concentraciones eran similares para los ciclos 1, 2 y 3 sin que se observara acumulación de un ciclo a otro.

Ejemplo 6: Efectos de los tratamientos repetidos en la seguridad y resultado de la visión en sujetos con deficiencias hereditarias de RPE65 o LRAT

Este estudio está diseñado para investigar los efectos de los tratamientos repetidos en la seguridad y la eficacia de hasta tres ciclos adicionales de la composición del ejemplo 1 administrados por vía oral una vez al día durante 7 días a sujetos humanos con LCA o RP debido a deficiencias hereditarias en RPE65 o LRAT. El estudio también se diseñó para evaluar si los hasta 3 ciclos adicionales de tratamiento pueden mantener o mejorar la función visual en estos sujetos.

El estudio incluirá hasta aproximadamente 28 sujetos con LCA o RP debido a deficiencia de RPE65 o LRAT. Los sujetos con LCA tienen 5-65 años (inclusive), y los sujetos con RP tienen 18-65 años (inclusive). Todos los sujetos habrán recibido previamente un ciclo de tratamiento de 7 días y completarán la visita del día 30 de acuerdo con el protocolo de estudio del ejemplo 2. Los sujetos cumplirán uno de los siguientes criterios al menos 1 mes después del inicio del ciclo de tratamiento de 7 días del ejemplo 2: a) El GVF de seguimiento aumentó  $\leq 20\%$  desde el valor inicial en al menos 1 ojo; o, b) el GVF de seguimiento disminuyó por debajo de la respuesta anterior más alta en  $> 20\%$ ; o, c) considerado un candidato razonable para el retratamiento basándose en la regresión o falta de respuesta en otros parámetros de la función visual, pero que no cumplen los otros criterios (GVF).

Para cada ciclo de tratamiento, los sujetos recibirán una dosis oral de la composición del ejemplo 1 una vez al día durante 7 días. La dosis oral será: 40 mg/m<sup>2</sup> para sujetos en cuyo seguimiento el GVF en al menos 1 ojo, al menos 1 mes después del inicio del ciclo de tratamiento de 7 días no aumenta (es decir, aumenta  $\leq 20\%$  desde el valor inicial) (sujetos tratados previamente con dosis de 10 mg/m<sup>2</sup>) o disminuye por debajo de la respuesta previa más alta en  $> 20\%$  (sujetos tratados originalmente con 10 o 40 mg/m<sup>2</sup>); 60 mg/m<sup>2</sup> para sujetos en cuyo seguimiento el GVF en al menos 1 ojo, al menos 1 mes después del inicio del ciclo de tratamiento de 7 días no aumenta (es decir, aumenta  $\leq 20\%$  desde el valor inicial) (sujetos tratados originalmente con 40 mg/m<sup>2</sup>); o 40 o 60 mg/m<sup>2</sup>, para sujetos considerados candidatos razonables para el retratamiento.

Los sujetos recibirán hasta 3 ciclos de tratamiento del estudio. Se requiere un mínimo de 3 semanas entre el último día del ciclo de tratamiento previo y el primer día del siguiente ciclo de tratamiento. El día 30 ( $\pm 3$  días) después del inicio del primer y segundo ciclos de tratamiento, se evaluarán los datos de resultados de seguridad y visión para las decisiones de retratamiento. Un sujeto recibirá el segundo ciclo de tratamiento (una dosis diaria de la composición del ejemplo 1 durante 7 días), con una dosis de 40 o 60 mg/m<sup>2</sup>, si no hay problemas de seguridad y: en el seguimiento el GVF en al menos 1 ojo no aumenta (es decir, aumenta  $\leq 20\%$  del valor inicial del estudio), o en el seguimiento el GVF en al menos 1 ojo disminuye por debajo de la respuesta anterior más alta en  $> 20\%$  después del primer ciclo de tratamiento en este estudio, o el sujeto no cumple los criterios de GVF pero se considera un candidato razonable para el retratamiento basándose en (1) regresión o falta de respuesta en otros parámetros de la función visual (p. ej., comunicaciones subjetivas de cambios en la visión del color o la adaptación a poca luz), o (2) el potencial de una mejora adicional en el GVF si la respuesta del GVF se mantenía.

Un sujeto recibirá el tercer ciclo de tratamiento (una dosis diaria de la composición del ejemplo 1 durante 7 días), con una dosis de 40 o 60 mg/m<sup>2</sup>, si no hay problemas de seguridad y: en el seguimiento el GVF en al menos 1 ojo disminuye por debajo de la respuesta anterior más alta en  $> 20\%$  después del segundo ciclo de tratamiento, o el sujeto no cumple los criterios del GVF pero se considera un candidato razonable para el retratamiento basándose en (1) regresión o falta de respuesta en otros parámetros de la función visual (p. ej., comunicaciones subjetivas de cambios en la visión del color o la adaptación a poca luz), o (2) el potencial de una mejora adicional del GVF si la respuesta del GVF es sostenida.

Los sujetos que no se volvieron a tratar según los criterios de retratamiento evaluados el día 30 ( $\pm 3$  días) continuarán con el seguimiento. Dichos sujetos pueden empezar el siguiente ciclo de tratamiento en cualquier visita de seguimiento posterior hasta el mes 12 del ciclo de tratamiento anterior si no hay problemas de seguridad y el sujeto cumple los criterios de retratamiento especificados para el ciclo de tratamiento 2 o el ciclo de tratamiento 3.

Se realizarán pruebas de función visual iniciales. Un día 0, cada sujeto recibirá la primera dosis de la composición del ejemplo 1. El tratamiento se administrará durante 7 días consecutivos (del día 0 al día 6, inclusive). Se recogerán muestras de sangre para el análisis del fármaco del estudio y metabolitos para la primera y la última dosis (es decir, 4 horas después de la dosis los días 0 y 6 y antes del desayuno los días 1 y 7). Los sujetos tendrán visitas de seguimiento los días 7/8, 14/15 y 30; y los meses 2, 4, 6, 8, 10 y 12 para cada ciclo de tratamiento, o hasta el comienzo del siguiente ciclo de tratamiento. Las evaluaciones de la función visual definidas por el protocolo incluirán: pruebas de mejor agudeza visual corregida usando ETDRS, prueba del campo visual, electroretinograma de campo completo (ERG), sensibilidad retiniana (FST), pupilometría dinámica, prueba de nistagmo, OCT, FAF y cuestionario del sujeto.

# REIVINDICACIONES

1. Un derivado sintético de retinal para usar en la mejora de la función visual de un sujeto con una deficiencia de retinoides endógenos, por un método que comprende:
  - 5 a. administrar una primera dosis terapéutica de un derivado sintético de retinal, en donde el derivado sintético de retinal es acetato de 11-cis-retinilo, acetato de 9-cis-retinilo o succinato de 9-cis-retinilo, en donde la primera dosis terapéutica se administra como una dosis dividida a lo largo de un periodo de 2 a 7 días;
  - b. proporcionar un periodo de descanso de 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días o 27 días; y
  - 10 c. administrar una segunda dosis terapéutica del derivado sintético de retinal a dicho sujeto después del final del periodo de descanso,en donde la deficiencia de retinoides endógenos es retinitis pigmentaria (RP) o amaurosis congénita de Leber (LCA).
2. El derivado sintético de retinal para el uso de la reivindicación 1, en donde el sujeto tiene:
  - (a) RP;
  - (b) RP de inicio temprano o juvenil;
  - 15 (c) LCA; o,
  - (d) una mutación en un gen seleccionado del gen LRAT o RPE65.
3. El derivado sintético de retinal para el uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el método comprende además repetir las etapas b y c una o más veces.
4. El derivado sintético de retinal para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la primera dosis terapéutica se administra:
  - 20 (a) como una dosis dividida durante un periodo de 7 días;
  - (b) como una dosis dividida durante un periodo de 5 días; o,
  - (c) como una dosis dividida durante un periodo de 6 días, 4 días, 3 días o 2 días.
5. El derivado sintético de retinal para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el periodo de descanso se selecciona de:
  - 25 (a) un intervalo de 21 días;
  - (b) un intervalo de 14 días.
6. El derivado sintético de retinal para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el sujeto es un sujeto humano.
7. El derivado sintético de retinal para el uso de la reivindicación 6, en donde el sujeto humano es un sujeto con RP, en donde dicho sujeto con RP tiene 15 años o más, 20 años o más, 30 años o más, 40 años o más, 50 años o más, o 60 años o más, cuando se inicia el régimen terapéutico.
8. El derivado sintético de retinal para el uso de la reivindicación 6, en donde el sujeto humano es un sujeto con RP, en donde dicho sujeto tiene 50 años o menos cuando se inicia el régimen terapéutico.
9. El derivado sintético de retinal para el uso de cualquier reivindicación precedente, en donde el derivado sintético de retinal es acetato de 9-cis-retinilo.
10. El derivado sintético de retinal para el uso de cualquier reivindicación precedente, en donde la primera dosis terapéutica:
  - 35 (a) es de 280 mg/m<sup>2</sup> a 420 mg/m<sup>2</sup>;
  - 40 (b) es 280 mg/m<sup>2</sup>;
  - (c) es 420 mg/m<sup>2</sup>;

(d) es 10 mg/m<sup>2</sup> por día;

(e) es 20 mg/m<sup>2</sup> por día;

(f) es 40 mg/m<sup>2</sup> por día; o,

(g) es 60 mg/m<sup>2</sup> por día.

- 5      11. El derivado sintético de retinal para el uso de cualquier reivindicación precedente, en donde el derivado de retinal es para usar en administración oral.

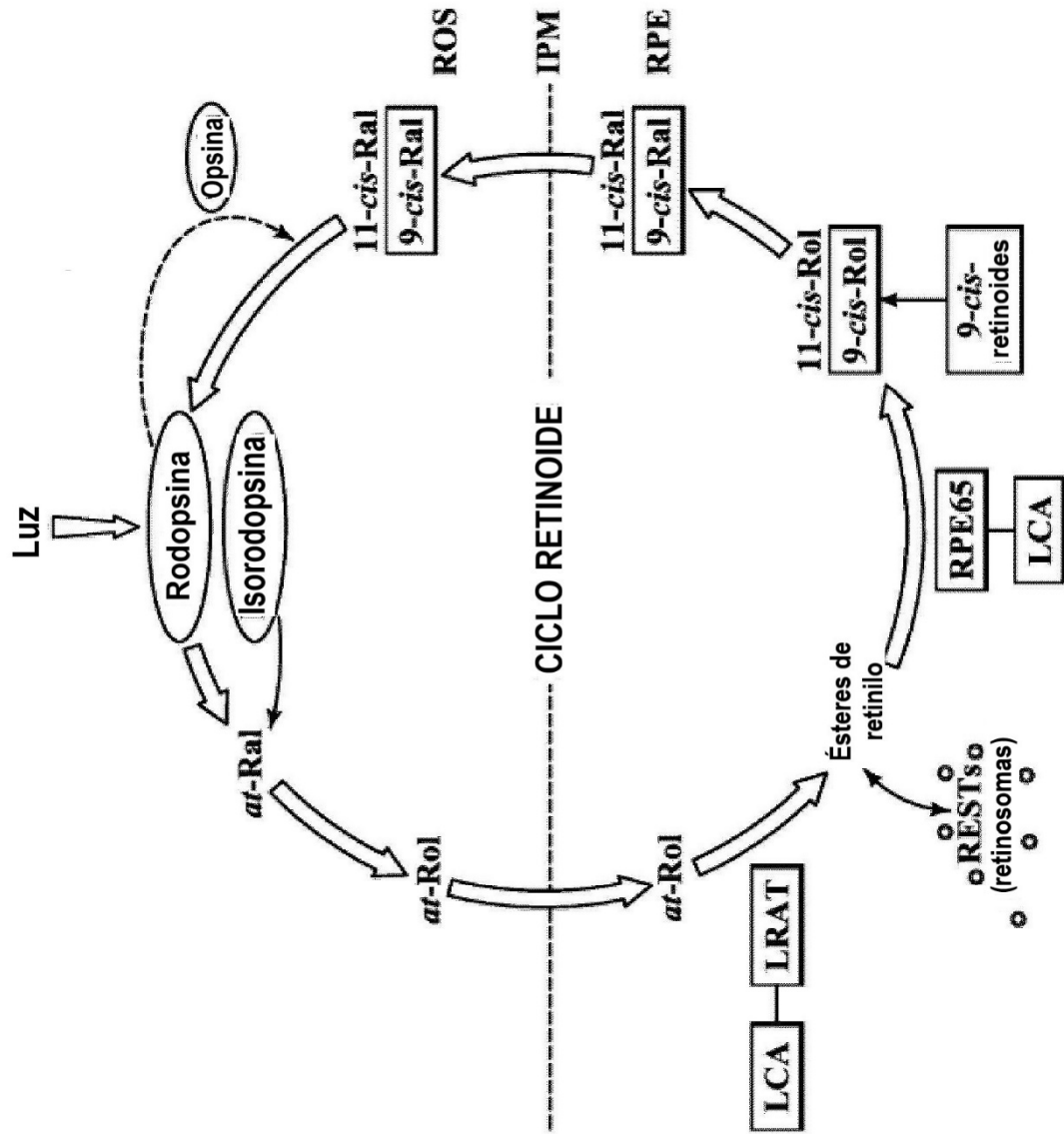


Figura 1

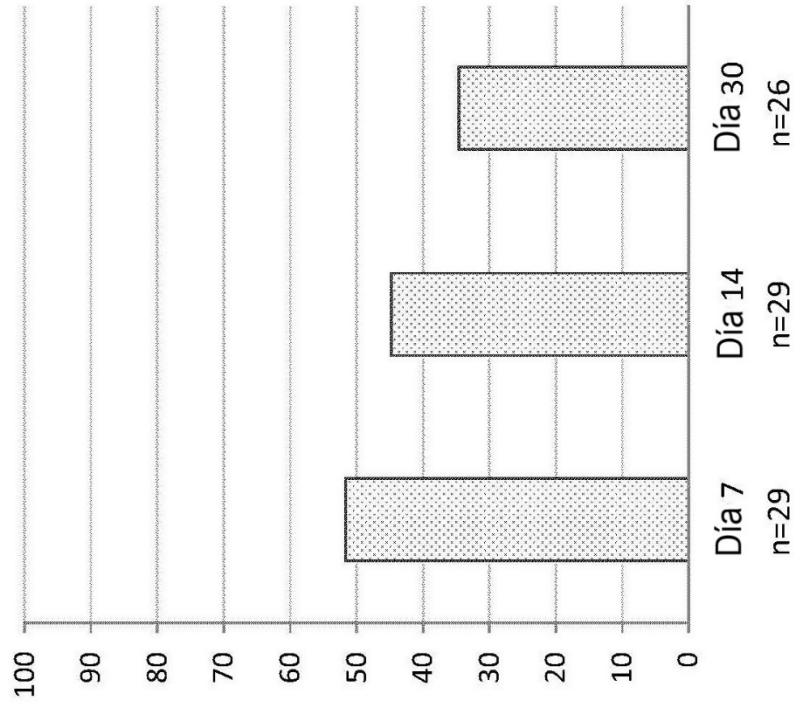


Figura 2B

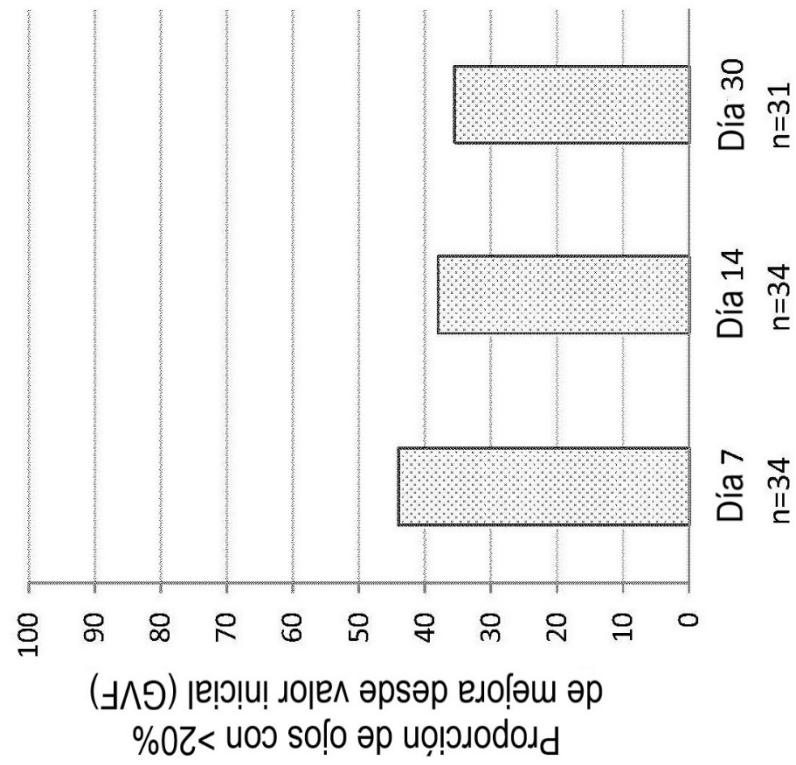


Figura 2A



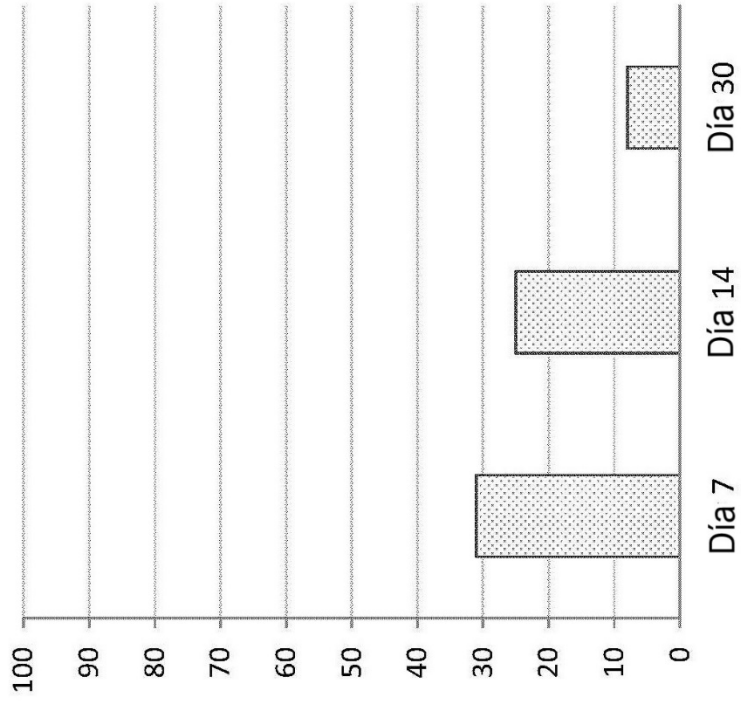


Figura 3B

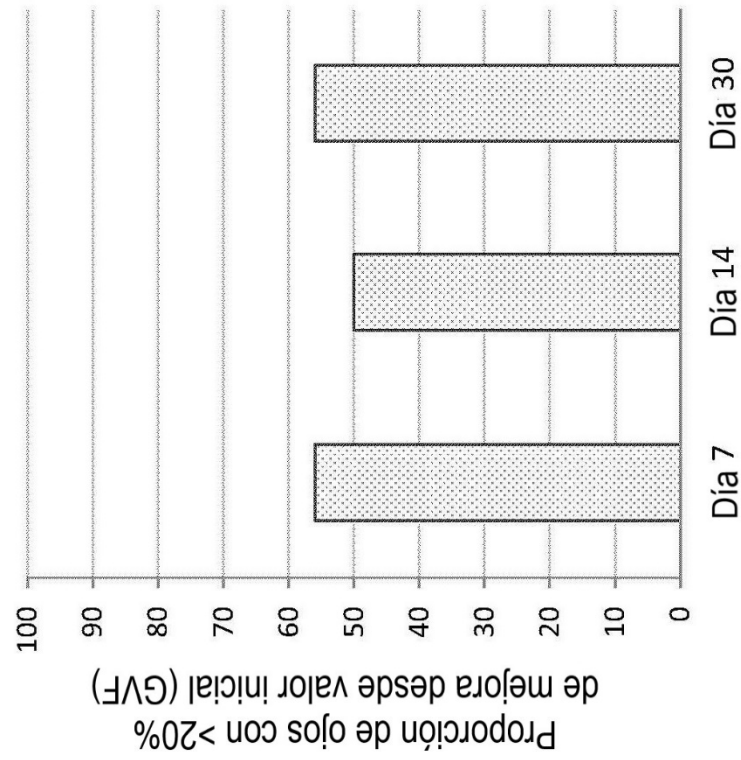


Figura 3A

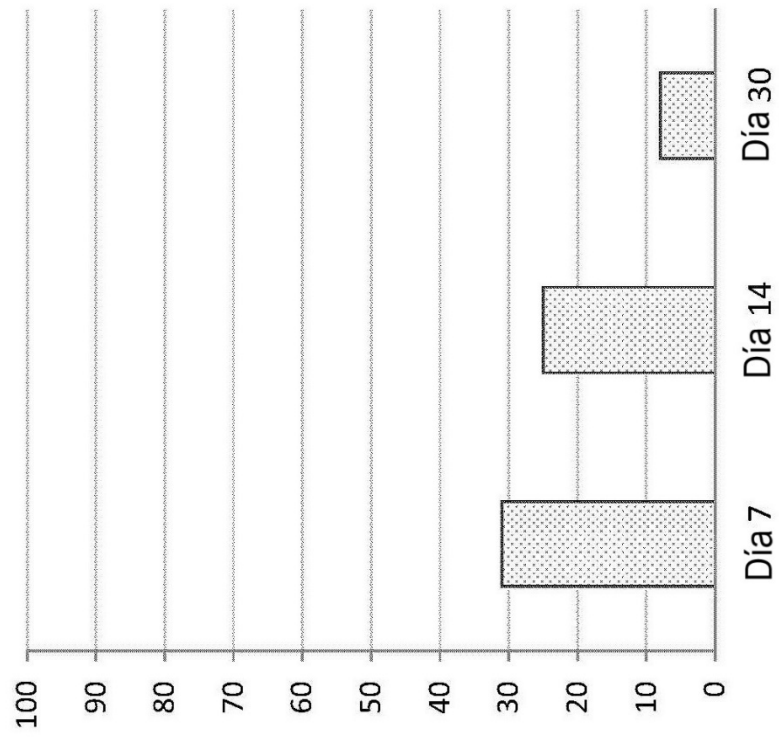


Figura 4B

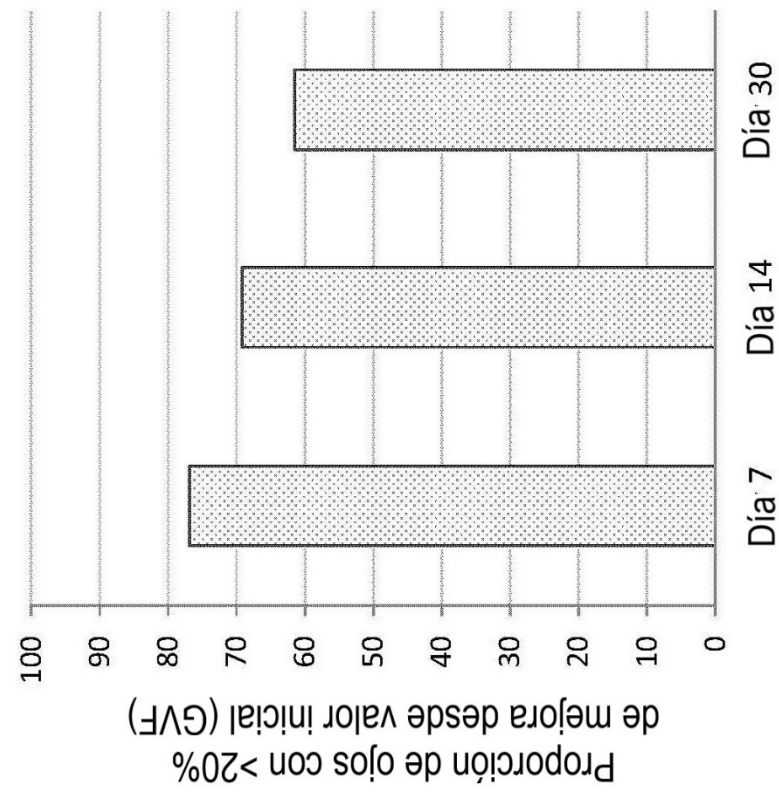


Figura 4A

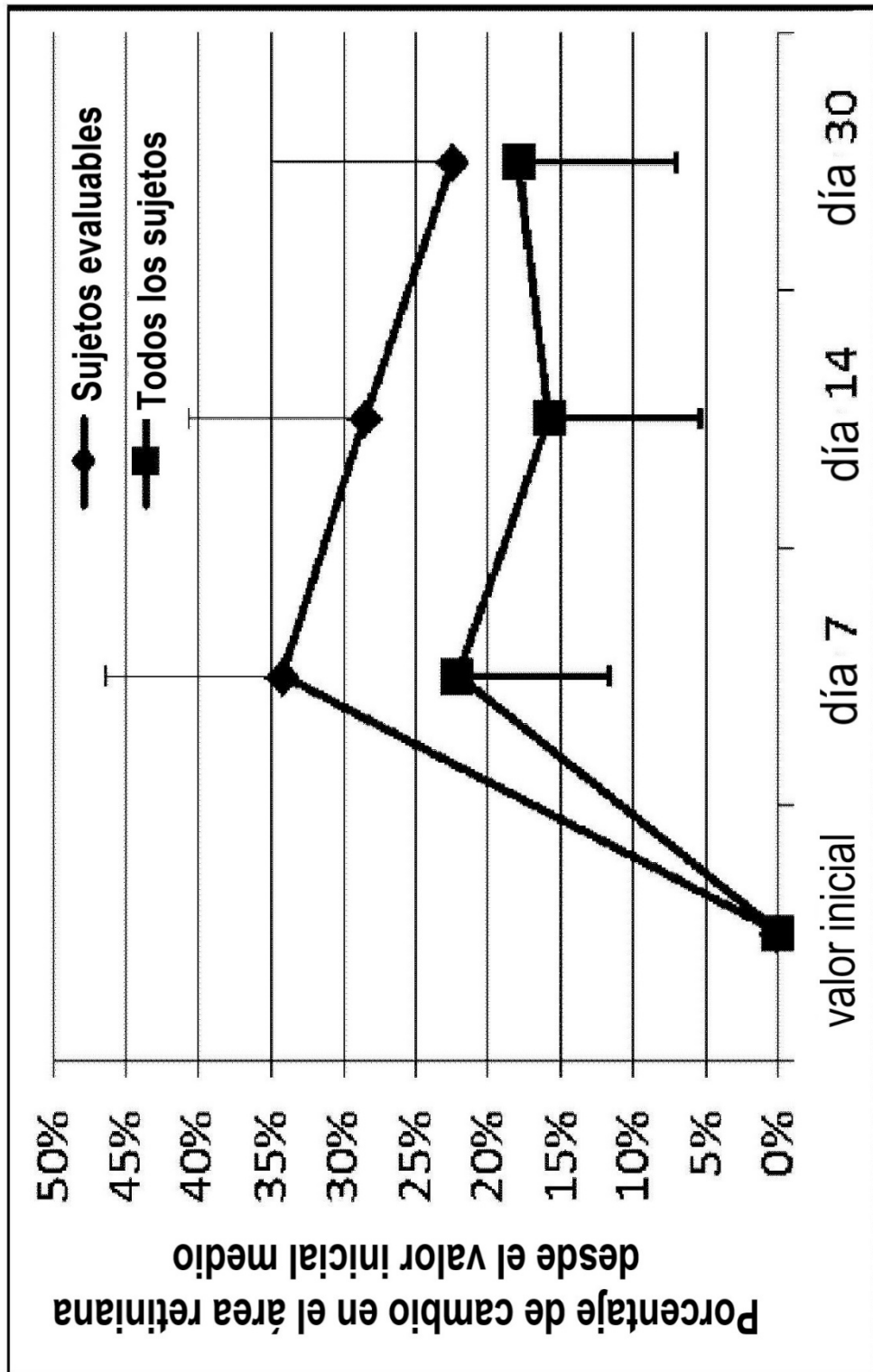


Figura 5

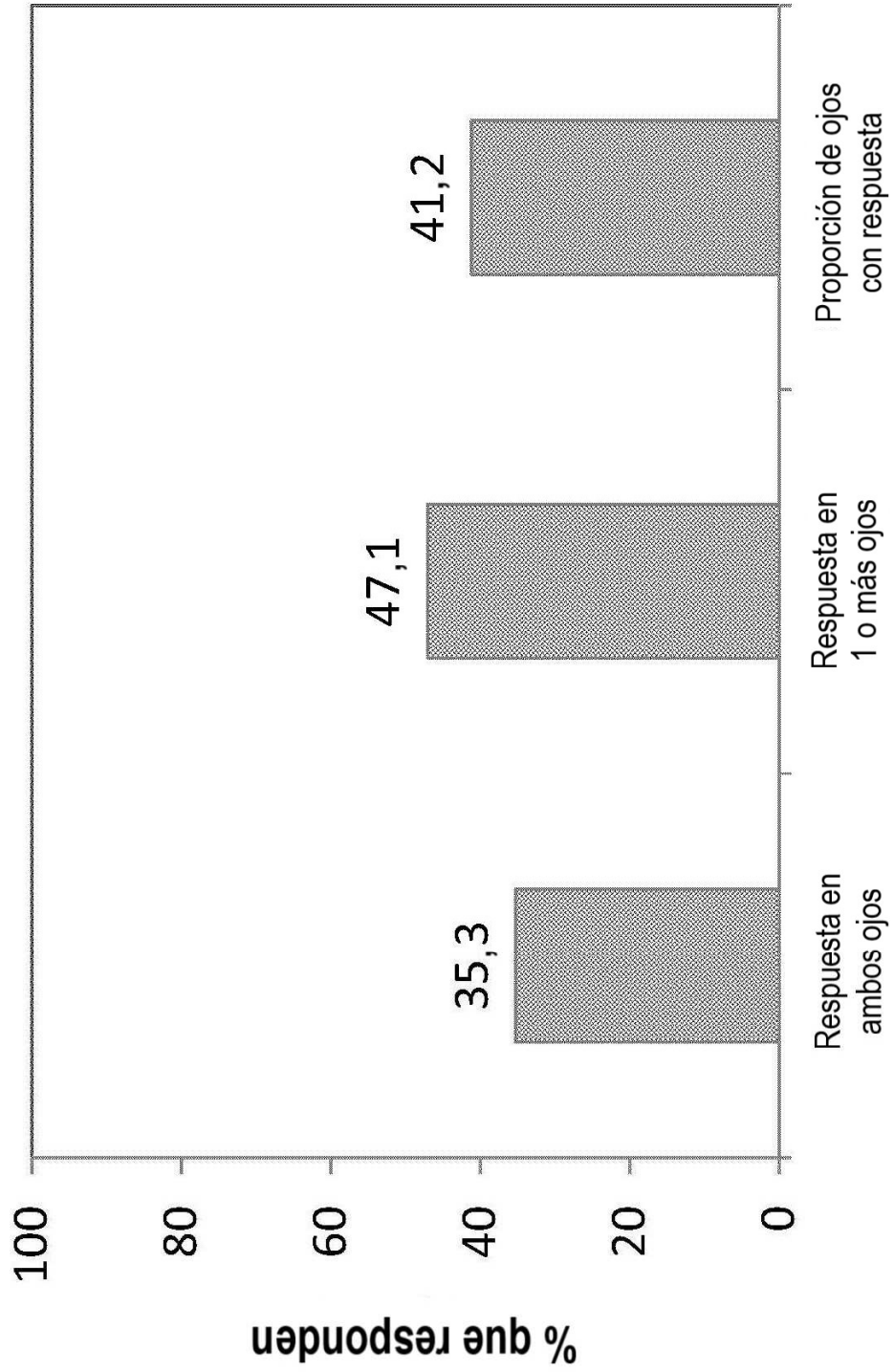


Figura 6

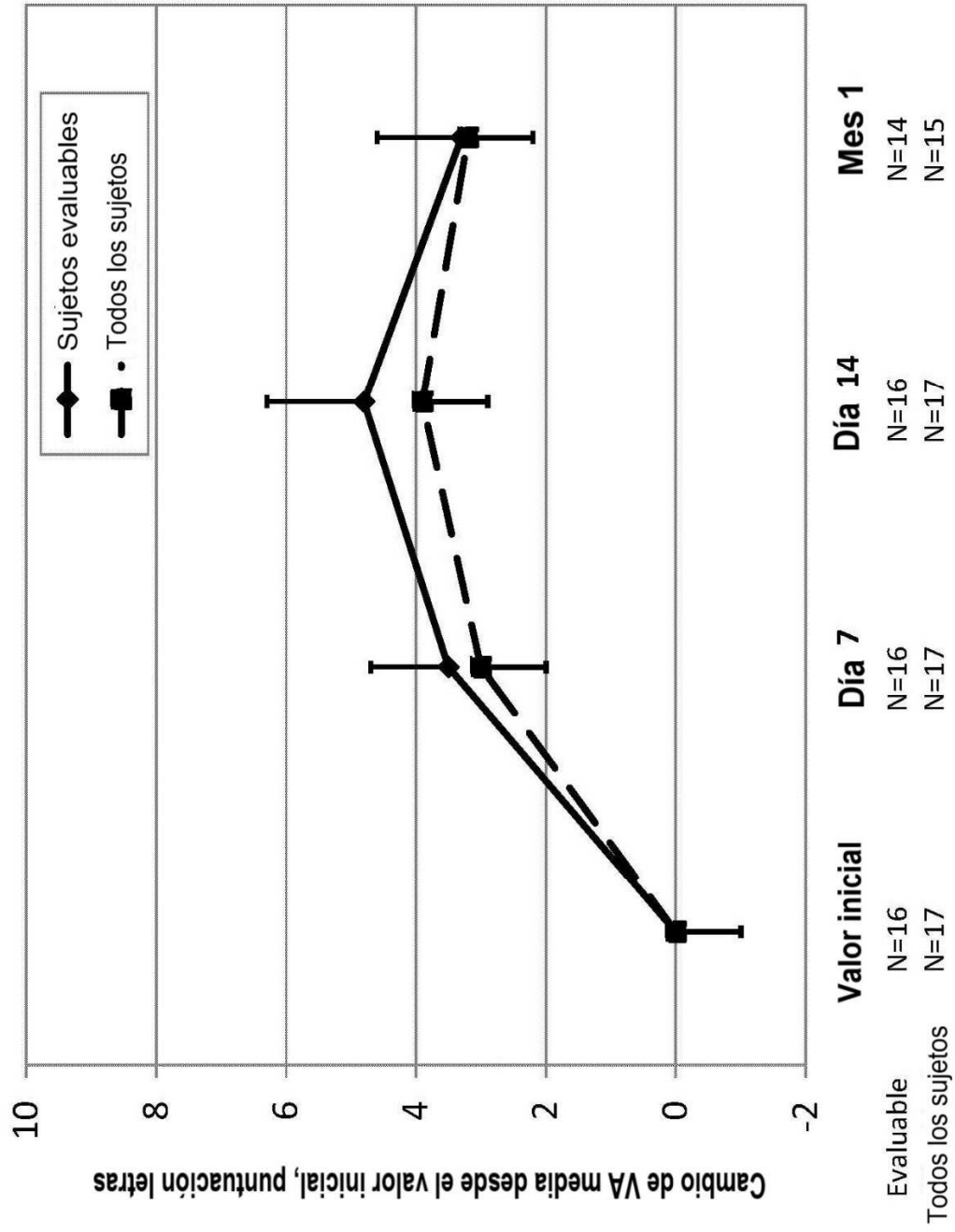
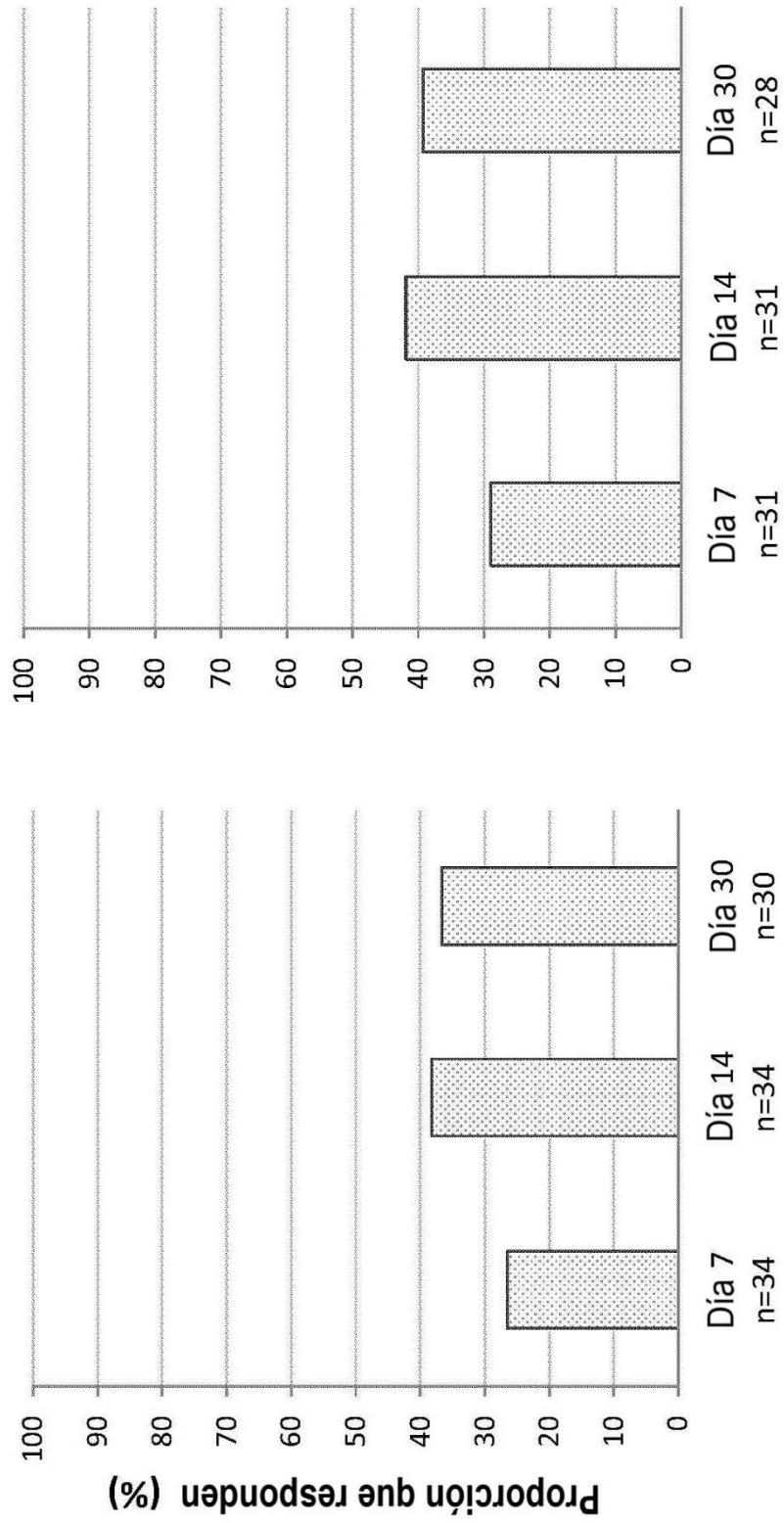


Figura 7



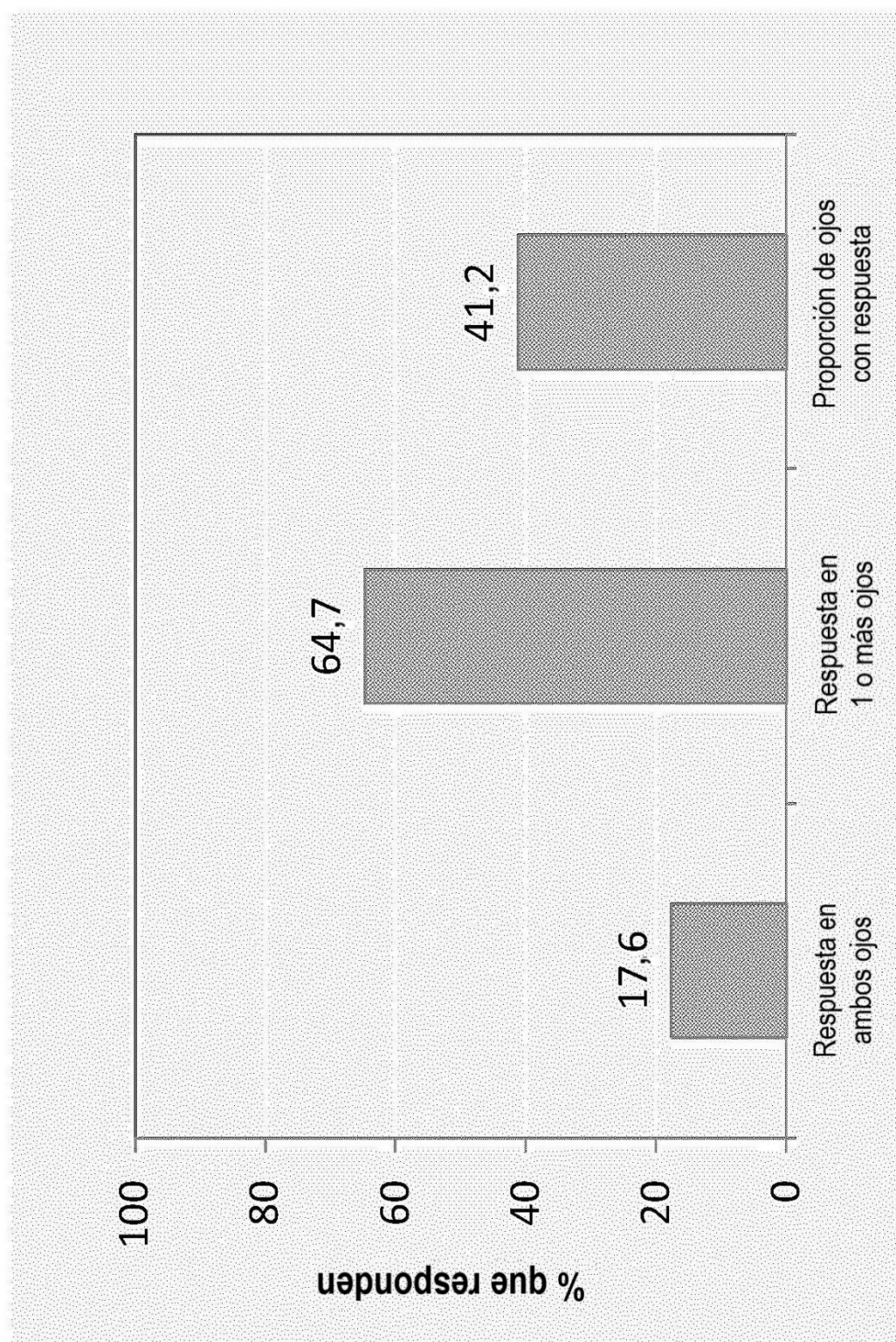
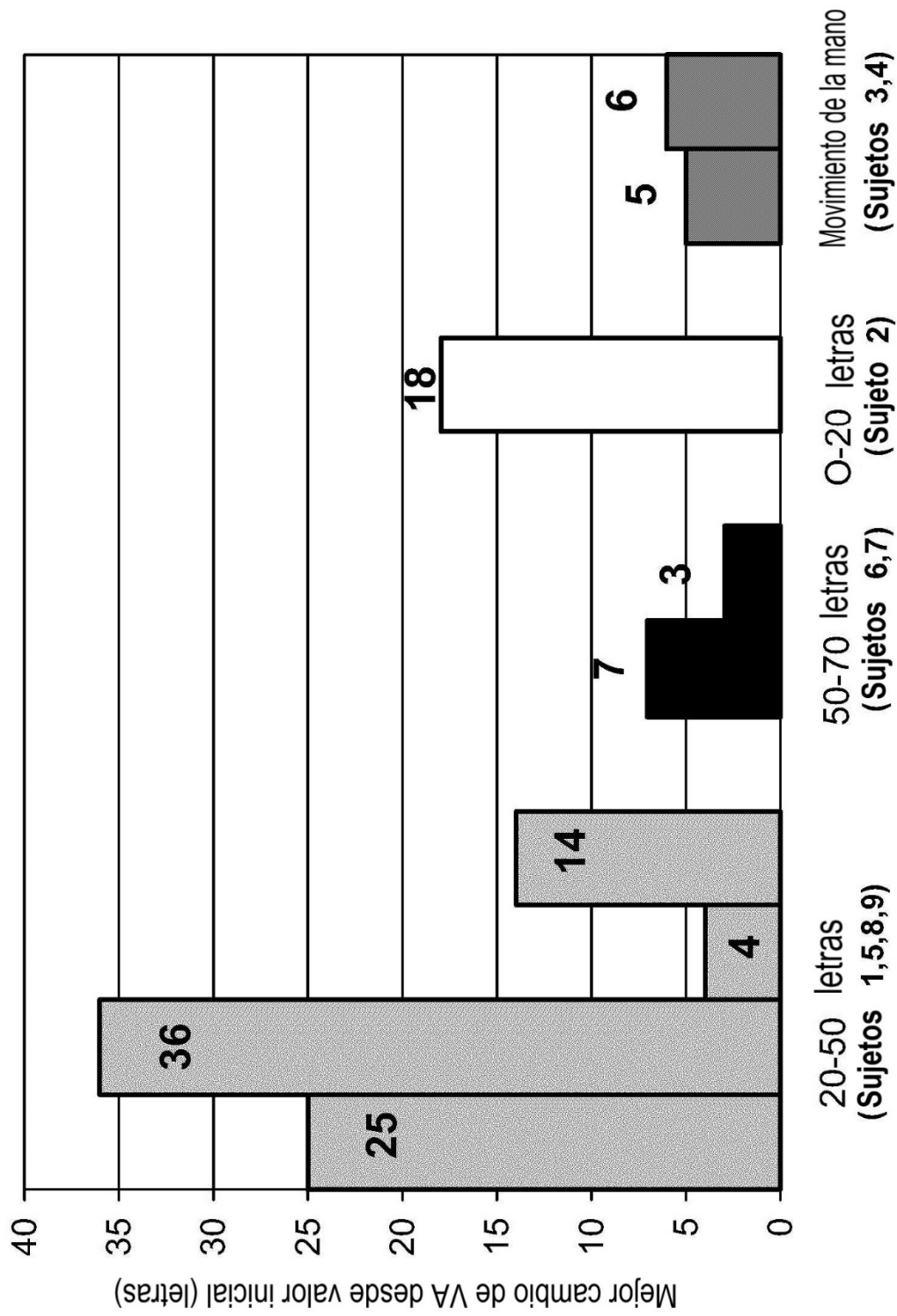


Figura 9



Categoría de VA inicial

Figura 10



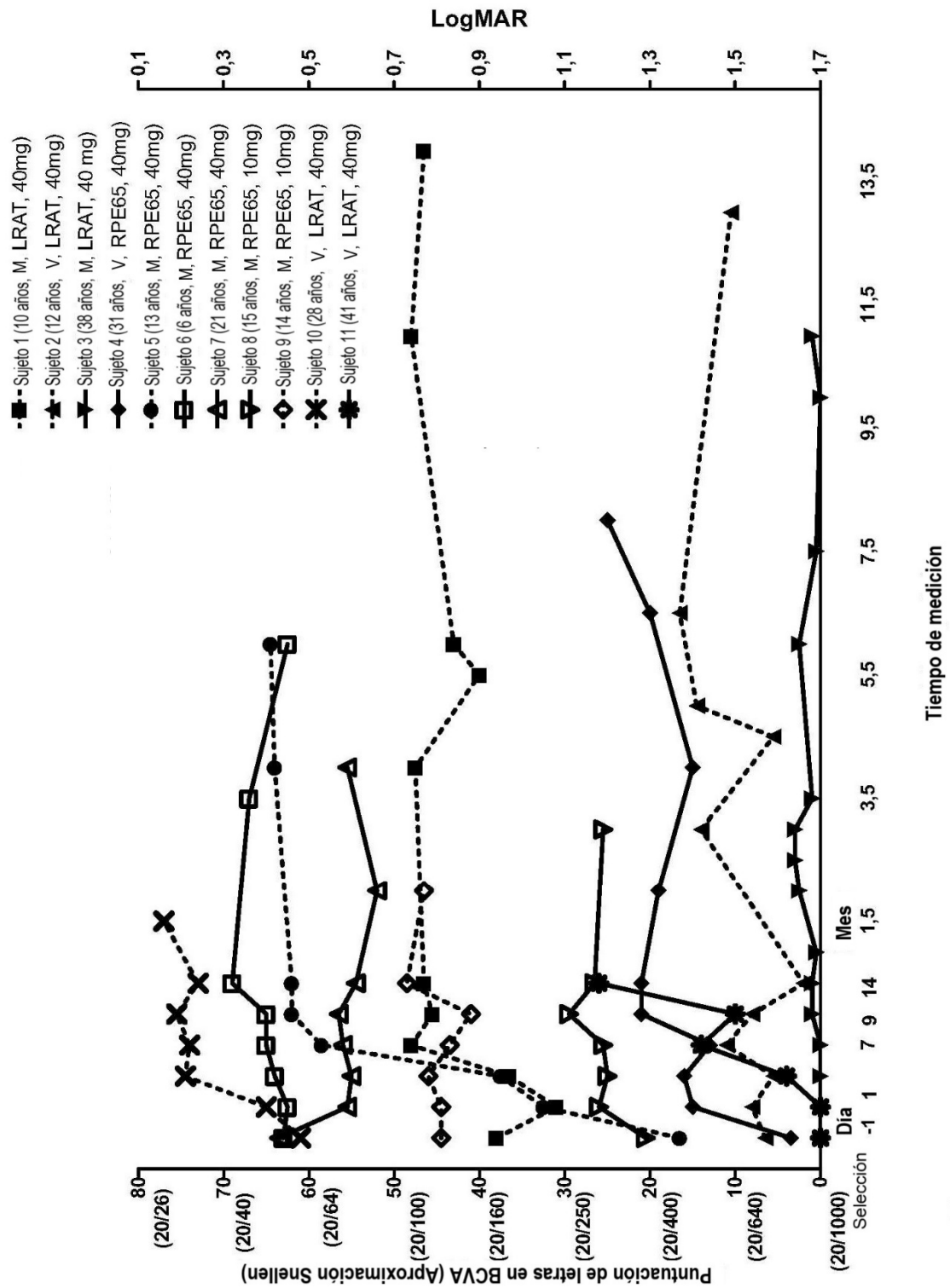


Figura 11

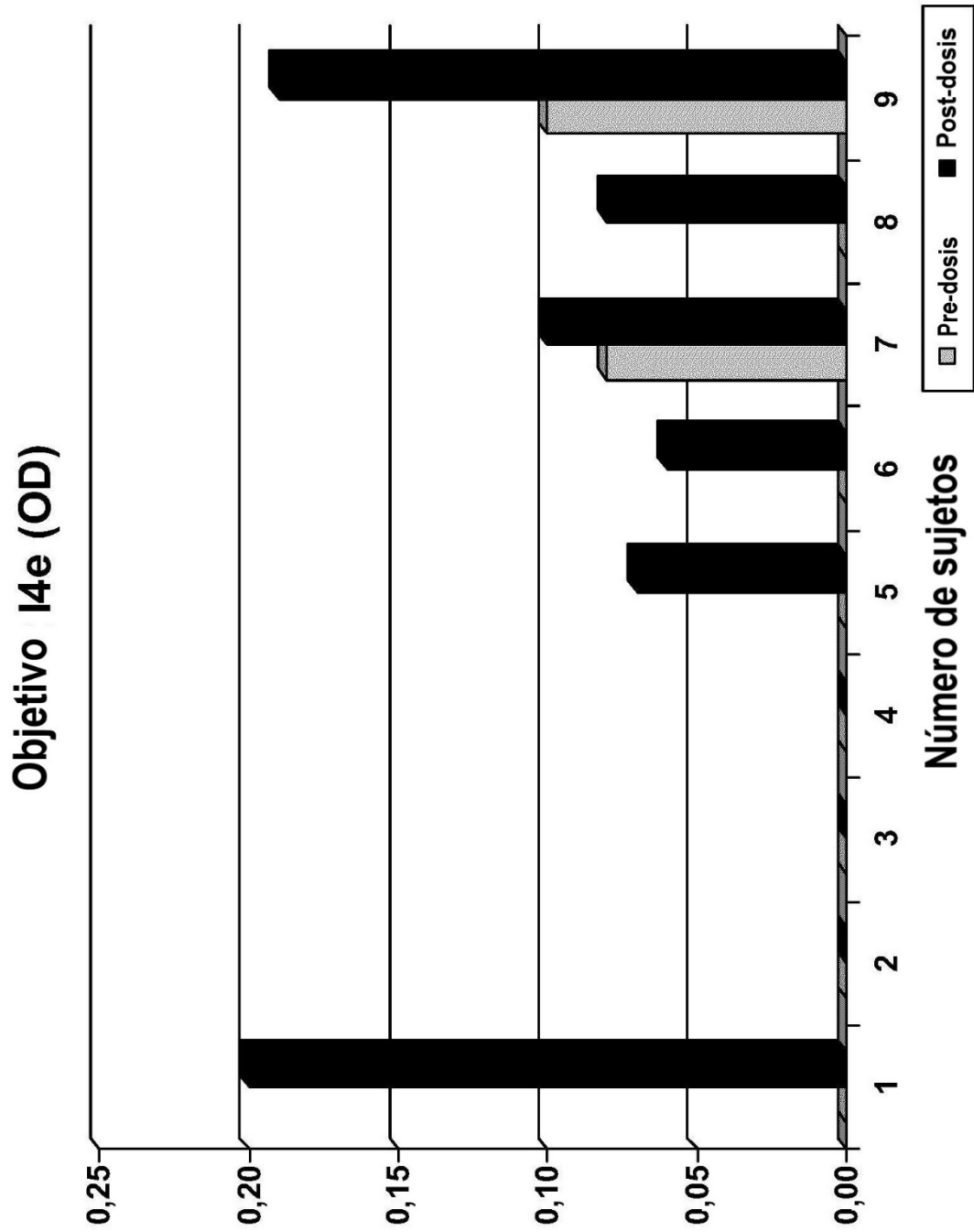


Figura 12

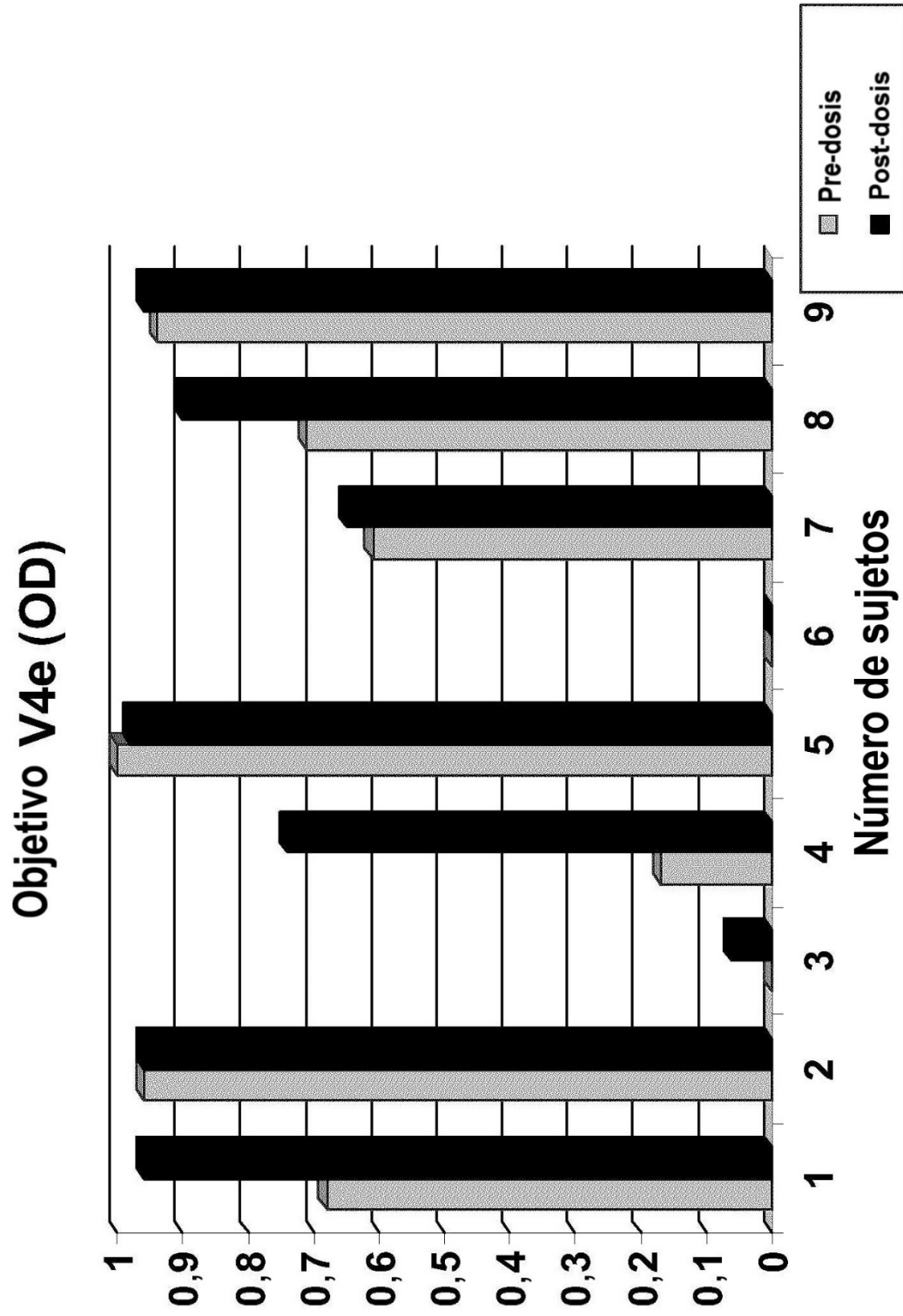


Figura 13

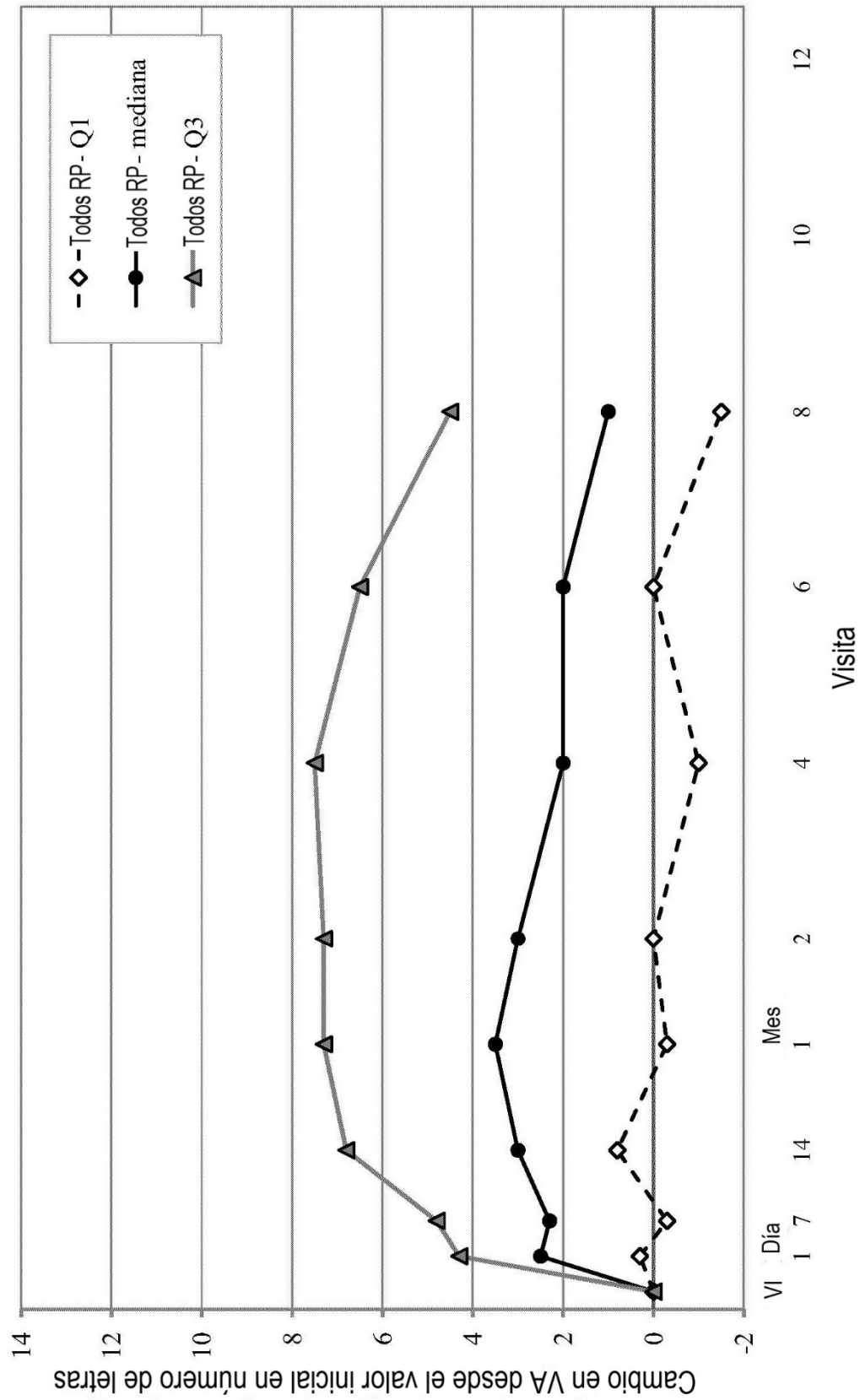


Figura 14