



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111465407 A

(43)申请公布日 2020.07.28

(21)申请号 201880077100.0

K·楚

(22)申请日 2018.11.29

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

(30)优先权数据

代理人 胡志君 黄革生

62/593,033 2017.11.30 US

62/644,425 2018.03.17 US

62/748,782 2018.10.22 US

(51)Int.Cl.

A61K 38/17(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.05.28

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/063025 2018.11.29

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/108770 EN 2019.06.06

(71)申请人 瑞泽恩制药公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 R·L·维蒂 A·J·贝利纳

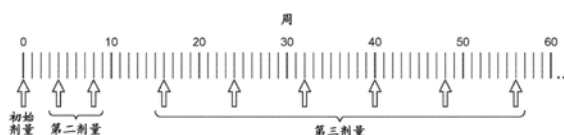
权利要求书5页 说明书30页 附图32页

(54)发明名称

使用VEGF拮抗剂治疗生血管性眼病

(57)摘要

本发明提供通过向患者依次施用多剂VEGF拮抗剂,治疗或预防糖尿病性视网膜病变(例如,非增生糖尿病性视网膜病变)的方法。本发明的方法包括在三个或五个初始每月一次剂量后,通过玻璃体内注射每8周一次地施用2mg阿柏西普(2q8)或在三个初始每月一次剂量和一个8周间隔后每16周一次地施用2mg(2q16)。另外,本发明提供根据本文所述的给药方案,通过施用阿柏西普,逆转或制止NPDR进展成PDR(例如,由此DRSS降低了2或3个水平)或防止威胁视力的并发症出现或再出现的方法。



1. 一种在需要这种治疗的患者中治疗或预防糖尿病性视网膜病变的方法,所述方法包括:

(i) 3个每月一次剂量、随后一个或多个每16周一次第二剂量,其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用,或

(ii) 3或5个每月一次剂量,随后一个或多个每8周一次第二剂量;

向患者的眼施用约2mg作为基于VEGF受体的嵌合分子的VEGF拮抗剂;任选地联合其他治疗剂或治疗性操作。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中VEGF拮抗剂

(i) 包含了(1) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸27至129的VEGFR1组分;(2) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸130-231的VEGFR2组分;和(3) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸232-457的多聚化组分;

(ii) 包含(1) 第一VEGF受体的免疫球蛋白样(Ig) 结构域2和(2) 第二VEGF受体的Ig结构域3,和(3) 多聚化组分;

(iii) 是阿柏西普;或

(iv) 是康柏西普。

3. 根据权利要求1-2中任一项所述的方法,其中通过玻璃体内注射向患者施用VEGF拮抗剂。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中向患者施用3或5个每月一次剂量,随后一个或多个每8周一次剂量。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中向患者施用3个每月一次剂量,随后一个或多个每16周一次第二剂量,其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用。

6. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中向患者施用每8周一个剂量。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中患者患有非增生糖尿病性视网膜病变。

8. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中患者患有中等严重或重度非增生糖尿病性视网膜病变。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的方法,其中患者患有以47或53的糖尿病性视网膜病变严重程度量表水平为特征的非增生糖尿病性视网膜病变。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中患者未患有糖尿病性黄斑水肿或累及中心凹的糖尿病性黄斑水肿。

11. 根据权利要求1-10中任一项所述的方法,其中患者具有69或更大的基线最佳矫正视觉灵敏度(BCVA) ETDRS字母评分。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的方法,其中患者的视力以20/40或更好的Snellen视觉灵敏度为特征。

13. 根据权利要求1-12中任一项所述的方法,其中患者是人。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的方法,其中患者是18岁或以上的人。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中患者未患有:

视网膜血管新生;

前段新生血管(ASNV);

玻璃体出血;和/或

牵拉性视网膜脱离。

16. 在需要这种治疗的患者中治疗或预防增生性糖尿病性视网膜病变的方法,所述方法包括:

(i) 3个每月一次剂量、随后一个或多个每16周一次第二剂量,其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用,或

(ii) 3或5个每月一次剂量,随后一个或多个每8周一次第二剂量;

向患者的眼施用约2mg作为基于VEGF受体的嵌合分子的VEGF拮抗剂;任选地联合其他治疗剂或治疗性操作。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中VEGF拮抗剂

(i) 包含了(1)包含SEQ ID NO:2的氨基酸27至129的VEGFR1组分;(2)包含SEQ ID NO:2的氨基酸130-231的VEGFR2组分;和(3)包含SEQ ID NO:2的氨基酸232-457的多聚化组分;

(ii) 包含(1)第一VEGF受体的免疫球蛋白样(Ig)结构域2和(2)第二VEGF受体的Ig结构域3,和(3)多聚化组分;

(iii) 是阿柏西普;或

(iv) 是康柏西普。

18. 根据权利要求16-17中任一项所述的方法,用于预防增生性糖尿病性视网膜病变。

19. 防止非增生性糖尿病性视网膜病变进展成增生性糖尿病性视网膜病变、前段新生血管、糖尿病性黄斑水肿和/或累及中心凹的糖尿病性黄斑水肿的方法,其中患者初始接受非增生性糖尿病性视网膜病变治疗,所述方法包括:

(i) 3个每月一次剂量、随后一个或多个每16周一次第二剂量,其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用,或

(ii) 3或5个每月一次剂量,随后一个或多个每8周一次第二剂量;

向患者的眼施用约2mg作为基于VEGF受体的嵌合分子的VEGF拮抗剂;任选地联合其他治疗剂或治疗性操作。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中非增生糖尿病性视网膜病变以约47或53的糖尿病性视网膜病变严重程度量表(DRSS)水平为特征。

21. 造成患者中非增生糖尿病性视网膜病变(NPDR)的糖尿病性视网膜病变严重程度量表(DRSS)水平降低或防止其增加的方法,包括

(i) 3个每月一次剂量、随后一个或多个每16周一次第二剂量,其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用,或

(ii) 3或5个每月一次剂量,随后一个或多个每8周一次第二剂量;

向患者的眼施用约2mg作为基于VEGF受体的嵌合分子的VEGF拮抗剂;任选地联合其他治疗剂或治疗性操作。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中VEGF拮抗剂

(i) 包含了(1)包含SEQ ID NO:2的氨基酸27至129的VEGFR1组分;(2)包含SEQ ID NO:2的氨基酸130-231的VEGFR2组分;和(3)包含SEQ ID NO:2的氨基酸232-457的多聚化组分;

(ii) 包含(1)第一VEGF受体的免疫球蛋白样(Ig)结构域2和(2)第二VEGF受体的Ig结构域3,和(3)多聚化组分;

(iii) 是阿柏西普;或

(iv) 是康柏西普。

23. 根据权利要求21-22中任一项所述的方法,用于造成降低,其中所述降低是降低了至少2个水平。

24. 根据权利要求21-22中任一项所述的方法,用于造成降低,其中所述降低是降低了至少3个水平。

25. 根据权利要求16-24中任一项所述的方法,其中患者在无糖尿病性黄斑水肿情况下患有NPDR。

26. 根据权利要求16-25中任一项所述的方法,其中患者在无累及中心凹的糖尿病性黄斑水肿情况下患有NPDR。

27. 根据权利要求16-26中任一项所述的方法,其中患者:

(i) 患有糖尿病;

(ii) 具有约8.5的血红蛋白A1c

(iii) 具有约82的ETDRA BCVA评分;

(iv) 具有约247 μ m的视网膜中央厚度;

(v) 具有47或53的糖尿病性视网膜病变严重程度评分;和/或

(viii) 约56岁。

28. 根据权利要求16-27中任一项所述的方法,其中患者历经24周接受约3至约5次注射。

29. 根据权利要求16-28中任一项所述的方法,其中向患者施用VEGF拮抗剂至少24周。

30. 根据权利要求16-29中任一项所述的方法,其中向患者施用VEGF拮抗剂至少24周并且患者实现以下一种或多种情况:

(i) 糖尿病性视网膜病变严重程度量表 (DRSS) 评分至少2级距基线改善;

(ii) 糖尿病性视网膜病变严重程度量表 (DRSS) 评分至少3级距基线改善;

(iii) 至少约1.9个字母的最佳矫正视觉灵敏度改善;

(iv) 未出现任何超过4个字母的最佳矫正视觉灵敏度降低;

(v) 未形成糖尿病性黄斑水肿;

(vi) 未形成累及中心凹的糖尿病性黄斑水肿;

(vii) 未出现威胁视力的并发症;

(viii) 未形成增生性糖尿病性视网膜病变;

(ix) 未形成前段新生血管;

和/或

(x) 出现约19 μ m的视网膜中央厚度降低。

31. 在具有糖尿病性视网膜病变的受试者的眼中治疗或预防威胁视力的并发症或失明出现或再出现、维持或改善视觉灵敏度和/或维持或降低视网膜中央厚度的方法,包括

(i) 3个每月一次剂量、随后一个或多个每16周一次第二剂量,其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用,或

(ii) 3或5个每月一次剂量,随后一个或多个每8周一次第二剂量;

向受试者的眼施用约2mg作为基于VEGF受体的嵌合分子的VEGF拮抗剂;任选地联合其他治疗剂或治疗性操作。

32. 根据权利要求31所述的方法, 其中受试者具有非增生糖尿病性视网膜病变。

33. 根据权利要求31所述的方法, 其中受试者具有中等严重至重度非增生糖尿病性视网膜病变。

34. 根据权利要求31所述的方法, 还包括向受试者的另一只眼:

(i) 3个每月一次剂量、随后一个或多个每16周一次第二剂量, 其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用, 或

(ii) 3或5个每月一次剂量, 随后一个或多个每8周一次第二剂量;

施用约2mg所述VEGF拮抗剂。

35. 根据权利要求31所述的方法, 其中VEGF拮抗剂

(i) 包含了(1) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸27至129的VEGFR1组分; (2) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸130-231的VEGFR2组分; 和(3) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸232-457的多聚化组分;

(ii) 包含(1) 第一VEGF受体的免疫球蛋白样(Ig) 结构域2和(2) 第二VEGF受体的Ig结构域3, 和(3) 多聚化组分;

(iii) 是阿柏西普; 或

(iv) 是康柏西普。

36. 包装盒, 其包含:

药物容器; 和

使用药物在需要这种治疗的患者中治疗或预防糖尿病性视网膜病变的说明书, 所述说明书指示通过向患者的眼施用药物, 如下使用该药物,

(i) 3个每月一次剂量、随后一个或多个每16周一次第二剂量, 其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用, 或

(ii) 3或5个每月一次剂量, 随后一个或多个每8周一次第二剂量;

施用约2mg作为基于VEGF受体的嵌合分子的VEGF拮抗剂; 任选地联合其他治疗剂或治疗性操作。

37. 根据权利要求36所述的包装盒, 其中VEGF拮抗剂

(i) 包含了(1) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸27至129的VEGFR1组分; (2) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸130-231的VEGFR2组分; 和(3) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸232-457的多聚化组分;

(ii) 包含(1) 第一VEGF受体的免疫球蛋白样(Ig) 结构域2和(2) 第二VEGF受体的Ig结构域3, 和(3) 多聚化组分;

(iii) 是阿柏西普; 或

(iv) 是康柏西普。

38. 根据权利要求36-37中任一项所述的包装盒, 其中所述说明书指示通过玻璃体内注射施用药物。

39. 根据权利要求36-38中任一项所述的包装盒, 其中所述说明书指示将药物施用3或5个每月一次剂量, 随后一个或多个每8周一次剂量。

40. 根据权利要求36-39中任一项所述的包装盒, 其中所述说明书指示, 将药物施用3个每月一次剂量, 随后一个或多个每16周一次地施用第二剂量, 其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用。

41. 根据权利要求36-38中任一项所述的包装盒, 其中所述说明书指示, 将药物每8周一

次地施用一个剂量。

42. 包装盒,其包含:

药物容器;和

使用药物在需要这种治疗的患者中治疗或预防增生性糖尿病性视网膜病变的说明书,其中所述说明书指示通过向患者的眼施用药物来使用该药物,

(i) 3个每月一次剂量、随后一个或多个每16周一次第二剂量,其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用,或

(ii) 3或5个每月一次剂量,随后一个或多个每8周一次第二剂量;

施用约2mg作为基于VEGF受体的嵌合分子的VEGF拮抗剂;任选地联合其他治疗剂或治疗性操作。

43. 根据权利要求42所述的包装盒,其中VEGF拮抗剂

(i) 包含了(1) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸27至129的VEGFR1组分;(2) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸130-231的VEGFR2组分;和(3) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸232-457的多聚化组分;

(ii) 包含(1) 第一VEGF受体的免疫球蛋白样(Ig)结构域2和(2) 第二VEGF受体的Ig结构域3,和(3) 多聚化组分;

(iii) 是阿柏西普;或

(iv) 是康柏西普。

使用VEGF拮抗剂治疗生血管性眼病

[0001] 本申请要求2017年11月30日提交的美国临时专利申请号62/593,033;2018年3月17日提交的美国临时专利申请号62/644,425;和2018年10月22提交的美国临时专利申请号62/748,782的权益,所述文献的每一篇通过引用的方式完整并入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及眼病的治疗性处理领域。更具体地,本发明涉及施用VEGF拮抗剂治疗由血管生成引起或与之相关的眼病。

背景技术

[0003] 几种眼病与病理性血管生成相关。例如,年龄相关性黄斑变性(AMD)的形成与称作脉络膜血管新生(CNV)的过程相关。来自CNV的泄漏造成黄斑水肿及流体聚集在黄斑下,导致视力减退。糖尿病性黄斑水肿(DME)是另一种具有生血管组分的眼病。DME是糖尿病患者中度视力丧失的最主流病因并且是糖尿病性视网膜病变(一种影响视网膜血管的疾病)的常见并发症。当流体泄漏入黄斑中心凹(负责清晰、直接视力的视网膜光敏感部分)时,有临床意义的DME出现。黄斑中的流体可以造成重度视力损失或失明。然而,另一种与异常血管生成相关的眼病是视网膜中央静脉闭塞(CRVO)。CRVO由导致视网膜中血液和流体堵塞的视网膜中央静脉阻塞引起。视网膜还可以变得缺血,导致不适宜的新血管生长,所述生长可能造成视力进一步减退和更严重的并发症。血管内皮生长因子(VEGF)释放促成眼中血管通透性增加和不适宜的新血管生长。因此,抑制VEGF的促进生血管特性似乎是治疗生血管性眼病的有效策略。

[0004] FDA核准的生血管性眼病(如AMD和CRVO)治疗包括通过玻璃体内注射按每月一次基础施用称作来尼珠单抗(ranibizumab)的抗VEGF抗体(Lucentis®, Genentech, Inc.)。

[0005] 例如,在US 7,303,746;US 7,306,799;US 7,300,563;US 7,303,748;和US2007/0190058中提到使用VEGF拮抗剂治疗眼病的方法。然而,本领域仍需要用于生血管性眼病的新施用方案,特别地需要允许较低频率给药,同时维持高水平有效性的那些施用方案。

[0006] 发明简述

[0007] 本发明提供用于治疗生血管性眼病(例如,糖尿病性视网膜病变,例如,非增生糖尿病性视网膜病变)的方法。本发明的方法包括向患者随时间推移施用多剂VEGF拮抗剂。特别地,本发明包括依次向患者施用单个初始剂量的VEGF拮抗剂,随后一个或多个第二剂量的VEGF拮抗剂,随后一个或多个第三剂量的VEGF拮抗剂。发明人已经出人意料地发现,可以在患有生血管性眼病的患者中,通过向患者以每8周或更多周一的频率施用VEGF拮抗剂,尤其在这类剂量之前向患者以约2至4周的频率施用约三个剂量时,实现有益的治疗效果。因此,根据本发明的方法,将每个第二剂量的VEGF拮抗剂在紧邻前剂后2至4周施用,并且将每个第三剂量在紧邻前剂后至少8周施用。图1中显示本发明给药方案的实例。这种给药方案的一个优点是,与生血管性眼病的既往施用方案(其需要贯穿完整疗程每月一次施用)相比,对于疗程的大部分(即,第三剂量),它允许较低频率的给药(例如,每8周一)。(参见,

例如,Lucentis®[来尼珠单抗]处方信息,Genentech,Inc.)。

[0008] 本发明的方法可以用来治疗任何生血管性眼病,例如包括年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、视网膜中央静脉闭塞、角膜新血管形成等。

[0009] 本发明的方法包括(例如,通过玻璃体内注射)向患者施用任何VEGF拮抗剂。在一个实施方案中,VEGF拮抗剂包含一种或多种基于VEGF受体的嵌合分子(本文也称作“VEGF-Trap”或“VEGFT”)。可以在本发明背景下使用的示例性VEGF拮抗剂是结合VEGF的多聚体蛋白,所述多聚体蛋白包含两个或更多个在本文中称作“VEGFR1R2-Fc Δ C1(a)”或“阿柏西普(aflibercept)”的基于VEGF受体的嵌合分子。

[0010] 构思了各种施用途用于本发明的方法中,例如,所述方法包括局部施用或眼内施用(例如,玻璃体内施用)。

[0011] 阿柏西普(EYLEA™,Regeneron Pharmaceuticals,Inc)于2011年11月经FDA批准用于治疗新生血管性(湿性)年龄相关性黄斑变性患者,前三个月每周通过玻璃体内注射施用推荐剂量2mg,随后每8周一次通过玻璃体内注射施用2mg。

[0012] 本发明提供一种在需要这种治疗的患者(例如,人,例如,18岁或以上,例如,患有1型或2型糖尿病)中治疗任何严重程度水平的糖尿病性视网膜病变(例如,非增生糖尿病性视网膜病变(NPDR)(例如,中等严重至重度NPDR,例如,以约47-53(例如,47或53)的糖尿病性视网膜病变严重程度量表水平为特征)的方法,所述方法包括向患者的眼施用(例如,通过玻璃体内注射),

[0013] (i) 3个每月一次剂量、随后一个或多个每16周一次第二剂量,其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用并且此后每16周续用(例如,其中给予剂量在第32周、第48周、第64周等)(参见,例如图2),或

[0014] (ii) 3或4或5个每月一次剂量、随后一个或多个每8周一次第二剂量,其中第二剂量在3或4或5个每月一次剂量的最后一次剂量后8周启用并且此后用每8周给予的剂量继续;的约2mg例如作为基于VEGF受体的嵌合分子的VEGF拮抗剂,例如,所述嵌合分子包含了(1)包含SEQ ID NO:2的氨基酸27至129的VEGFR1组分;(2)包含SEQ ID NO:2的氨基酸130-231的VEGFR2组分;和(3)包含SEQ ID NO:2的氨基酸232-457的多聚化组分。例如,在本发明的一个实施方案中,VEGF拮抗剂是阿柏西普。在本发明的一个实施方案中,VEGF拮抗剂包含由SEQ ID NO:1的核酸序列编码的VEGFR1R2-Fc Δ C1(a)。在本发明的一个实施方案中,患者表征如下:未患有糖尿病性黄斑水肿;具有69或更大的基线最佳矫正视觉灵敏度(BCVA)ETDRS字母评分;具有以20/40或更好的Snellen视觉灵敏度为特征的视力;未患有视网膜血管新生;未患有前段新生血管(anterior segment neovascularization;ASNV);未患有玻璃体出血;和/或未患有牵拉性视网膜脱离。在本发明的一个实施方案中,如本文中讨论,“治疗”患者中的NPDR指例如,截止第24周或第48周或第52周(相对于开始第一次施用VEGF拮抗剂),带来约至少2级DRSS(糖尿病性视网膜病变严重程度量表)距基线(在第一次施用VEGF拮抗剂之前)改善。

[0015] 本发明提供一种在需要这种治疗或预防的患者(例如,人)中治疗或预防增生性糖尿病性视网膜病变(PDR)或防止非增生性糖尿病性视网膜病变(NPDR)进展成增生性糖尿病性视网膜病变、前段新生血管(ASNV)、糖尿病性黄斑水肿(DME)或累及中心凹的糖尿病性黄斑水肿(CI-DME)的方法,其中患者初始接受非增生性糖尿病性视网膜病变治疗(例如,其中

患者患有1型或2型糖尿病;具有约8.5的血红蛋白A1c;具有约82的ETDRA BCVA评分;具有约247 μ m的视网膜中央厚度;具有47或53的糖尿病性视网膜病变严重程度评分;和/或约56岁),所述方法包括(例如,通过玻璃体内注射)向患者的眼施用,

[0016] (i) 3个每月一次剂量、随后一个或多个每16周一次第二剂量,其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用,或

[0017] (ii) 3或4或5个每月一次剂量、随后一个或多个每8周一次第二剂量;

[0018] 的约2mg VEGF拮抗剂,例如,所述拮抗剂(i)包含了(1)包含SEQ ID NO:2的氨基酸27至129的VEGFR1组分;(2)包含SEQ ID NO:2的氨基酸130-231的VEGFR2组分;和(3)包含SEQ ID NO:2的氨基酸232-457的多聚化组分(例如,阿柏西普)。例如,在本发明的一个实施方案中,患者接受治疗至少约24周、52周或100周,例如,其中患者历经24周时间接受约3至约5次注射。在本发明的一个实施方案中,患者接受治疗,例如,约24或更多周,并实现以下一个或多个益处:

[0019] (i) 糖尿病性视网膜病变严重程度量表(DRSS)评分至少2级距基线改善;

[0020] (ii) 糖尿病性视网膜病变严重程度量表(DRSS)评分至少3级距基线改善;

[0021] (iii) 至少约1.9个字母的最佳矫正视觉灵敏度改善;

[0022] (iv) 未出现任何超过4个字母的最佳矫正视觉灵敏度降低;

[0023] (v) 未形成糖尿病性黄斑水肿;

[0024] (vi) 未形成累及中心凹的糖尿病性黄斑水肿;

[0025] (vii) 未出现威胁视力的并发症;

[0026] (viii) 未形成增生性糖尿病性视网膜病变;

[0027] (ix) 未形成前段新生血管;和/或

[0028] (x) 出现约19 μ m的视网膜中央厚度降低。因此,本发明还提供根据上文所述的给药方案,通过施用VEGF拮抗剂使非增生性糖尿病性视网膜病变患者实现以下一个或多个益处的方法:

[0029] (i) 糖尿病性视网膜病变严重程度量表(DRSS)评分至少2级距基线改善;

[0030] (ii) 糖尿病性视网膜病变严重程度量表(DRSS)评分至少3级距基线改善;

[0031] (iii) 至少约1.9个字母的最佳矫正视觉灵敏度改善;

[0032] (iv) 未出现任何超过4个字母的最佳矫正视觉灵敏度降低;

[0033] (v) 未形成糖尿病性黄斑水肿;

[0034] (vi) 未形成累及中心凹的糖尿病性黄斑水肿;

[0035] (vii) 未出现威胁视力的并发症;

[0036] (viii) 未形成增生性糖尿病性视网膜病变;

[0037] (ix) 未形成前段新生血管;

[0038] 和/或

[0039] (x) 出现约19 μ m的视网膜中央厚度降低。

[0040] 例如,本发明提供一种造成患者中非增生糖尿病性视网膜病变的糖尿病性视网膜病变严重程度量表(DRSS)水平降低或防止其增加(参见,例如,图18)(例如,增加至少2或3个水平)的方法,包括(例如,通过玻璃体内注射)向患者的眼施用,

[0041] (i) 3个每月一次剂量、随后一个或多个每16周一次第二剂量,其中第一个第二剂

量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用,或

[0042] (ii) 3或4或5个每月一次剂量、随后一个或多个每8周一次第二剂量;

[0043] 的约2mg VEGF拮抗剂,例如,所述拮抗剂(i)包含了(1)包含SEQ ID NO:2的氨基酸27至129的VEGFR1组分;(2)包含SEQ ID NO:2的氨基酸130-231的VEGFR2组分;和(3)包含SEQ ID NO:2的氨基酸232-457的多聚化组分(例如,阿柏西普)。

[0044] 本发明还提供一种在其眼具有非增生糖尿病性视网膜病变的受试者(例如,人)的眼中治疗或预防威胁视力的并发症或失明出现或再出现的方法,所述方法包括(例如,通过玻璃体内注射)向受试者的眼(i) 3个每月一次剂量、随后一个或多个每16周一次第二剂量,其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用,或(ii) 3或4或5个每月一次剂量、随后一个或多个每8周一次第二剂量的约2mg作为基于VEGF受体的嵌合分子的VEGF拮抗剂。任选地,还向受试者的另一只眼施用VEGF拮抗剂,即便该眼并未患病、罹患较低水平DRSS或罹患另一种生血管性眼病。例如,在本发明的一个实施方案中,VEGF拮抗剂是基于VEGF受体的嵌合分子,所述嵌合分子(i)包含了(1)包含SEQ ID NO:2的氨基酸27至129的VEGFR1组分;(2)包含SEQ ID NO:2的氨基酸130-231的VEGFR2组分;和(3)包含SEQ ID NO:2的氨基酸232-457的多聚化组分;(ii)包含(1)第一VEGF受体的免疫球蛋白样(Ig)结构域2和(2)第二VEGF受体的Ig结构域3,和(3)多聚化组分;(iii)是阿柏西普;或(iv)是康柏西普(conbercept)。

[0045] 本发明的一个方面是一种包装盒(package),其包含:

[0046] 药物容器;和

[0047] 使用药物在需要这种治疗的患者中治疗或预防糖尿病性视网膜病变的说明书,所述说明书指示通过向患者的眼施用药物,如下使用该药物,

[0048] (i) 3个每月一次剂量、随后一个或多个每16周一次第二剂量,其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用,或

[0049] (ii) 3或5个每月一次剂量、随后一个或多个每8周一次第二剂量;约2mg作为基于VEGF受体的嵌合分子的VEGF拮抗剂。

[0050] 本发明的另一个方面是一种包装盒,其中VEGF拮抗剂

[0051] (i)包含了(1)包含SEQ ID NO:2的氨基酸27至129的VEGFR1组分;(2)包含SEQ ID NO:2的氨基酸130-231的VEGFR2组分;和(3)包含SEQ ID NO:2的氨基酸232-457的多聚化组分;

[0052] (ii)包含(1)第一VEGF受体的免疫球蛋白样(Ig)结构域2和(2)第二VEGF受体的Ig结构域3,和(3)多聚化组分;

[0053] (iii)是阿柏西普;或

[0054] (iv)是康柏西普。

[0055] 本发明的另一个方面是一种包装盒,其中所述说明书指示,通过玻璃体内注射施用药物。

[0056] 本发明的另一个方面是一种包装盒,其中所述说明书指示,将药物施用3或5个每月一次剂量,随后一个或多个每8周一次剂量。

[0057] 本发明的另一个方面是一种包装盒,其中所述说明书指示,将药物施用3个每月一次剂量,随后一个或多个每16周一次第二剂量,其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂

量后8周(第16周)启用。

[0058] 本发明的另一个方面是一种包装盒,其中所述说明书指示,将药物施用每8周一个剂量。

[0059] 本发明的一个方面是一种包装盒,其包含:

[0060] 药物容器;和

[0061] 使用药物在需要这种治疗的患者中治疗或预防增生性糖尿病性视网膜病变的说明书,其中所述说明书指示通过向患者的眼施用药物来使用该药物,

[0062] (i) 3个每月一次剂量、随后一个或多个每16周一次第二剂量,其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用,或

[0063] (ii) 3或5个每月一次剂量、随后一个或多个每8周一次第二剂量;约2mg作为基于VEGF受体的嵌合分子的VEGF拮抗剂。

[0064] 本发明的另一个方面是一种包装盒,其中VEGF拮抗剂

[0065] (i) 包含了(1)包含SEQ ID NO:2的氨基酸27至129的VEGFR1组分;(2)包含SEQ ID NO:2的氨基酸130-231的VEGFR2组分;和(3)包含SEQ ID NO:2的氨基酸232-457的多聚化组分;

[0066] (ii) 包含(1)第一VEGF受体的免疫球蛋白样(Ig)结构域2和(2)第二VEGF受体的Ig结构域3,和(3)多聚化组分;

[0067] (iii) 是阿柏西普;或

[0068] (iv) 是康柏西普。

[0069] 本发明的其他实施方案将从查看后续详述中变得显而易见。

[0070] 附图简述

[0071] 图1显示本发明的示例性给药方案。在这个方案中,单个“初始剂量”的VEGF拮抗剂(“VEGFT”)在治疗方案伊始(即在“第0周”)施用,二个“第二剂量”分别第4周和第8周施用,并且此后,至少六个“第三剂量”每8周一次施用,即,在第16、第24、第32、第40、第48、第56周等施用。这种VEGF拮抗剂给药方案形成本发明的部分。

[0072] 图2显示本发明的第二示例性给药方案。在这个方案中,三个每月一次剂量(“Q4wk剂量”)的VEGF拮抗剂在治疗方案伊始(即在第0、第4和第8周)施用,随后单个剂量在最后Q4wk剂量后8周施用(“Q8wk剂量”) (即,在第16周)施用,随后三个或更多个追加剂量在Q8wk剂量后16周及此后每16周一次施用(“Q16wk剂量”) (即,在第32、第48、第64周等)。这种VEGF拮抗剂给药方案形成本发明的部分。

[0073] 图3总结了III期、双盲、随机分配、设对照的PANORAMA研究设计。中等严重至重度NPDR患者接受(i)假性注射(“假性组”),(ii)3个每月一次剂量,随后一个或多个每16周一次第二剂量,其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用(“组1”),或(iii)5个每月一次剂量,随后一个或多个每8周一次第二剂量(“组2”)。

[0074] 图4总结了假性组、组1和组2的PANORAMA给药方案。X=有效注射;0=假性注射。

[0075] 图5描述了每个给药组中PANORAMA研究群体的基线处置和人口统计数据,给药组包括:假性组、组1、组2和组1与组2联合(全部IAI)。IAI=玻璃体内阿柏西普注射。

[0076] 图6描述了每个给药组中PANORAMA研究群体的基线疾病特征,给药组包括:假性组、组1、组2和组1与组2联合(全部IAI)。

[0077] 图7阐述了每个给药组(假性组、组1、组2和组1与组2联合:“全部IAI”)中PANORAMA受试者接受的注射的次数。

[0078] 图8显示每个给药组(假性组、组1、组2和全部IAI(组1与组2联合))中依据糖尿病性视网膜病变严重程度量表(DRSS)实现 ≥ 2 级距基线改善的PANORAMA患者的比例。

[0079] 图9显示每个给药组(假性组、组1、组2和全部IAI(组1与组2联合))中依据糖尿病性视网膜病变严重程度量表(DRSS)实现 ≥ 3 距基线改善的PANORAMA患者的比例。

[0080] 图10显示每个给药组(假性组、组1、组2和全部IAI(组1与组2联合))中直至第24周出现视力威胁并发症(VTC;增生性糖尿病性视网膜病变(PDR)/前段新生血管(ASNV))和/或累及中心凹的糖尿病性黄斑水肿(CI-DME)的PANORAMA患者的比例。

[0081] 图11阐述了直至24周每个PANORAMA给药组(假性组、组1、组2和组1与组2联合:“全部IAI”)的最佳矫正视觉灵敏度(BCVA)评分(早期治疗糖尿病性视网膜病变研究(ETDRS)字母)的平均变化。

[0082] 图12总结了直至第24周每个PANORAMA给药组(假性组、组1、组2和全部IAI(组1与组2联合))的视网膜中央厚度(CRT, μm)的平均变化。

[0083] 图13总结了直至第24周PANORAMA假性组和全部IAI组(组1与组2联合)中研究眼的眼治疗期间发生不良事件(TEAE)。FAS/SAF=完整分析集/安全分析集

[0084] 图14总结了直至第24周PANORAMA假性组和全部IAI组(组1与组2联合)中研究眼的眼严重治疗期间发生不良事件(TEAE)。FAS/SAF=完整分析集/安全分析集。

[0085] 图15总结了直至第24周PANORAMA假性组和全部IAI组(组1与组2联合)出现的研究眼眼内炎症。

[0086] 图16总结了直至第24周PANORAMA假性组和全部IAI组(组1与组2联合)出现的抗血小板试验协作(anti-platelet trialists' collaboration; APTC)事件。

[0087] 图17总结了直至第24周PANORAMA受试者的死亡。

[0088] 图18是国际临床糖尿病性视网膜病变疾病严重程度量表(DRSS)详表。

[0089] 图19是52周后PANORAMA试验的结果汇总—每个治疗组中出现至少2级DRSS改善的患者的百分数和形成威胁视力的并发症(VTC)和/或累及中心凹的糖尿病性黄斑水肿(CI-DME)的受试者的百分数。

[0090] 图20总结直至第52周给予假性、2q16(来自6)和2q8(来自9)治疗组中受试者的有效注射剂的次数。

[0091] 图21总结在第52周时假性组、2q16组和2q8组中具有至少2级DRSS距基线改善的患者的比例。LOCF(last observation carried forward)=直至第52周的末次观测值结转。

[0092] 图22总结在第8周、第12周、第24周、第40周和第52周时每个治疗组(假性组、2q16组和2q8组)中具有至少2级DRSS距基线改善的受试者的比例。

[0093] 图23总结了直至第52周每个治疗组(假性组、2q16组和2q8组)中形成威胁视力的并发症(VTC)和/或累及中心凹的糖尿病性黄斑水肿(CI-DME)的患者的百分数。

[0094] 图24是每个治疗组(假性组、2q16组和2q8组)中随时间推移受试者形成威胁视力的并发症的概率的Kaplan-Meier曲线。VTE=VEGF-Trap眼。VTC=威胁视力的并发症。

[0095] 图25总结了每个治疗组(假性组、2q16组和2q8组)中受试者形成CI-DME的时间。

[0096] 图26总结了历经52周每个治疗组(假性组、2q16组和2q8组)中受试者的最佳矫正

视觉灵敏度(ETDRS字母)的平均变化。

[0097] 图27总结了历经52周每个治疗组(假性组、2q16组和2q8组)中受试者的视网膜中央厚度(μm)。

[0098] 图28总结了52周后每个治疗组(假性组、2q16组和2q8组)中治疗眼中受试者出现的眼治疗期间发生不良事件(TEAE)的发生率。

[0099] 图29总结了52周后每个治疗组(假性组、2q16组和2q8组)中治疗眼中受试者出现的眼严重治疗期间发生不良事件(TEAE)的发生率。

[0100] 图30总结了52周后每个治疗组(假性组、2q16组和2q8组)中治疗眼中受试者出现的眼炎症的发生率。

[0101] 图31总结了52周后每个治疗组(假性组、2q16组和2q8组)中治疗眼中受试者出现的抗血小板试验协作(APTC)事件的发生率。

[0102] 图32总结了52周后每个治疗组(假性组、2q16组和2q8组)中具有三级或更高改善的患者的比例。

[0103] 发明详述

[0104] 本发明包括异乎寻常有效的在患者中防止无糖尿病性黄斑水肿情况下非增生性糖尿病性视网膜病变进展成更晚期和威胁视力的病症(如眼的增生性糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿和/或前段新生血管)的方法。实际上,正接受本发明阿柏西普给药方案的中等严重至重度非增生性糖尿病性视网膜病变患者出现病情进展逆转,实现两级或更高DRSS水平改善。正接受本发明给药方案的受试者的眼还相对于未治疗的眼出现威胁视力的并发症发生情况减少。这种防止可以通过使用本文所述的给药方案向患者的眼施用VEGF拮抗剂(如阿柏西普)来实现。

[0105] 在描述本发明之前,应该理解本发明不限于所描述的具体方法和实验条件,因为这样的方法和条件可以变化。还应该理解的是,文中使用的术语仅仅是为了描述特定实施方案的目的,而不是为了限制,因为本发明的范围将仅由所附权利要求来限制。

[0106] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。如本文所用,在提到具体列举的数值中使用时,术语“约”意指该值可以从列举的值变动不多于1%。例如,如在此使用的,表述“约100”包括99和101以及之间的所有值(例如99.1、99.2、99.3、99.4等)。

[0107] 虽然在本发明的实施或测试中可以使用与本发明中所述相似或等价的任何方法和材料,这里描述了优选的方法和材料。

[0108] 受试者或患者可以是哺乳动物,例如人(例如,50、55、60、65或70岁或以上的人)、兔、小鼠、非人灵长类、猴或大鼠。在本发明的一个实施方案中,受试者或患者先前针对DR,例如,PDR接受了不同治疗(例如,全视网膜光凝(激光)治疗)。在本发明的一个实施方案中,既往治疗未充分治疗DR。在本发明的一个实施方案中,患者或受试者未患有DME和/或CI-DME。在本发明的一个实施方案中,受试者或患者具有糖尿病(例如,1型或2型)。

[0109] 给药方案

[0110] 本发明提供用于治疗生血管性眼病(如,任何严重程度水平的糖尿病性视网膜病变,例如,增生性或非增生糖尿病性视网膜病变(NPDR),例如,中等严重NPDR或重度NPDR)的方法。本发明的方法包括依次向受试者或患者(例如,人如18岁或以上的人)的眼施用多剂

VEGF拮抗剂(例如,阿柏西普)。在本发明的一个实施方案中,患者患有糖尿病(例如,1型或2型)。如本文所用,“依次施用”意指在不同时间点,例如,在预定间隔(例如,数小时、数天、数周或数月)分隔的不同天向患者的眼施用每剂VEGF拮抗剂。本发明包括这样的方法,所述方法包括依次向患者的眼施用单个初始剂量的VEGF拮抗剂,随后一个或多个第二剂量的VEGF拮抗剂,随后一个或多个第三剂量的VEGF拮抗剂。

[0111] 本发明提供用于在受试者中治疗或预防生血管性眼病(例如,NPDR);防止DR(例如,NPDR)进展成更严重形式或其并发症(例如,进展成PDR、ASNV、DME和/或CI-DME);造成NPDR的DRSS减少;治疗或预防VTC或失明出现或再出现的方法,所述方法包括向受试者的眼施用三个或四个或五个初始每月一次剂量的VEGF拮抗剂(例如,阿柏西普),随后每八周一个或多个第二剂量。在本发明的一个实施方案中,向患有病症的眼施用拮抗剂,并且任选地即便该病尚未在另一只眼中表现出来,或如果不太严重的病症形式已经表现出来或如果另一生血管性眼病侵袭另一只眼,还用相同或不同给药方案治疗该另一只眼。因此,本发明提供这样的方法,所述方法包括向受试者(例如,人)的眼(例如,通过玻璃体内注射)施用0.5或2mg剂量的VEGF拮抗剂,作为3或4或5个每月一次剂量,随后从初始3或4或5个每月一次剂量的最后一个剂量起计数,每8周一剂。在本发明的一个实施方案中,向患有病症的眼施用拮抗剂,并且任选地即便该病尚未在另一只眼中表现出来,或如果不太严重的病症形式已经表现出来或如果另一生血管性眼病侵袭另一只眼,还用相同或不同给药方案治疗该另一只眼。在本发明的一个示例性实施方案中,将单个初始剂量的VEGF拮抗剂(例如,2mg)在治疗方案的首日(即,在第0周)施用至患者的眼(例如,通过玻璃体内注射),随后两个第二剂量,各自在紧邻前剂后四周(即,在第4周和在第8周)施用,随后至少5个第三剂量,各自在紧邻前剂后八周(即,在第16周、第24周、第32周、第40周和第48周)施用。在该治疗方案期间,第三剂量可以无限地续用(按8周或更多周间隔)。图1中以图形描述了这种示例性施用方案。

[0112] 本发明还包括在受试者中治疗或预防生血管性眼病(例如,NPDR);防止DR(例如,NPDR)进展成更严重形式或其并发症(例如,进展成PDR、ASNV、DME和/或CI-DME);造成NPDR的DRSS减少;治疗或预防VTC或失明出现或再出现的方法,所述方法包括向受试者的眼(例如,通过玻璃体内注射)施用:

[0113] (A) 三个初始每月一次剂量(例如,每4周一次或“Q4wk”)的VEGF拮抗剂(例如,2mgs);随后

[0114] (B) 在紧邻前剂后8周,向受试者的眼施用单次剂量(例如,2mg)的VEGF拮抗剂(“Q8wk”);随后

[0115] (C) 在紧邻前剂后16周并且此后每16周(“Q16wk”)一次,向受试者的眼施用一个或多个其他(维持剂量(例如,2mg))的VEGF拮抗剂(例如,阿柏西普)(在第32周、第48周和第64周等,从第一个初始每月一次剂量起计数)。例如参见图2。本发明的方法包括将VEGF拮抗剂作为(i) 3个每月一次剂量、随后一个或多个每16周一次第二剂量施用,其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用。在本发明的一个实施方案中,向患有病症的眼施用拮抗剂,并且任选地即便该病尚未在另一只眼中表现出来,或如果不太严重的病症形式已经表现出来或如果另一生血管性眼病侵袭另一只眼,还用相同或不同给药方案治疗该另一只眼。

[0116] 在本发明的一个示例性实施方案中,在初始主剂量后,将每个第二剂量在紧邻前剂后施用2至4(例如,2、2^{1/2}、3、3^{1/2}或4)周,和/或将每个第三剂量在紧邻前剂后至少8(例如,8、8^{1/2}、9、9^{1/2}、10、10^{1/2}、11、11^{1/2}、12、12^{1/2}、13、13^{1/2}、14、14^{1/2}或更多)周施用。备选地,在第二剂量后,基于如医师或其他有资质的医学从业人员所评估的眼观和/或解剖结局,VEGF拮抗剂基于需要/临机应变地(pro re nata,PRN)施用。

[0117] 本发明还包括在受试者中治疗或预防生血管性眼病(例如,NPDR);防止DR(例如,NPDR)进展成更严重形式或其并发症(例如,进展成PDR、ASNV、DME和/或CI-DME);造成NPDR的DRSS减少;治疗或预防VTC或失明出现或再出现的方法,所述方法包括向受试者的眼(例如,通过玻璃体内注射)施用:

[0118] (A) 三个初始每月一次剂量(例如,每4周一次或“Q4wk”)的VEGF拮抗剂(例如,阿柏西普或康柏西普,例如,0.5mg或2.0mg);随后

[0119] (B)

[0120] • 在紧邻前剂后3个月(或每12周或每季度一次),向受试者的眼施用一剂或多剂VEGF拮抗剂;或

[0121] • 基于如医师或其他有资质的医学从业人员所评估的眼观和/或解剖结局,基于需要/临机应变地(PRN)向受试者的眼施用VEGF拮抗剂。

[0122] 术语“初始剂量”、“第二剂量”和“第三剂量”是指施用VEGF拮抗剂的时间顺序。因此,“初始剂量”是在治疗方案开始时施用的剂量(也称为“基线剂量”);“第二剂量”是在初始剂量之后施用的剂量;“第三剂量”是在第二剂量之后施用的剂量。初始剂量、第二剂量和第三剂量都可以含有相同量的VEGF拮抗剂,但通常在施用频率方面将会彼此不同。然而,在某些实施方案中,在治疗过程中初始剂量、第二剂量和/或第三剂量中所含的VEGF拮抗剂的量将彼此不同(例如适当地调高或调低)。

[0123] 如本文所用,短语“紧接前剂”是指在一系列多次施用中,在顺序上没有间隔剂量的紧邻下一个剂量之前,向患者的眼施用的VEGF拮抗剂的剂量。

[0124] 在本发明的一个实施方案中,历经24、48、52、96或100周(或更长)过程实施VEGF拮抗剂给药方案。

[0125] 在本发明的一个实施方案中,接受这种给药方案的患者(例如,患有NPDR的患者)在第24周或第48周或第52周在眼中显示出至少2级DRSS(糖尿病性视网膜病变严重程度量表)距基线(在治疗开始之前)改善。在本发明的一个实施方案中,眼中出现3级改善。

[0126] 本发明的方法可以包括向患者的眼施用任何数目的VEGF拮抗剂第二剂量和/或第三剂量。例如,在某些实施方案中,仅向患者的眼施用单次第二剂量。在其他实施方案中,向患者的眼施用两次或更多次(例如2、3、4、5、6、7、8次或更多次)第二剂量。同样地,在某些实施方案中,仅向患者的眼施用单次第三剂量。在其他实施方案中,向患者的眼施用两次或更多次(例如2、3、4、5、6、7、8或更多次)第三剂量。

[0127] 在包括多个第二剂量的实施方案中,每个第二剂量可以与其他第二剂量以相同的频率施用。例如,可以将每个第二剂量在紧邻前剂后4周施用至患者的眼。相似地,在包括多个第三剂量的实施方案中,每个第三剂量可以与其他第三剂量以相同的频率施用。例如,可以将每个第三剂量在紧邻前剂后8周施用至患者的眼。备选地,向患者的眼施用第二和/或第三剂量的频率可以在治疗方案期间变动。例如,本发明包括这样的方法,所述方法包括向

患者的眼施用单个初始剂量的VEGF拮抗剂,随后一个或多个第二剂量的VEGF拮抗剂,随后至少5个第三剂量的VEGF拮抗剂,其中将首批四个第三剂量在紧邻前剂后8周施用,并且其中将每个后续第三剂量在紧邻前剂后8至12(例如,8、8^{1/2}、9、9^{1/2}、10、10^{1/2}、11、11^{1/2}、12)周施用。也可以在治疗过程中由医生根据临床检查后个体患者的需要调整施用的频率。

[0128] 在本发明的一个实施方案中,根据本发明的给药方案向受试者施用VEGF拮抗剂,其与其他治疗剂(例如,维生素或膳食补充剂)或治疗性操作(例如激光治疗或手术)联合。例如,在一个实施方案或本发明中,受试者接受联合VEGF拮抗剂的激光治疗,如全视网膜光凝(激光)治疗。在本发明的一个实施方案中,受试者事先接受激光治疗,例如以治疗DR(例如,PDR),但转换成根据本发明的VEGF拮抗剂给药方案。

[0129] 术语“结合”表示可以将组分(VEGF拮抗剂)连同又一治疗剂配制成单一组合物,例如,用于同时递送,或分别配制成两种或更多种组合物(例如,试剂盒)。每种组分可以在不同于另一组分施用的时间施用;例如,可以按间隔时间在给定时间段内非同时地(例如,分别地或依次)给予每种施用。另外,可以将分别的组分通过相同或通过不同途径施用至受试者。

[0130] VEGF拮抗剂

[0131] 本发明的方法包括根据本文所述的指定给药方案,向患者的眼施用VEGF拮抗剂。如本文所用,表述“VEGF拮抗剂”意指阻断、减少或干扰VEGF正常生物学活性的任何分子。

[0132] VEGF拮抗剂包括干扰VEGF和天然VEGF受体之间相互作用的分子,例如,与VEGF或VEGF受体结合并且阻止或妨碍VEGF和VEGF受体之间相互作用的分子。具体的示例性VEGF拮抗剂包括抗VEGF抗体及其抗原结合片段(例如,Fab或F(ab)₂)、抗VEGF受体抗体及其抗原结合片段、抗VEGF和抗VEGF受体单链抗体、抗VEGF和抗VEGF受体双特异性抗体及其抗原结合片段、抗VEGF和抗VEGF受体DARPin(设计的锚蛋白重复序列蛋白)和基于VEGF受体的嵌合分子(本文也称作“VEGF-Trap”)。

[0133] 基于VEGF受体的嵌合分子包括嵌合多肽,其包含VEGF受体如VEGFR1(也称作Flt1)和/或VEGFR2(也称作Flk1或KDR)的两个或更多个免疫球蛋白(Ig)样结构域,并且还可以含有多聚化结构域(例如,促进两个或更多个嵌合多肽多聚化[例如,二聚化]的Fc结构域)。一种基于VEGF受体的示例性嵌合分子是称作VEGFR1R2-Fc Δ C1(a)的分子,其由SEQ ID NO:1的核酸序列编码。VEGFR1R2-Fc Δ C1(a)包含三个组分:(1)包含SEQ ID NO:2的氨基酸27至129的VEGFR1组分;(2)包含SEQ ID NO:2的氨基酸130至231的VEGFR2组分;和(3)包含SEQ ID NO:2的氨基酸232至457的多聚化组分(“Fc Δ C1(a)”) (在本发明方法中所用的VEGF拮抗剂中可以包括或可以不包括SEQ ID NO:2的C端氨基酸[即,K458];参见,例如,美国专利7,396,664)。SEQ ID NO:2的氨基酸1-26是信号序列。

[0134] 下文所述实施例中所用的VEGF拮抗剂是包含VEGFR1R2-Fc Δ C1(a)分子的分子(例如,其同型二聚体)并且在本文中称作“VEGFT”。例如在US7,396,664、7,303,746和WO 00/75319中公开了可以在本发明背景下使用的额外的基于VEGF受体的嵌合分子。

[0135] 在本发明的一个实施方案中,VEGF拮抗剂是基于VEGF受体的嵌合分子,所述嵌合分子是包含以下者的多肽(或其同型二聚体):

[0136] (1) 第一VEGF受体(例如,VEGFR1)的免疫球蛋白样(Ig)结构域2;

[0137] (2) 第二VEGF受体(例如,VEGFR2)的Ig结构域3;和

[0138] (3) 多聚化组分(例如,Fc或其变体)。

[0139] 在本发明的一个实施方案中,VEGF拮抗剂是基于VEGF受体的嵌合分子,所述嵌合分子是包含以下者的多肽(或其同型二聚体):

[0140] (1) 第一VEGF受体(例如,VEGFR1)的免疫球蛋白样(Ig)结构域2;

[0141] (2) 第二VEGF受体(例如,VEGFR2)的Ig结构域3;

[0142] (3) 第二VEGF受体(例如,VEGFR2)的免疫球蛋白样(Ig)结构域4;和

[0143] (4) 多聚化组分(例如,Fc或其变体)。

[0144] 可以在本发明背景下使用的示例性VEGF拮抗剂例如包括VEGF mini-Trap(参见,例如US7087411)、阿柏西普、抗VEGF DARPin(如Abicipar Pegol VEGF DARPin)、单链(例如,VL-VH)抗VEGF抗体(如brodalumab(RTH258))、例如还与ANG2结合的单特异性、多特异性或双特异性抗VEGF抗体或其抗原结合片段(如RG7716)、来尼珠单抗(LUCENTIS)或贝伐单抗(AVASTIN)和康柏西普。

[0145] 生血管性眼病

[0146] 本发明的方法可以用来根据本文所述的给药方案,通过向受试者的眼施用治疗有效量的VEGF拮抗剂(例如,2mg阿柏西普),治疗或预防任何生血管性眼病。如本文所用的表述“生血管性眼病”意指由血管生长或增生引起或与之相关或由血管泄漏引起的任何眼病。使用本发明方法可治疗的生血管性眼病的非限制性实例包括年龄相关性黄斑变性(例如,湿性AMD、渗出性AMD等)、视网膜静脉闭塞(RVO)、视网膜中央静脉闭塞(CRVO;例如,CRVO后黄斑水肿)、视网膜支静脉闭塞(BRVO)、糖尿病性黄斑水肿(DME)、脉络膜血管新生(CNV;例如,近视CNV)、虹膜血管新生、新生血管性青光眼、青光眼中术后纤维化、增生性玻璃体视网膜病变(PVR)、视盘血管新生、角膜新血管形成、视网膜血管新生、玻璃体血管新生、血管翳、翼状胬肉、血管性视网膜病变和糖尿病性视网膜病变如非增生糖尿病性视网膜病变和增生性糖尿病性视网膜病变等。

[0147] 糖尿病性视网膜病变是可以在患有糖尿病的人中出现的渐进性疾病。一般,它造成视网膜(眼底处光敏感衬层)渐进性损伤。糖尿病性视网膜病变是威胁视力的严重糖尿病并发症。随时间推移,糖尿病损伤在视网膜中的血管并且当这些微小血管泄漏血液和其他流体时,糖尿病性视网膜病变出现。该疾病一般侵袭双眼。人患糖尿病时间越长,他们将越可能形成糖尿病性视网膜病变。如果任其不治疗,则糖尿病性视网膜病变可以造成失明。

[0148] 糖尿病性视网膜病变的症状可以包括:

[0149] • 看到斑点或悬浮物

[0150] • 视力模糊

[0151] • 在您视心处有深色或空斑点

[0152] • 夜晚难以看清

[0153] 因此,为了保护视力,至关重要的是,制止或阻碍糖尿病性视网膜病变进展成其更威胁视力的晚期,例如,增生性糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿和/或前段新生血管(ASNV)。Klein等人,视网膜血管直径变化和糖尿病性视网膜病变发生率和进展(Changes in Retinal Vessel Diameter and Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy),Arch.Ophthalmol.130(6):749-755(2012)。

[0154] 前段新生血管是虹膜的血管新生和/或虹膜角膜角的限定性血管新生。

[0155] 随着糖尿病性视网膜病变进展,它达到更晚期阶段,包括:

[0156] 1. 轻微非增生性视网膜病变。这阶段的特征在于视网膜的微小血管中小面积球囊样肿胀,称作微动脉瘤。这些微动脉瘤可以使流体泄漏入视网膜;随后是

[0157] 2. 中等非增生性视网膜病变。随着病情进展,滋养视网膜的血管可能肿胀并扭曲。它们还可能丧失其血液运输能力。两种病状均造成视网膜外观的特征性变更并可能促成糖尿病性黄斑水肿;随后是

[0158] 3. 重度非增生性视网膜病变。在这个阶段,更多血管受阻,剥夺向视网膜各区域的供血。这些区域分泌生长因子,所述生长因子向视网膜发送长出新血管的信号;并且随后

[0159] 4. 增生性糖尿病性视网膜病变 (PDR)。参见下文。

[0160] 非增生性糖尿病性视网膜病变 (NPDR) 是糖尿病患者中不以血管新生为特征并且其阶段也可以根据糖尿病性视网膜病变严重程度量表 (DRSS) 定级的早期视网膜病变。NPDR 等级例如包括早期、中等、中等严重和重度。在本发明的一个实施方案中,中等严重至重度 NPDR 是依据 47 至 53 (例如,47 或 53) 的严重程度水平。在本发明的一个实施方案中,中等严重至重度 NPDR 患者 (例如,患有 1 型或 2 型糖尿病的人,例如 18 岁或以上) 以如下一者或多者为特征:

[0161] • 无黄斑水肿 (例如,威胁黄斑中心凹);

[0162] • 可以安全地推迟全视网膜光凝术至少 6 个月;

[0163] • 具有 69 或更大的基线最佳矫正视觉灵敏度 (BCVA) ETDRS 字母评分 (例如,20/40 或更好的 Snellen 视觉灵敏度);

[0164] • 无视网膜血管新生;

[0165] • 无下前段新生血管 (ASNV);

[0166] • 无玻璃体出血;和/或

[0167] • 无牵拉性视网膜脱离。

[0168] 增生性糖尿病性视网膜病变 (PDR) 是更晚期形式的糖尿病性视网膜病变。在这个阶段,脆弱的新血管可能开始在视网膜中生长并长入玻璃体 (充满眼底的凝胶样流体)。新血管可以使血液泄漏入玻璃体,使视力模糊。

[0169] 因此,本发明包括依据本文所述的给药方案,通过向受试者的眼施用 VEGF 拮抗剂 (例如,2mg 阿柏西普),在受试者的眼中治疗或预防糖尿病性视网膜病变的方法,无论受试者的眼是否具有中等严重 NPDR (非增生糖尿病性视网膜病变) 或重度 NPDR (例如,中等严重至重度 NPDR) 或 PDR (增生性糖尿病性视网膜病变),例如,其中受试者糖尿病性视网膜病变的 DRSS 是 47 或 53。在本发明的一个实施方案中,受试者未患有糖尿病性黄斑水肿 (DME) 和/或累及中心凹的糖尿病性黄斑水肿 (CI-DME)。在非增生糖尿病性视网膜病变患者中,本文所述的给药方案可以用来防止患者进展到更重度形式的 NPDR 或进展到增生性糖尿病性视网膜病变、ASNV、DME 和/或 CI-DME。实际上,本发明的给药方案可以用来逆转患有 NPDR 的患者 (例如,其未患有 DME 和/或 CI-DME) 中 DRSS 的增加 (或防止其增加) 例如多达 2 个水平或更高,例如,3 个水平。

[0170] 图 18 中详述国际临床糖尿病性视网膜病变疾病严重程度量表 (DRSS),包括其水平。

[0171] 患有 NPDR 的受试者面临患有多种威胁视力的并发症或事件 (VTC) 和失明 (例如,继

发于这种VTC的失明) 的风险。威胁视力的并发症定义为PDR的复杂结局(包括患有认为由PDR所致的玻璃体出血或牵拉性视网膜脱离) 和ASNV的患者。ASNV定义为虹膜的血管新生(至少2个累积性时钟小时) 和/或虹膜角膜角的限定性血管新生。给药方案减少患有NPDR的受试者中这类VTCs和/或失明的发生率。因此, 本发明提供依据本文所述的给药方案, 通过向受试者的眼施用VEGF拮抗剂(阿柏西普, 例如, 2.0mg), 在例如患有NPDR或PDR的受试者中防止VTC和/或失明出现或再出现(一次或多次初始发生后) 的方法。这类方法不仅可以包括治疗一只患有VTC的眼的步骤, 还包括治疗另一只眼, 即便另一只眼中VTC和/或失明尚未发生, 从而防止VTC和/或失明。

[0172] 药物制剂

[0173] 本发明包括这样的方法, 其中向患者的眼施用包含于药物制剂内部的VEGF拮抗剂。该药物制剂可以包含VEGF拮抗剂连同至少一种非活性成分, 如, 例如, 可药用载体。可以将其他物质并入药物组合物中, 以引起转移、递送、耐受性改善等。术语“可药用”意指由联邦或州政府的监管机构批准或者列于美国药典或其他普遍认可的药典中, 用于动物并且更具体适用于人类中。术语“载体(carrier)”指与抗体一起施用的稀释剂、辅助剂、赋形剂或溶媒(vehicle)。在所有药物化学家已知的处方集中可以找到许多合适的制剂: Remington's Pharmaceutical Sciences(第15版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1975), 特别是其中Blaug, Seymour的第87章。这些制剂例如包括粉末、糊状物、软膏、胶浆、蜡、油、脂质、含有小泡的(阳离子或阴离子) 脂质(如LIPOFECTIN™)、DNA缀合物、无水吸收糊状物、水包油和油包水乳液、卡巴蜡乳液(各种分子量的聚乙二醇)、半固体凝胶和含有卡巴蜡的半固体混合物。前述任一混合物可以在本发明方法的背景下是适宜的, 条件是VEGF拮抗剂未被制剂失活并且制剂与施用途径生理相容性和可耐受。药剂师熟知对赋形剂和载体有关的额外信息, 还参见Powell等人PDA(1998) J Pharm Sci Technol. 52:238-311及其中引文。

[0174] 可以通过将VEGF拮抗剂溶解、悬浮或乳化于常规用于注射的无菌水介质或油质介质中, 配制在本发明背景下可用于注射施用的药物制剂。作为注射用水性介质, 例如有生理盐水、含有葡萄糖的等渗溶液和其他助剂等, 其可以与适当的增溶剂如醇(例如乙醇)、多元醇(例如丙二醇、聚乙二醇)、非离子表面活性剂[例如聚山梨醇酯80、HCO-50(氢化蓖麻油的聚氧乙烯(50mol) 加合物)]等组合使用。作为油性介质, 可以例如使用芝麻油、大豆油等, 其可以与增溶剂如苯甲酸苄酯、苯甲醇等组合使用。如果需要, 如此制备的注射剂可以灌装在合适的安瓿中。

[0175] 在本发明的一个实施方案中, 向受试者施用的药物制剂包含阿柏西普, 例如, 在10mM磷酸钠、40mM氯化钠、0.03%聚山梨醇酯20和5%蔗糖, pH 6.2中的约40mg/mL阿柏西普。

[0176] 在本发明的一个实施方案中, 向受试者施用的药物制剂包含VEGF拮抗剂(例如, 阿柏西普或康柏西普, 例如, 40mg/ml) 和:

[0177] (a) 焦磷酸盐(例如, 5mM-250mM)。在本发明的一个实施方案中, 制剂还包含NaCl、柠檬酸钠、柠檬酸、甘露糖醇和聚山梨醇酯-80, 例如, pH 5.2;

[0178] (b) 缓冲剂如组氨酸盐如组氨酸-HCl或组氨酸-乙酸盐(例如, 10mM至50mM), 例如, pH 5.7至6.2; 糖如蔗糖、海藻糖、甘露糖醇或葡萄糖(例如, 多于6%, 但是不多于10%, 例如, 2.5%至10%); 及表面活性剂如聚山梨醇酯20和聚山梨醇酯-80(例如, 0%或0.01%至

0.03%) ;

[0179] (c) 含有组氨酸的缓冲剂如L-组氨酸/组氨酸盐酸盐;非离子型表面活性剂如聚山梨醇酯20 (例如,0.03%)、无机盐如NaCl (例如,40mM) 和糖如蔗糖 (例如,5%), 例如pH 6.0-6.5 (例如,6.2或6.5) ;

[0180] (d) 由组氨酸盐 (例如,其中组氨酸盐是组氨酸-HCl或组氨酸-乙酸盐,例如,10mM至50mM) 组成并具有5.7至6.2的pH的缓冲液;选自蔗糖、海藻糖、甘露糖醇和葡萄糖的糖 (例如,多于6%、但是不多于10%) ;选自聚山梨醇酯20和聚山梨醇酯-80 (例如,0%至0.1%) 的表面活性剂;

[0181] (e) 柠檬酸 (例如,5mM、10mM、15mM、20mM、25mM或30mM)、蔗糖 (例如,1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%)、精氨酸 (例如,5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、30mM、35mM、40mM、45mM或50mM或100mM) 和聚山梨醇酯20 (例如,0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%或0.10%) ;

[0182] (f) 缓冲剂如磷酸盐、乙酸组氨酸、琥珀酸酯、柠檬酸盐、谷氨酸盐和/或乳酸盐 (例如,5-20或5-50mM) ;非离子型表面活性剂如聚山梨醇酯 (例如,PS20或PS80)、聚乙二醇十二烷基醚、泊洛沙姆、4-(1,1,3,3-四甲基丁基) 苯基-聚乙二醇、烷基糖或烷基糖苷、渗透调节剂如多元醇或氨基酸,例如,蔗糖、海藻糖、山梨醇、甘露糖醇、甘油、脯氨酸、精氨酸、甲硫氨酸、甘氨酸、或赖氨酸,其中制剂具有约300mOsm/kg的最终重量摩尔渗透压浓度,并且其中氯阴离子的浓度小于约10mM;pH 5.0-6.5;

[0183] (g) 乙酸钠 (例如,10-15mM) ;蔗糖 (例如,7%) 或海藻糖 (例如,8%) ;和聚山梨醇酯20 (例如,0.03%) ,pH 5.5;或

[0184] (h) 以下任何者:10mM磷酸钠、40mM氯化钠、5% (w/v) 蔗糖、0.03% (w/v) 聚山梨醇酯20,pH 6.2;10mM磷酸钠、9% (w/v) 蔗糖、0.03% (w/v) 聚山梨醇酯20,pH 6.2;10mM磷酸钠、40mM氯化钠、2% (w/v) 脯氨酸、0.03% (w/v) 聚山梨醇酯20,pH 6.2;10mM磷酸钠、3% (w/v) 脯氨酸、0.03% (w/v) 聚山梨醇酯20,pH 6.2;10mM磷酸钠、9% (w/v) 海藻糖、0.03% (w/v) 聚山梨醇酯20,pH 6.2;10mM组氨酸、3% (w/v) 脯氨酸、0.03% (w/v) 聚山梨醇酯20,pH 6.2;10mM组氨酸、9% (w/v) 蔗糖、0.03% (w/v) 聚山梨醇酯20,pH 6.2;或10mM乙酸盐、9% (w/v) 蔗糖、0.03% (w/v) 聚山梨醇酯20,pH 5.2。

[0185] 施用模式

[0186] 可以通过任何已知的递送系统和/或施用方法,将VEGF拮抗剂 (或包含VEGF拮抗剂的药物制剂) 施用至患者。在某些实施方案中,通过眼、眼内、玻璃体内或结膜下注射,将VEGF拮抗剂施用至患者。在其他实施方案中,可以通过局部施用,例如,借助含有VEGF拮抗剂的滴眼剂或其他液体剂、凝胶剂、软膏剂或流体,将VEGF拮抗剂施用至患者并且可以直接施加至眼。向患者或受试者的眼施用指任何向患者或受试者的眼的组织递送 (例如,玻璃体内注射) VEGF拮抗剂 (例如,阿柏西普) 的可接受方法。在本发明的一个实施方案中,向患者或受试者的眼施用指向患有 (例如,如本文中讨论的) 生血管性眼病 (如NPDR) 的眼递送VEGF拮抗剂,并且任选地指向另一只眼递送,即便其未受侵袭。在本发明的一个实施方案中,施用是使用带30号、1/2-英寸注射针的注射器进行玻璃体内注射。例如,在本发明的一个实施方案中,玻璃体内注射约50 μ l,以递送约2mg VEGF拮抗剂 (例如,阿柏西普;例如,在10mM磷酸钠、40mM氯化钠、0.03%聚山梨醇酯20和5%蔗糖,pH 6.2中包含阿柏西普 (例如,约40mg/

mL阿柏西普)的药物制剂中)。在本发明的一个实施方案中,将包含康柏西普、柠檬酸、蔗糖、精氨酸和聚山梨醇酯20的药物制剂中的0.5或2.0mg康柏西普注入眼。

[0187] 其他可能的施用途径例如包括皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外和口服。如果使用这种施用途径,则不递送至眼,而递送至另一种组织,如皮肤、肌肉组织、腹膜、静脉、皮下组织、鼻道、硬脑(脊)膜或口腔。

[0188] 所施用的VEGF拮抗剂的量

[0189] 治疗方案期间向患者的眼施用的每个VEGF拮抗剂剂量(例如,0.5mg或2mg例如阿柏西普)可以含有相同量或基本上相同量的VEGF拮抗剂。备选地,包含于各个剂量内部的VEGF拮抗剂的量可以在治疗方案期间变动。例如,在某些实施方案中,将第一量的VEGF拮抗剂按初始剂量施用,将第二量的VEGF拮抗剂按第二剂量施用,并且将第三量VEGF拮抗剂按第三剂量施用。本发明构思这样的给药方案,其中包含于各个剂量内部的VEGF拮抗剂的量随时间推移增加(例如,每个后续剂量含有比后者更多的VEGF拮抗剂)、随时间推移减少(例如,每个后续剂量含有比后者更少的VEGF拮抗剂),最初增加随后减少,起初减少随后增加,或在整个施用方案期间保持相同。

[0190] 大多数情况下,每个剂量中向患者的眼施用的VEGF拮抗剂的量(例如,0.5mg或2mg,例如阿柏西普或康柏西普)是治疗有效量。如本文所用,短语“治疗有效量”意指导致生血管性眼病的一个或多个症状或指标可检测改善的VEGF拮抗剂剂量,或抑制、防止、减轻或延后生血管性眼病进展的VEGF拮抗剂剂量。在抗VEGF抗体或基于VEGF受体的嵌合分子如VEGFR1R2-Fc Δ C1 (a)的情况下,治疗有效量可以是约0.05mg至约5mg,例如,约0.05mg、约0.1mg、约0.15mg、约0.2mg、约0.25mg、约0.3mg、约0.35mg、约0.4mg、约0.45mg、约0.5mg、约0.55mg、约0.6mg、约0.65mg、约0.7mg、约0.75mg、约0.8mg、约0.85mg、约0.9mg、约1.0mg、约1.05mg、约1.1mg、约1.15mg、约1.2mg、约1.25mg、约1.3mg、约1.35mg、约1.4mg、约1.45mg、约1.5mg、约1.55mg、约1.6mg、约1.65mg、约1.7mg、约1.75mg、约1.8mg、约1.85mg、约1.9mg、约2.0mg、约2.05mg、约2.1mg、约2.15mg、约2.2mg、约2.25mg、约2.3mg、约2.35mg、约2.4mg、约2.45mg、约2.5mg、约2.55mg、约2.6mg、约2.65mg、约2.7mg、约2.75mg、约2.8mg、约2.85mg、约2.9mg、约3.0mg、约3.5mg、约4.0mg、约4.5mg或约5.0mg抗体或基于受体的嵌合分子。

[0191] 含于各个剂量中的VEGF拮抗剂的量可以用毫克抗体/千克患者体重(即,mg/kg)表示。例如,可以将VEGF拮抗剂按约0.0001至约10mg/kg患者体重的剂量施用至患者。

[0192] 治疗群体和有效性

[0193] 本发明的方法可用于已经诊断患有生血管性眼病或面临患有生血管性眼病的风险的患者中治疗生血管性眼病。通常,本发明的方法在启用治疗方案(在“第0周”施用初始剂量)的104周以内,例如,截止第16周结束时、截止第24周结束时、截止第32周结束时、截止第40周结束时、截止第48周结束时、截止第52周结束时、截止第56周结束时等展示有效性。

[0194] 在本发明的一个实施方案中,在治疗生血管性眼病如DR、PDR、NPDR、AMD、CRVO和DME的方法背景下,“有效性”意指,从启用治疗起,患者显示出:

[0195] • 早期治疗糖尿病性视网膜病变研究(ETDRS)视觉灵敏度表上减退15个或更少(例如,14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个)字母;

[0196] • ETDRS表上增加一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11个或更多个)字母;

- [0197] • 维持或改善DRSS评分,例如,DRSS减少2级或3级;
- [0198] • 威胁视力的并发症 (VTC) 和/或失明和/或累及中心凹的糖尿病性黄斑水肿的发生率降低或防止前述病症;和/或
- [0199] • 视网膜中央厚度减少或维持;
- [0200] 例如,其中这类目标中一者或多者在治疗启用的约24或52周内实现。
- [0201] 包装盒
- [0202] 本发明的一个方面是一种包装盒,其包含:
- [0203] 药物容器;和
- [0204] 使用药物在需要这种治疗的患者中治疗或预防糖尿病性视网膜病变的说明书,所述说明书指示通过向患者的眼施用药物,如下使用该药物,
- [0205] (i) 3个每月一次剂量、随后一个或多个每16周一次第二剂量,其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用,或
- [0206] (ii) 3或5个每月一次剂量,随后一个或多个每8周一次第二剂量;
- [0207] 的约2mg作为基于VEGF受体的嵌合分子的VEGF拮抗剂。
- [0208] 本发明的另一个方面是一种包装盒,其中VEGF拮抗剂
- [0209] (i) 包含了(1) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸27至129的VEGFR1组分;(2) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸130-231的VEGFR2组分;和(3) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸232-457的多聚化组分;
- [0210] (ii) 包含(1) 第一VEGF受体的免疫球蛋白样(Ig) 结构域2和(2) 第二VEGF受体的Ig结构域3,和(3) 多聚化组分;
- [0211] (iii) 是阿柏西普;或
- [0212] (iv) 是康柏西普。
- [0213] 本发明的另一个方面是一种包装盒,其中所述说明书指示,通过玻璃体内注射施用药物。
- [0214] 本发明的另一个方面是一种包装盒,其中所述说明书指示,将药物施用3或5个每月一次剂量,随后一个或多个每8周一次剂量。
- [0215] 本发明的另一个方面是一种包装盒,其中所述说明书指示,将药物施用3个每月一次剂量,随后一个或多个每16周一次第二剂量,其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用。
- [0216] 本发明的另一个方面是一种包装盒,其中所述说明书指示,将药物施用每8周一个剂量。
- [0217] 本发明的一个方面是一种包装盒,其包含:
- [0218] 药物容器;和
- [0219] 使用药物在需要这种治疗的患者中治疗或预防增生性糖尿病性视网膜病变的说明书,其中所述说明书指示通过向患者的眼施用药物来使用该药物,
- [0220] (i) 3个每月一次剂量、随后一个或多个每16周一次第二剂量,其中第一个第二剂量在第三个每月一次剂量后8周(第16周)启用,或
- [0221] (ii) 3或5个每月一次剂量,随后一个或多个每8周一次第二剂量;
- [0222] 的约2mg作为基于VEGF受体的嵌合分子的VEGF拮抗剂。

[0223] 本发明的另一个方面是一种包装盒,其中VEGF拮抗剂

[0224] (i) 包含了(1)包含SEQ ID NO:2的氨基酸27至129的VEGFR1组分;(2)包含SEQ ID NO:2的氨基酸130-231的VEGFR2组分;和(3)包含SEQ ID NO:2的氨基酸232-457的多聚化组分;

[0225] (ii) 包含(1)第一VEGF受体的免疫球蛋白样(Ig)结构域2和(2)第二VEGF受体的Ig结构域3,和(3)多聚化组分;

[0226] (iii) 是阿柏西普;或

[0227] (iv) 是康柏西普。

实施例

[0228] 提供以下实施例从而为本领域普通技术人员提供如何产生和使用本发明方法和组合物的完整公开和描述,并且不意图限制本发明人视为其发明的范围。已经作出努力以确保所用数字(例如量、温度等)方面的准确度,但是应当考虑一些实验性误差和偏差。除非另外指明,否则份数是重量份,分子量是平均分子量,温度是摄氏度,并且压力是在大气压或接近大气压。

[0229] 下文所述的全部实施例中所用的示例性VEGF拮抗剂是(除非另外说明)具有两个有功能的VEGF结合单位的二聚体分子。每个有功能的结合单元包含来自VEGFR1的Ig结构域2,其融合至来自VEGFR2的Ig结构域3,后者接下来融合至人IgG1 Fc结构域的铰链区(VEGFR1R2-Fc Δ C1(a);由SEQ ID NO:1编码)。这种VEGF拮抗剂在下文实施例中作为“VEGFT”。出于以下实施例目的,“每月一次”给药等同于每四周一次给药。

[0230] 实施例1:新生血管性AMD受试者中玻璃体内施用基于VEGF受体的嵌合分子(VEGFT)的I期临床试验

[0231] 在这个I期研究中,21位新生血管性AMD受试者接受单个玻璃体内(IVT)剂量的VEGFT。三位受试者的五个组各自接受0.05、0.15、0.5、2或4mg VEGFT,并且六位受试者的第六组接受1mg。未报告与研究药物有关的严重不良事件,并且未报告可辨认的眼内炎症。初步结果显示,在注射VEGFT后,观察到维持直至6周的中心凹厚度和黄斑体积快速减小。在第43天,全部剂量组间,光学相干断层摄影术(OCT)时平均过多视网膜厚度[过多视网膜厚度=(视网膜厚度-179μm)]从119μm减至27μm,如通过快速黄斑扫描所评估,并且从194μm减至60μm,如使用单次后极扫描所评估。最佳矫正视觉灵敏度(BCVA)平均增加是4.75个字母,并且95%的受试者中BCVA稳定或改善。在2个最高剂量组(2mg和4mg)中,BCVA平均增加是13.5个字母,6位受试者中3位显示改善≥3行。

[0232] 实施例2:新生血管性AMD受试者中重复剂量的玻璃体内施用基于VEGF受体的嵌合分子(VEGFT)的II期临床试验

[0233] 这项研究是按4周和/或12周给药间隔测试的3个剂量(0.5、2、和4mg) VEGFT的双盲、随机分配研究。这项研究中存在5个如下治疗组:1)每4周0.5mg,2)每12周0.5mg,3)每4周2mg,4)每12周2mg和5)每12周4mg。首个12周,受试者按固定间隔时间给药,此后每4周评价治疗组9个月,在此期间基于预设标准施用追加剂量。然后在其最后一剂VEGFT后,随访全部受试者一年。来自预先计划的中期分析的初步数据显示,VEGFT达到其主要终点:与基线相比,12周后视网膜厚度统计显著地减少(全部组合并,减少135μm, $p < 0.0001$)。视力距基线

平均变化(关键的研究次要终点)还显示统计显著改善(全部组合并,增加5.9个字母, $p < 0.0001$)。另外,在12周时,给药组中仅接受单次给药的患者平均展示过多视网膜厚度减少($p < 0.0001$)和视觉灵敏度增加($p = 0.012$)。不存在药物相关的严重不良事件,并且VEGF拮抗剂治疗总体上耐受良好。最常见的不良事件是一般与玻璃体内注射相关的那些事件。

[0234] 实施例3:新生血管性AMD受试者中全身性施用基于VEGF受体的嵌合分子(VEGFT)的I期临床试验

[0235] 这项研究是新生血管性AMD受试者中IV输注VEGFT的安慰剂对照、依次分组、剂量递增安全性、耐受性和生物效果研究。分配含8位受试者的各组历经8周时间剂量水平0.3、1或3mg/kg接受4次VEGFT或安慰剂IV注射,所述受试者符合与AMD有关的中央凹下脉络膜血管新生(CNV)合格性标准。

[0236] 归因于VEGFT的大部分不良事件在严重程度方面为轻度至中度,但是5位经3mg/kg治疗的受试者中2位出现剂量限制性毒性(DLT)(一位出现4级高血压和一位出现2级蛋白尿);因此,3mg/kg剂量组中的全部受试者均不进入本研究。过多视网膜厚度的平均变化百分数是:对于第15天时安慰剂组、0.3、1、和3mg/kg剂量组,-12%、-10%、-66%和-60%(ANOVA $p < 0.02$);对于第71天时安慰剂组、0.3和1mg/kg剂量组,-5.6%、+47.1%和-63.3%(ANOVA $p < 0.02$)。在VEGFT治疗的受试者中存在BCVA数值改善。如这项小型研究中将预期,结果无统计显著性。

[0237] 实施例4:新生血管性年龄相关性黄斑变性受试者中重复剂量的玻璃体内VEGFT的有效性、安全性和耐受性的III期临床试验

[0238] A. 目标、假设和终点

[0239] 实施两项平行III期临床试验以研究使用VEGFT治疗年龄相关的黄斑变性的新生血管形式的患者(研究1和研究2)。这些研究的主要目标是在患有全部亚型新生血管性AMD的受试者中,以非劣效性范式(non-inferiority paradigm)评估IVT施用的VEGFT相比来尼珠单抗(Lucentis®, Genentech, Inc.)在防止中等视力减退方面的有效性。

[0240] 次要目标是(a)评估重复IVT施用的VEGFT在患有全部亚型新生血管性AMD的受试者中的安全性和耐受性直至2年;和(b)评估重复IVT施用的VEGFT对患有全部亚型新生血管性AMD的受试者中视力相关生活质量(QOL)的影响。

[0241] 这些研究的主要假设是VEGFT治疗的具有稳定或改善的BCVA(<15个字母减退)的受试者的比例类似于用来尼珠单抗治疗的具有稳定或改善BCVA的受试者的比例,因而显示非劣效性。

[0242] 这些研究的主要终点是与基线相比,在52周时防止ETDRS表上视力减退大于或等于15个字母。次要终点如下:(a)ETDRS表上字母评分从基线至第52周的变化;(b)ETDRS表上字母评分从基线至第52周增长15个字母或更多;(c)NEI VFQ-25总评分从基线至第52周的变化;和(d)CNV面积从基线至第52周的变化。

[0243] B. 研究设计

[0244] 对于每项研究,将受试者按1:1:1:1比率随机分配至4种给药方案中之一: (1) 每4周施用2mg VEGFT (2Q4); (2) 每4周施用0.5mg VEGFT (0.5Q4); (3) 每4周至第8周并且随后每8周一次地施用2mg VEGFT (设有在中期4周随访时假性注射,此时不施用研究药物 (2Q8)); 和 (4) 每4周施用0.5mg来尼珠单抗 (RQ4)。在研究的前52周期间分配受试者 (2Q8) 每4周至第

8周接受2mg注射并且随后在中期4周随访时假性注射(此时不应施用研究药物)。(在第52周不给予假性注射)。

[0245] 每位受试者的研究期限计划为96周加招募时间。对于前52周(第1年),受试者每4周在研究眼接受IVT或假性注射。(在第52周不给予假性注射)。在研究的第二年期间,受试者将每4周接受评价并且将按依据特定给药标准确定的间隔时间,但至少每12周,接受研究药物的IVT注射。(在研究的第二年期间,将不给予假性注射)。在这种阶段期间,可以根据以下标准,频繁地如每4周,但频度不超过每12周给予注射:(i)与如通过光学相干断层摄影术(OCT)所测量的先前最低值相比,视网膜中央厚度增加 $\geq 100\mu\text{m}$;或(ii)距先前最佳字母评分损失至少5个ETDRS字母,合并如通过OCT所示的复现性流体;或(iii)如通过OCT所示的新流体或持续性流体;或(iv)荧光素血管造影术(FA)时新的经典血管新生发作或新泄漏或持续性泄漏;或(v)新黄斑出血;或(vi)自先前注射以来已经过去12周。根据本方案,受试者必须至少每12周接受注射。

[0246] 使用4米ETDRS方案,按4周间隔评价受试者的安全性和最佳矫正视觉灵敏度(BCVA)。使用NEI VFQ-25调查问卷,评价生活质量(QOL)。定期实施OCT检查和FA检查。

[0247] 大约1200位受试者入选,目标入选为每个治疗组300位受试者。

[0248] 为了符合这项研究的资格,要求受试者患有继发于AMD的中央凹下脉络膜血管新生(CNV)。“中央凹下”CNV定义为存在FA证明的中央凹下血管新生,或存在这样的病灶,其在血管造影时位置上邻近中央凹,但是侵袭中央凹。在随机分配之前,基于血管造影标准确认受试者合格性。

[0249] 仅指定一只眼为研究眼。对于双眼符合合格性标准的受试者,选择VA更差的眼作为研究眼。如果双眼具有相等的VA,则选择具有最透明晶状体和眼介质且最少数量中央凹下瘢痕或地图样萎缩的眼。如果不存在选择研究眼的客观基础,选择时考虑诸如眼优势、另一只眼睛病理学和受试者偏好之类的因素。

[0250] 两项研究的入组标准如下:(i)签名的知情同意书;(ii)至少50岁;(iii)继发于AMD的活动性原代中央凹下CNV病灶,包括研究眼中影响中央凹的中央凹近旁病灶,如FA佐证;(iv)具有至少50%病灶总大小的CNV;(v)研究眼中早期治疗糖尿病性视网膜病变研究(ETDRS)最佳矫正视觉灵敏度:20/40至20/320(字母评分73至25);(vi)愿意、承诺并能够返回参与全部门诊访视并且完成全部研究相关程序;和(vii)能够阅读、理解并且愿意签署知情同意书(或,如果因视力损害而不能阅读,应由实施知情同意书的人或家庭成员为其逐字读懂)。

[0251] 两项研究的排除标准如下:1.针对新生血管性AMD的任何既往眼部(研究眼中)或全身性治疗或手术,膳食补充剂或维生素除外。2.采用另一个研究性药物治疗研究眼中新生血管性AMD的任何既往或伴同疗法,膳食补充剂或维生素除外。3.如下的抗VEGF剂既往治疗:(a)不允许研究眼中的抗VEGF治疗药既往治疗;(b)在本研究中首剂之前长达3个月,允许对侧眼中采用研究性药物(FDA未批准,例如,贝伐单抗)的抗VEGF治疗药既往治疗,并且在研究期间不允许这类治疗。允许对侧眼中批准的抗VEGF治疗药既往治疗;(c)研究性或FDA/加拿大卫生部批准的既往全身性抗VEGF治疗药仅在首剂之前长达3个月才被允许并且在研究期间不允许。4.如通过FA所评估,研究眼中病灶总大小 >12 个视盘面积(30.5mm^2 ,包括血液、瘢痕和血管新生)。5.占50%或更大病灶总面积的视网膜下出血,或如果血液在中

中央凹下面并且在研究眼中大小为1或更大的视盘面积。(如果血液在中央凹下面,则随后中央凹必须被可视CNV包围270度)6. 瘢痕或纤维化,构成研究眼中>50%的总病灶。7. 涉及中央凹中心的瘢痕、纤维化或萎缩。8. 存在涉及研究眼中黄斑的视网膜色素上皮撕裂或撕破。9. 研究眼中访视1之前4周以内任何玻璃体出血史。10. 研究眼中存在其他CNV病因,包括病理性近视(等效球镜值为-8屈光度或更负,或眼轴长度为25mm或更大)、眼组织胞浆菌病综合征、血管样条纹症、脉络膜破裂或多灶性脉络膜炎。11. 任一只眼中糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿或任何其他影响视网膜的血管疾病的病史或临床证据,AMD除外。12. 研究眼中既往玻璃体切除术。13. 研究眼中视网膜脱离史或视网膜脱离治疗或手术史。14. 研究眼中2期和以上的任何黄斑裂孔史。15. 在第1天的3个月以内对研究眼的任何眼内或眼周手术,例外是可能尚未在第1天的1个月以内发生的眼睑手术,只要它不大可能干扰注射。16. 研究眼中既往小梁切除术或其他滤过手术。17. 研究眼中未控制型青光眼(定义为尽管用抗青光眼药物治疗,眼内压大于或等于25mm Hg)。18. 任一只眼中活动性眼内炎症。19. 任一只眼中活动性眼部或眼周感染。20. 任一只眼中筛查之前最近2周内任何眼部或眼周感染。21. 任一只眼中任何葡萄膜炎史。22. 任一只眼中活动性巩膜炎或巩膜外层炎。23. 任一只眼中存在巩膜软化或其病史。24. 研究眼中无晶状体或假晶状体眼,同时后囊不存在(除非它因钕铝石榴石[YAG]后晶状体囊切开术而出现)。25. 研究眼的区域内事先治疗性照射。26. 研究眼中角膜移植史或角膜营养不良史。27. 研究眼中可能干扰视力、安全性评估或眼底照相的明显间质混浊,包括白内障。28. 研究眼中按照研究者的观点,可能在96周研究时间期间需要医疗或手术介入的任何伴同性眼内病状(例如白内障)。29. 研究眼中以下任何伴同性眼病状,其中按照研究者的观点,所述伴同性眼病状可能增加受试者的风险超出从标准眼内注射程序所预期的范围,或可能干扰注射程序或干扰对有效性或安全性的评价。30. 导致合理怀疑下述疾病或病状的其他疾病史、代谢功能障碍、体检结果或临床实验室结果,所述疾病或病状禁用研究用药物或可能影响研究结果的解释或使受试者面临高的治疗并发症风险。31. 在第1天之前12周以内作为受试者参与任何临床研究。32. 在第1天之前过去3个月内前采用研究性药物进行任何全身性治疗或眼治疗。33. 在第1天之前过去6个月内系统性或眼内使用长效类固醇。34. 针对聚维酮碘的任何过敏史。35. 已知对血管造影术中注射用荧光素钠严重过敏。36. 存在FDA批准的来尼珠单抗(Lucentis®)说明书中所指示的任何禁忌症。37. 妊娠、母乳喂养或能育、不愿意在整个研究期间实施充分避孕的女性。充分避孕措施包括口服避孕药(在筛查前稳定使用2个或更多个周期);IUD; Depo-Provera®; Norplant® System埋植剂;双侧输卵管结扎;输精管切除术;避孕套或阴道隔膜加避孕海绵、泡沫或胶冻。

[0252] 除了如研究方案中规定的对其分配的VEGFT或来尼珠单抗研究治疗之外,不允许受试者在研究眼中接受任何标准药物或研究性药物治疗其AMD,直至他们完成了完成/提前终止访视评估为止。这包括局部(例如,IVT、局部用、近巩膜或眶周途径)施用的药物以及意在治疗研究眼和/或对侧眼的全身施用的那些药物。

[0253] 研究程序如下总结:

[0254] 最佳矫正视觉灵敏度:使用ETDRS方案(早期治疗糖尿病性视网膜病变研究组),在4米评估研究眼和对侧眼的视觉功能。视觉灵敏度检查员经过认证以确保始终如一的BCVA

测量。要求VA检查者对治疗分组情况保持盲态。

[0255] 光学相干断层扫描 (Optical Coherence Tomography) :使用OCT对研究眼评价视网膜特征和病灶特征。筛选访视 (访视1) 时,采集并传输双眼的图像。全部OCT图像均使用带版本3或更高软件的Zeiss Stratus OCT™采集。将OCT图像发送至独立的判读中心,其中图像由盲知的读片员在需要OCT的访视时判读。全部OCT均电子方式作为原始记录的部分归档于研究机构。判读OCT图像的子集。要求OCT技师由判读中心认证,以确保图像采集中的一致性和质量。做出充分努力以确保研究机构的OCT技师对治疗分组情况保持盲态。

[0256] 眼底照相和荧光素血管造影术 (FA) :通过眼底镜检查、眼底照相和FA评价研究眼的视网膜血管系统的解剖状态。筛选访视 (访视1) 时,采集并传输双眼的眼底镜检查、眼底照相和FA结果。将眼底图像和血管造影图像发送至独立的判读中心,其中图像由盲知的读片员判读。在随机分配之前,判读中心基于血管造影标准确认受试者合格性。全部FA照片和眼底照片均作为原始记录的部分归档于研究机构。要求照相师由判读中心认证,以确保图像采集中的一致性和质量。做出充分努力以确保研究机构的全部照相师对治疗分组情况保持盲态。

[0257] 视力相关生活质量 :使用美国国家眼科研究所25项视觉功能调查问卷 (NEI VFQ-25) 按照采访者执行的模式评估视力相关QOL。NEI VFQ-25由认证的人员在纽约的呼叫中心执行。在筛查访视时,研究机构辅助受试者并且向呼叫中心发起首次呼叫,以采集受试者的全部联系信息并且在随机分配和IVT注射之前通过电话完成首份NEI VFQ-25。对于全部后续访视,呼叫中心通过电话在IVT注射之前呼叫受试者,以完成调查问卷。

[0258] 眼内压 :使用压平眼压测量法或眼压笔 (Tonopen) 测量研究眼的眼内压 (IOP) 。整个研究期间,相同IOP测量方法用于每位受试者中。

[0259] C. 结果总结 (第52周数据)

[0260] 在这项研究中,全部三个VEGFT组 (2Q4、0.5Q4和2Q8) 中均达到主要终点 (防止如上文定义的中等或重度视力减退)。表1中汇总来自两项结果的结果。

[0261] 表1

	来尼珠单抗 0.5 mg 每月一次 (RQ4)	VEGFT 0.5 mg 每月一次 (0.5Q4)	VEGFT 2 mg 每月一次 (2Q4)	VEGFT 每 8 周 2 mg ^[a] (2Q8)
相比基线在第 52 周时视力维持* (减退 <15 个字母的患者%)				
[0262] 研究 1	94.4%	95.9%**	95.1%**	95.1%**
研究 2	94.4%	96.3%**	95.6%**	95.6%**
相比基线在第 52 周时平均视力改善*(字母)(p-值对 RQ4)***				
研究 1	8.1	6.9 (NS)	10.9 (p<0.01)	7.9 (NS)
研究 2	9.4	9.7 (NS)	7.6 (NS)	8.9 (NS)

[0263] ^[a] 在三个初始每月一次剂量后

[0264] *视觉灵敏度作为早期治疗糖尿病性视网膜病变研究 (ETDRS) 视觉灵敏度表上正

确读出的字母总数测量。

[0265] **使用置信区间方法 (对于研究1和研究2, 分别是95.1%和95%), 基于非劣性界值10%的统计非劣

[0266] ***优效性检验

[0267] NS=不显著

[0268] 在研究1中, 与来尼珠单抗0.5mg每月一次 (RQ4) 相比, 接受VEGFT2mg每月一次 (2Q4) 的患者在第52周相比基线实现统计显著的更大的平均视觉灵敏度改善 (次要终点); 与采用每月0.5mg来尼珠单抗给药的平均8.1个字母增长相比, 接受VEGFT2mg每月一次的患者平均增长10.9个字母 ($p < 0.01$)。在这个次要终点方面, 研究1中VEGFT的全部其他剂量组和研究2中的全部给药组与来尼珠单抗并无统计差异。

[0269] 对VEGFT和来尼珠单抗均观察到总体有利的安全性特征。在两项研究中, 全部四个治疗组之间眼治疗期间发生不良事件的发生率均衡, 具有与注射程序、基础疾病和/或衰老过程相关的最频繁事件。最频繁的眼不良事件是结膜出血、黄斑变性、眼痛、视网膜出血和玻璃体飘浮物。最频繁的非眼严重不良事件属于针对湿性AMD接受玻璃体内治疗的这个老年群体中所报告的那些事件的特征; 最频繁报告的事件是跌倒、肺炎、心肌梗死、心房颤动、乳腺癌和急性冠状动脉综合征。研究组之间不存在明显差异。

[0270] 实施例5: 糖尿病性黄斑水肿 (DME) 受试者中VEGFT的II期临床试验

[0271] 在这项研究中, 将221位有临床意义的伴中央黄斑累及的DME患者随机分配, 并且将219位患者以五个组范围内的均衡分布处理。对照组在基线时接受黄斑激光治疗, 并且患者符合反复激光治疗资格, 但是频度不超过16周间隔时间。剩余四个组通过如下玻璃体内注射接受VEGFT: 两个组在整个12月给药阶段期间接受0.5或2mg VEGFT每四周一次 (分别是0.5Q4和2Q4)。两个组接受三个初始剂量的2mg VEGFT每四周一次 (即, 基线时、和第4周和第8周), 直至第52周随后每8周一次给药 (2Q8) 或根据需要按非常严格的重复给药标准给药 (PRN)。相比基线的平均视觉灵敏度增长如表2中显示:

[0272] 表2

[0273]

	n	第 24 周时相比基线的 平均视觉灵敏度变化 (字母)	第 52 周时相比基线的 平均视觉灵敏度变化 (字母)
激光	44	2.5	-1.3
VEGFT 0.5 mg 每	44	8.6**	11.0**

[0274]	月一次(0.5Q4)			
	VEGFT2 mg 每月一次(2Q4)	44	11.4**	13.1**
	VEGFT2 mg 每 8 周 ^[a] (2Q8)	42	8.5**	9.7**
	VEGFT2 mg 根据需要 ^[a] (PRN)	45	10.3**	12.0**

[0275] ^[a]在三个初始每月一次剂量后

[0276] **p<0.01, 相比激光

[0277] 在这项研究中,在全部VEGFT研究组,包括每隔一月2mg给药组中,第24周时用VEGFT施用实现的视觉灵敏度增长维持或数值上改善直至第52周时研究完成为止。

[0278] 如前述实施例中展示,向患有生血管性眼病(例如,AMD和DME)的患者以每8周一的频率施用VEGFT,随后间隔四周施用单个初始剂量和两个第二剂量,导致对中等或重度视力减退的明显防止或视觉灵敏度改善。

[0279] 实施例6:CRVO继发性黄斑水肿初治患者中的随机分配、多中心、双盲试验

[0280] 在这个随机分配、双盲、III期研究中,患者接受6次每月一次2mg玻璃体内VEGFT(114位患者)注射或假性注射(73位患者)。从第24周至第52周,全部患者如需要(PRN)均根据再治疗标准接受2mg VEGFT。因此,“假性治疗的患者”意指从第0周至第20周每四周一次接受假性注射,随后从第24周至第52周根据需要接受玻璃体内VEGFT的患者。“VEGFT治疗的患者”意指从第0周至第20周每四周一次接受VEGFT玻璃体内注射,随后从第24周至第52周根据需要接受玻璃体内VEGFT的患者。主要终点是在第24周距基线取得 ≥ 15 个ETDRS字母增长的患者比例。还评价了第24周和第52周时的次要视力、解剖和生活质量NEI VFQ-25结果。

[0281] 在第24周,56.1%的VEGFT治疗的患者距基线取得 ≥ 15 个ETDRS字母增长,相比之下,假性治疗的患者为12.3% (P<0.0001)。类似地,在第52周,55.3%的VEGFT治疗的患者取得 ≥ 15 个字母增长,相比之下,假性治疗的患者为30.1% (P<0.01)。在第52周时,VEGFT治疗的患者取得平均16.2个字母增长,相比之下,假性治疗的患者为3.8个字母 (P<0.001)。VEGFT治疗的患者平均注射次数是2.7次,相比之下,假性治疗的患者为3.9次。VEGFT治疗的患者平均视网膜中央厚度变化是 $-413.0\mu\text{m}$,相比之下,假性治疗的患者为 $-381.8\mu\text{m}$ 。对于VEGFT治疗的患者和假性治疗的患者,第24周时具有眼部血管新生的患者的比例分别是0%和6.8%;在接受VEGFT PRN后第52周时,对于VEGFT治疗的患者和假性治疗的患者,该比例是0%和6.8%。在第24周时,对于VEGFT治疗组和假性治疗组,VFQ-25总分距基线平均变化是7.2与0.7;在第52周时,对于VEGFT治疗组和假性治疗组,该评分是7.5与5.1。

[0282] 这个实施例确认,与假性PRN治疗相比,每月一次2mg玻璃体内VEGFT注射给药导致第24周时统计显著的视觉灵敏度改善,所述改善在PRN给药时维持直至第52周。VEGFT总体上良好耐受并且具有总体上有利的安全性特征。

[0283] 实施例7:给药方案

[0284] 本发明范围内的具体非限制性给药方案实施例如下:

[0285] 通过玻璃体内注射每4周一次(每月一次)施用VEGFT2mg (0.05mL)。

[0286] 通过玻璃体内注射每4周一次施用VEGFT2mg (0.5mL)持续前8周,随后通过玻璃体内注射每8周一次施用2mg (0.05mL)。

[0287] 通过玻璃体内注射每4周一次施用VEGFT2mg (0.5mL)持续前8周,随后根据视力结果和/或解剖结果(如通过医师或其他有资质的医学从业人员所评估),基于较低频率通过玻璃体内注射施用2mg (0.05mL)。

[0288] 通过玻璃体内注射每4周一次施用VEGFT2mg (0.5mL)持续前8周,随后根据视力结果和/或解剖结果(如通过医师或其他有资质的医学从业人员所评估),通过玻璃体内注射临机应变地(PRN)施用2mg (0.05mL)。

[0289] 通过玻璃体内注射每4周一次施用VEGFT2mg (0.5mL)持续前12周,随后通过玻璃体内注射每8周一次施用2mg (0.05mL)。

[0290] 通过玻璃体内注射每4周一次施用VEGFT2mg (0.5mL)持续前12周,随后根据视力结果和/或解剖结果(如通过医师或其他有资质的医学从业人员所评估),基于较低频率通过玻璃体内注射施用2mg (0.05mL)。

[0291] 通过玻璃体内注射每4周一次施用VEGFT2mg (0.5mL)持续前12周,随后根据视力结果和/或解剖结果(如通过医师或其他有资质的医学从业人员所评估),通过玻璃体内注射临机应变地(PRN)施用2mg (0.05mL)。

[0292] 通过玻璃体内注射每4周一次施用VEGFT2mg (0.5mL)持续前16周,随后通过玻璃体内注射每8周一次施用2mg (0.05mL)。

[0293] 通过玻璃体内注射每4周一次施用VEGFT2mg (0.5mL)持续前16周,随后根据视力结果和/或解剖结果(如通过医师或其他有资质的医学从业人员所评估),基于较低频率通过玻璃体内注射施用2mg (0.05mL)。

[0294] 通过玻璃体内注射每4周一次施用VEGFT2mg (0.5mL)持续前16周,随后根据视力结果和/或解剖结果(如通过医师或其他有资质的医学从业人员所评估),通过玻璃体内注射临机应变地(PRN)施用2mg (0.05mL)。

[0295] 通过玻璃体内注射每4周一次施用VEGFT2mg (0.5mL)持续前20周,随后通过玻璃体内注射每8周一次施用2mg (0.05mL)。

[0296] 通过玻璃体内注射每4周一次施用VEGFT2mg (0.5mL)持续前20周,随后根据视力结果和/或解剖结果(如通过医师或其他有资质的医学从业人员所评估),基于较低频率通过玻璃体内注射施用2mg (0.05mL)。

[0297] 通过玻璃体内注射每4周一次施用VEGFT2mg (0.5mL)持续前20周,随后根据视力结果和/或解剖结果(如通过医师或其他有资质的医学从业人员所评估),通过玻璃体内注射临机应变地(PRN)施用2mg (0.05mL)。

[0298] 通过玻璃体内注射每4周一次施用VEGFT2mg (0.5mL)持续前24周,随后通过玻璃体内注射每8周一次施用2mg (0.05mL)。

[0299] 通过玻璃体内注射每4周一次施用VEGFT2mg (0.5mL)持续前24周,随后根据视力结果和/或解剖结果(如通过医师或其他有资质的医学从业人员所评估),基于较低频率通过

玻璃体内注射施用2mg (0.05mL)。

[0300] 通过玻璃体内注射每4周一次施用VEGFT2mg (0.5mL) 持续前24周,随后根据视力结果和/或解剖结果(如通过医师或其他有资质的医学从业人员所评估),通过玻璃体内注射临机应变地 (PRN) 施用2mg (0.05mL)。

[0301] 通过玻璃体内注射每4周一次施用VEGFT2mg (0.5mL) 持续前28周,随后通过玻璃体内注射每8周一次施用2mg (0.05mL)。

[0302] 通过玻璃体内注射每4周一次施用VEGFT2mg (0.5mL) 持续前28周,随后根据视力结果和/或解剖结果(如通过医师或其他有资质的医学从业人员所评估),基于较低频率通过玻璃体内注射施用2mg (0.05mL)。

[0303] 通过玻璃体内注射每4周一次施用VEGFT2mg (0.5mL) 持续前28周,随后根据视力结果和/或解剖结果(如通过医师或其他有资质的医学从业人员所评估),通过玻璃体内注射临机应变地 (PRN) 施用2mg (0.05mL)。

[0304] 通过玻璃体内注射作为单个初始剂量施用VEGFT2mg (0.05mL),随后根据视力结果和/或解剖结果(如通过医师或其他有资质的医学从业人员所评估),临机应变地 (PRN) 施用额外的剂量。

[0305] 对上述给药方案的变动将为本领域普通技术人员所领会并且也处于本发明的范围内。例如,向患者施用的制剂的VEGFT量和/或体积可以基于患者特征、疾病严重程度和医师或其他有资质医学从业人员的其他诊断评估结果变动。

[0306] 前述任一者施用方案可以用于例如治疗年龄相关性黄斑变性(例如,湿性AMD、渗出性AMD等)、视网膜静脉闭塞 (RVO)、视网膜中央静脉闭塞 (CRVO;例如,CRVO后黄斑水肿)、视网膜支静脉闭塞 (BRVO)、糖尿病性黄斑水肿 (DME)、脉络膜血管新生 (CNV;例如,近视CNV)、虹膜血管新生、新生血管性青光眼、青光眼中术后纤维化、增生性玻璃体视网膜病变 (PVR)、视盘血管新生、角膜新血管形成、视网膜血管新生、玻璃体血管新生、血管翳、翼状胬肉、血管性视网膜病变等。

[0307] 实施例8:中等严重至重度NPDR患者中玻璃体内IAI的有效性和安全性的III期、双盲、随机分配研究 (PANORAMA) -第24周和第52周结果

[0308] 这是一项IVT (玻璃体内注射) 阿柏西普 (IAI) 以改善中等严重至重度非增生性糖尿病性视网膜病变 (NPDR) 的有效性和安全性的III期、双盲、随机分配研究。这些数据与24周和52周后实现的结果有关。

[0309] 符合资格患者按1:1:1随机分配方案入选到3个治疗组之一,并基于其糖尿病性视网膜病变严重程度量表 (DRSS) 评分 (水平47对水平53) 分层 (参见图5和图6)。仅选择1只眼为研究眼。

[0310] 研究设计

[0311] 该研究的主要结局测定值是第24周时合并的2Q8组和2Q16组中DRSS距基线改善和第52周时每个组中距基线分别改善 ≥ 2 级的患者的比例。

[0312] 对患者评价有效性(使用4米早期治疗糖尿病性视网膜病变研究 [ETDRS] 方案、谱域光学相干断层摄影术 [SD OCT] 和荧光素血管造影术 [FA]/眼底照相 [FP],评价最佳矫正视觉灵敏度 [BCVA]) 和眼及全身安全性(包括眼科检查、视野检验和实验室评估) 直至第100周。

[0313] 还在第52周测试次要结局测定值并且这些测定值如下：

[0314] (1) 直至第52周形成因糖尿病性视网膜病变所致的威胁视力的并发症 (VTC) 的患者的比例。威胁视力的并发症定义为PDR的复杂结局 (包括患有据信PDR所致玻璃体出血或牵拉性视网膜脱离) 和ASNV的患者。ASNV定义为虹膜的血管新生 (至少2个累积性时钟小时) 和/或虹膜角膜角的限定性血管新生。

[0315] (2) 直至第52周形成CI DME的患者的比例

[0316] (3) 直至第52周至形成威胁视力的并发症的时间

[0317] (4) 直至第52周至形成CI DME (累及中心凹的DME) 的时间

[0318] (5) 直至第52周接受PRP (全视网膜光凝术) 的患者 (包括接受眼内激光玻璃体切除术的患者) 的比例，

[0319] (6) 第52周时BCVA距基线变化的曲线下面积 (AUC) 。

[0320] 研究时间表

[0321] 第-21天至第-1天：筛查访视 (访视1)

[0322] 第1天：基线访视 (访视2)

[0323] 第24周：主要结局测定值 (2Q8与2Q16, 合并地) (访视7)

[0324] 第52周：主要结局测定值 (2Q8和2Q16, 分别地) 及全部次要结局测定值 (访视11)

[0325] 第100周：研究结束 (访视18)

[0326] 排除标准：从本研究排除筛查访视时或在第1天符合以下任何标准的患者：

[0327] (1) 研究眼中存在威胁黄斑中心凹的DME (在中心凹中央的1,000微米以内)；

[0328] (2) 临床检查或FA (荧光素血管造影术) 时视网膜血管新生证据；

[0329] (3) 研究眼中的任何既往聚焦或格栅样激光光凝术 (在中心凹中央的1,000微米以内) 或任何既往PRP；

[0330] (4) 研究眼中的任何既往全身性抗VEGF治疗或IVT抗VEGF治疗；

[0331] (5) 研究眼中的任何既往眼内类固醇；研究眼中第1天的120天以内的眼周类固醇；

[0332] (6) 研究眼中玻璃体视网膜手术史；

[0333] (7) 研究眼中眼内压 (IOP) ≥ 25 mm Hg；

[0334] (8) 任一只眼中活动性炎性睑缘炎、角膜炎、巩膜炎或结膜炎的证据；

[0335] (9) 任一只眼中在筛查访视的3个月以内的任何眼内炎症或感染；

[0336] (10) 研究眼中筛查评估时可见的当前ASNV、玻璃体出血、或牵拉性视网膜脱离；

[0337] (11) 研究眼中对获得眼底图像和光学相干断层摄影术 (OCT) 图像而言质量欠佳的眼介质；排除荧光素血管造影术接受能力的荧光素过敏；

[0338] (12) 血红蛋白A1c (HbA1c) $> 12\%$ ，或如果HbA1c $\leq 12\%$ ，则按照研究者的观点，糖尿病未控制；

[0339] (13) 未控制的血压 (定义为患者坐姿时，收缩压 > 160 mm Hg或舒张压 > 95 mm Hg)；

[0340] (14) 在第1天的180天以内脑血管意外史或心肌梗死史；

[0341] (15) 肾衰竭、透析、或肾移植史；

[0342] (16) 正在授乳或筛查访视或基线访视具有阳性血清hCG/尿妊娠检验的女性；

[0343] (17) 研究眼中以下任何伴同性眼病状，其中按照研究者的观点，所述伴同性眼病状可能增加患者的风险超出从标准IVT注射程序所预期的范围，或否则可能干扰注射程序

或干扰对有效性或安全性的评价；

[0344] (18) 导致合理怀疑下述疾病或病状的其他疾病史、代谢功能障碍、体检结果或临床实验室结果,所述疾病或病状禁用研究用药物或可能影响研究结果的解释或使患者面临高的治疗并发症风险；

[0345] (19) 在本研究的第1天之前12周以内之前作为患者参与任何介入性临床研究；

[0346] (20) 在研究期间初始剂量/启动首次治疗之前和最后一剂后至少3个月不愿意实施充分避孕的性活动活跃男性*或能育的女性**。充分避孕措施包括在筛查之前稳定使用口服避孕药或其他的处方药用避孕药持续2个或更多个月经周期；子宫内避孕器；双侧输卵管结扎；输精管切除术；避孕套加避孕海绵、泡沫或胶冻、或阴道隔膜加避孕海绵、泡沫或胶冻。

[0347] *详实记录过输精管切除术的男性不需要避孕。

[0348] **绝经后妇女必须闭经至少12个月,以便不认定为能育。详实记录过子宫切除术或输卵管结扎的女性不需要妊娠试验和避孕。

[0349] (21) 正接受肿瘤学治疗用全身性抗VEGF治疗(即,贝伐单抗、ziv-阿柏西普)的患者(如果研究期间患者需要全身性抗VEGF治疗,患者将退出)

[0350] 治疗方案:3个治疗组具有以下从第1天至第48周安排的给药方案:

[0351] 2Q8:阿柏西普2mg Q8至第48周(在5个初始每月一次剂量后),接着在第52周后,阿柏西普2mg灵活治疗方案;

[0352] 2Q16:阿柏西普2mg Q16至第96周(在3个初始每月一次剂量和1个Q8间隔后);

[0353] 假性:每4周(Q4)假性注射至第16周,随后假性注射Q8至第96周。

[0354] 本文的数据可以将2Q16给药组称作“组1”;将2Q8给药组称作“组2”并将假性组称作“假性”。

[0355] 参见图3和图4。

[0356] 图7中显示24周后每个剂量组接受的注射次数并且图20中显示52周后的注射次数。

[0357] 为保持盲态,在患者将不接受主动注射的治疗访视时对2Q8组和2Q16组进行假性注射至第96周,并且从基线至第96周在全部治疗访视对假性组进行假性注射。维持盲态至研究结束(第100周)。

[0358] 研究眼中的挽救治疗:若盲知的医师认定适宜,则治疗研究眼中形成PDR、ASNV、或累及中心凹的DME(CI DME)的患者。对于这些并发症中任一者,给予挽救治疗之前进行FP(眼底照相)。

[0359] 形成CI DME的患者接受IVT阿柏西普或激光光凝术,并且不再接受其随机分配的治疗。挽救治疗由盲知的或非盲知的医师给予。

[0360] 形成PDR和/或ASNV的患者酌情接受采用眼内激光的PRP或玻璃体切除术,但是仍接受其随机分配的治疗方案。全视网膜光凝术或手术介入由盲知的或非盲知的医师实施。此外,给予1次阿柏西普注射,其必须由非盲知的医师执行。

[0361] 如果治疗DME、ASNV或PDR,则从治疗时间起审查患者数据以便进行初步分析。

[0362] 研究群体

[0363] 402位患者入选。患者群体包括患有中等严重至重度NPDR(无威胁黄斑中心凹的

DME)的1型或2型糖尿病男性或女性,他们当中PRP可以安全地延迟至少6个月。参见图5和图6。约75%的患者具有47的DRSS并且约25%具有53的DRSS。

[0364] 对于双眼符合合格性标准的患者,选择DRSS评分最严重的眼作为研究眼。如果双眼具有相等评分,则做出选择时考虑诸如眼优势和患者偏好之类的因素。

[0365] 眼程序(有效性和安全性)

[0366] 最佳矫正视觉灵敏度(BCVA):在每次研究访视使用ETDRS方案(1985年早期治疗糖尿病性视网膜病变研究组),在4米评估研究眼和对侧眼的视觉功能。视力检查者经过认证以确保始终如一的BCVA测量。VA检查者对治疗分组情况保持盲态。在进行任何另外的眼操作之前,先进行最佳矫正视觉灵敏度检测。

[0367] 眼内压(IOP):使用Goldmann压平眼压测量法或Tono pen™,在每次访视时测量研究眼的眼内压。整个研究期间,对每位受试者使用相同的IOP测量方法。眼内压由盲知的医师(或委派人员)给药前(双侧)测量,并且在给药后大约30分钟(研究眼)由非盲知的医师(或委派人员)测量。

[0368] 裂隙灯检查:在每次研究访视时,使用裂隙灯由设盲的研究者给药前双侧检查患者的前眼结构和眼附属器。

[0369] 前房角镜检查:通过前房角镜检查法结合裂隙灯活组织显微镜检查,对患者评价虹膜角膜角的血管新生形成情况。仅在施加散瞳剂之前或如果存在明显虹膜红变,才在研究眼中进行检查。

[0370] 间接检眼镜检查:在每次研究访视时,给药前(双侧)由设盲的研究者且给药后(研究眼)由非盲的研究者通过间接检眼镜检查法检查患者的后极和外周视网膜。注射(有效药物或假性)后立即进行给药后评价。

[0371] 眼底照相(FP)/荧光素血管造影术(FA):通过FA和FP评价视网膜血管系统的解剖状态和DRSS水平。

[0372] 谱域光学相干断层摄影术(SD-OCT):在每次访视时使用SD-OCT评价视网膜特征。采集并传输双眼的图像。将图像发送至独立的判读中心,在那里,这些图像由盲知的读片员判读。全部OCT均电子方式作为原始记录的部分归档于研究机构。光学相干断层扫描技师由判读中心认证,以确保图像采集中的一致性和质量。做出一切努力以确保研究机构的OCT技师对治疗分组情况保持盲态。

[0373] 视野检查:在研究眼中使用Humphrey视野分析仪,由有权访问该仪器的研究机构评估视野检查。技师经认证,以确保检查一致性和质量程序。做出一切努力以确保研究机构的视野技师对治疗分组情况保持盲态。

[0374] 不良事件(AE)

[0375] 在多个时间点通过评价治疗期间发生不良事件(TEAE)、体检、心电检查(ECG)、生命体征和临床安全性实验室检验(血液学、血液化学、血红蛋白A1c[HbA1c]和尿分析),评估总体安全性。

[0376] TEAE定义为在首次施用研究药物后和最终施用研究药物后(有效注射或假性注射)不晚于30天观察到或报告的事件(或治疗时间期间事先存在的事件加重)。

[0377] 研究者(或委派人员)记录从知情同意书签署时间直至研究结束为止发生的全部AE。必须在24小时以内报告全部严重不良事件(SAE),无论对研究药物的因果关系评估结果

如何。

[0378] 在24小时以内报告的其他事件包括研究药物的对症过量用药(如果与AE相关,预期治疗窗口以内至少2倍研究药物预期剂量的意外或故意过量用药)和妊娠。

[0379] AE的严重程度将根据以下量表定级:

[0380] 轻度:不以明显方式干扰患者的正常功能水平。它可以是烦恼。通常无需处方药减轻症状,但可以因为患者的人格而给予。

[0381] 中度:产生某种功能障碍但不危害健康。它令人不舒服或是尴尬。可能需要治疗症状。

[0382] 重度:产生明显的功能障碍或失能并且明确危害患者的健康。可能需要治疗症状和/或患者住院。

[0383] 结果和结论

[0384] 相比假性组,IAI组中DRSS改善 ≥ 2 级的患者的比例显著更高。参见图8、图19、图21和图22。相比假性组,IAI组中患者还实现DRSS改善 ≥ 3 级。参见图9和图32。

[0385] IAI减少了形成VTC和CI-DME的患者的人数。在第24周和第52周,出现VTC和/或DME的患者的比例总结于图10和图23中。图24和图25中阐述了随时间推移每个治疗组中患者形成VTC或CI-DME的概率的Kaplan-Meier分析。威胁视力的并发症(VTC)进展成增生性糖尿病性视网膜病变(PDR)和前段新生血管(ASNV)。

[0386] 图11和图26中总结了第24周和第52周时每个治疗组中患者出现的最佳矫正视觉灵敏度(BCVA)变化。图12和图27中总结了每个治疗组的视网膜中央厚度变化。

[0387] 2Q16组(组1)和2Q8组(组2)中有效性结局相似。

[0388] 提供了第24周和第52周时的眼治疗期间发生不良事件(TEAE)(分别是图13和图28)、第24周和第52周时的眼重度TEAE(分别是图14和图29)、第24周和第52周时的眼内炎症(分别是图15和图30)及第24周和第52周时的(分别是图16和图31)抗血小板试验协作(APTC)事件以及第24周时的死亡(图17)。在第52周,存在总计7例死亡(假性治疗组中7例和q8w治疗组中1例)。(APTC:参见抗血小板试验协作.抗血小板治疗随机分组试验协作性概述-II:通过抗血小板疗法维持血管移植体或动脉通畅性(Antithrombotic Trialists' Collaboration.Collaborative overview of randomized trial of antiplatelet therapy-II:Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy).Br Med J1994;308:168-171;和抗血栓药试验者协作.高风险患者中防止死亡、心肌梗死和卒中的抗血小板疗法随机分组试验的协作性荟萃分析(Antithrombotic Trialists' Collaboration.Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death,myocardial infarction,and stroke in high risk patients).Br Med J2002;324:71-86)。

[0389] 序列

[0390] SEQ ID NO:1(具有1377个核苷酸的DNA序列):

[0391] ATGGTCAGCTACTGGGACACCGGGGTCCTGCTGTGCGCGCTGCTCAGCTGTCTGCTTCTCACAGGATCTAGTTCCGGAAGTGATACCGGTAGACCTTTTCGTAGAGATGTACAGTGAAATCCCCGAAATTATACACATGACTGAAGGAAGGGAGCTCGTCATTCCCTGCCGGGTTACGTCACCTAACATCACTGTTACTTTAAAAAAGTTTCCACTTGACACTTGTATCCCTGATGGAAAACGCATAATCTGGGACAGTAGAAAGGGCTTCATCATATCAAATGCAACGTACAAAGAAATA

GGGCTTCTGACCTGTGAAGCAACAGTCAATGGGCATTTGTATAAGACAACTATCTCACACATCGACAAACCAATAC
AATCATAGATGTGGTTCTGAGTCCGTCTCATGGAATTGAACTATCTGTTGGAGAAAAGCTTGTCTTAAATTGTACAG
CAAGAACTGAACTAAATGTGGGGATTGACTTCAACTGGGAATACCCTTCTTGAAGCATCAGCATAAGAACTTGTA
AACCGAGACCTAAAAACCCAGTCTGGGAGTGAGATGAAGAAATTTTTGAGCACCTTAAGTATAGATGGTGTAAACCG
GAGTGACCAAGGATTGTACACCTGTGCAGCATCCAGTGGGCTGATGACCAAGAAGAACAGCACATTTGTCAGGGTCC
ATGAAAAGGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGA
AGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC
AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC
ACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGAATCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT
CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

[0392] SEQ ID NO:2 (具有458个氨基酸的多肽序列) :

[0393] MVS YWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTGRELVIPCRVTSPNITVTLKK
FPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKL
VLNCTARTELVNGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNS
TFVRVHEKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGK

[0394] 本发明在范围方面不受本文中描述的具体实施方案限制。实际上,除了本文描述的那些修改之外,本发明的各种修改将因前文描述和附图是本领域技术人员显而易见的。这类修改意在落于所附权利要求书的范围内。

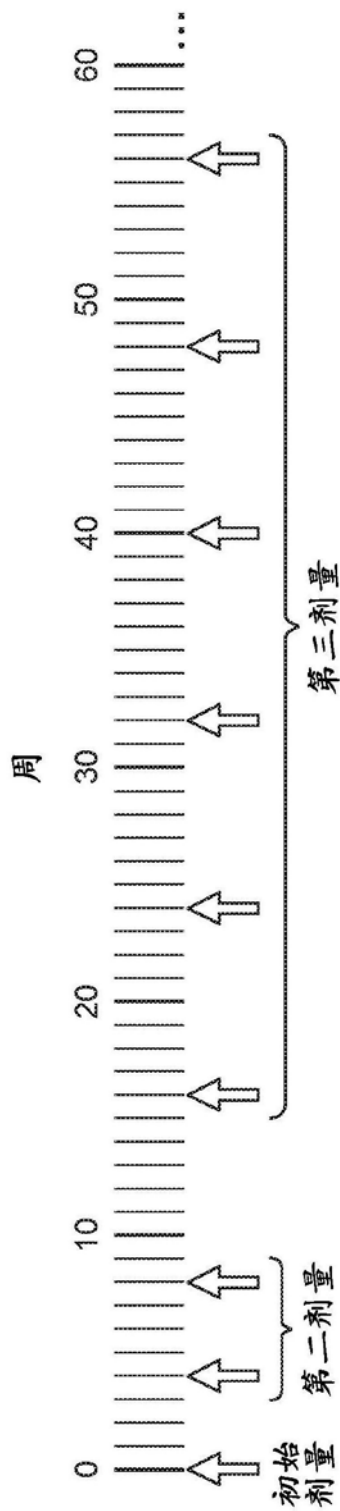


图1

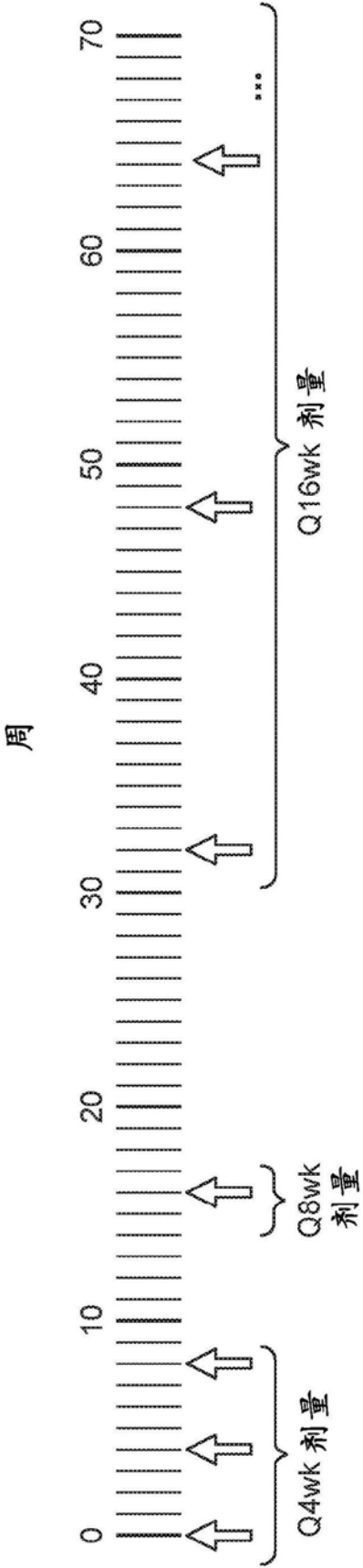


图2

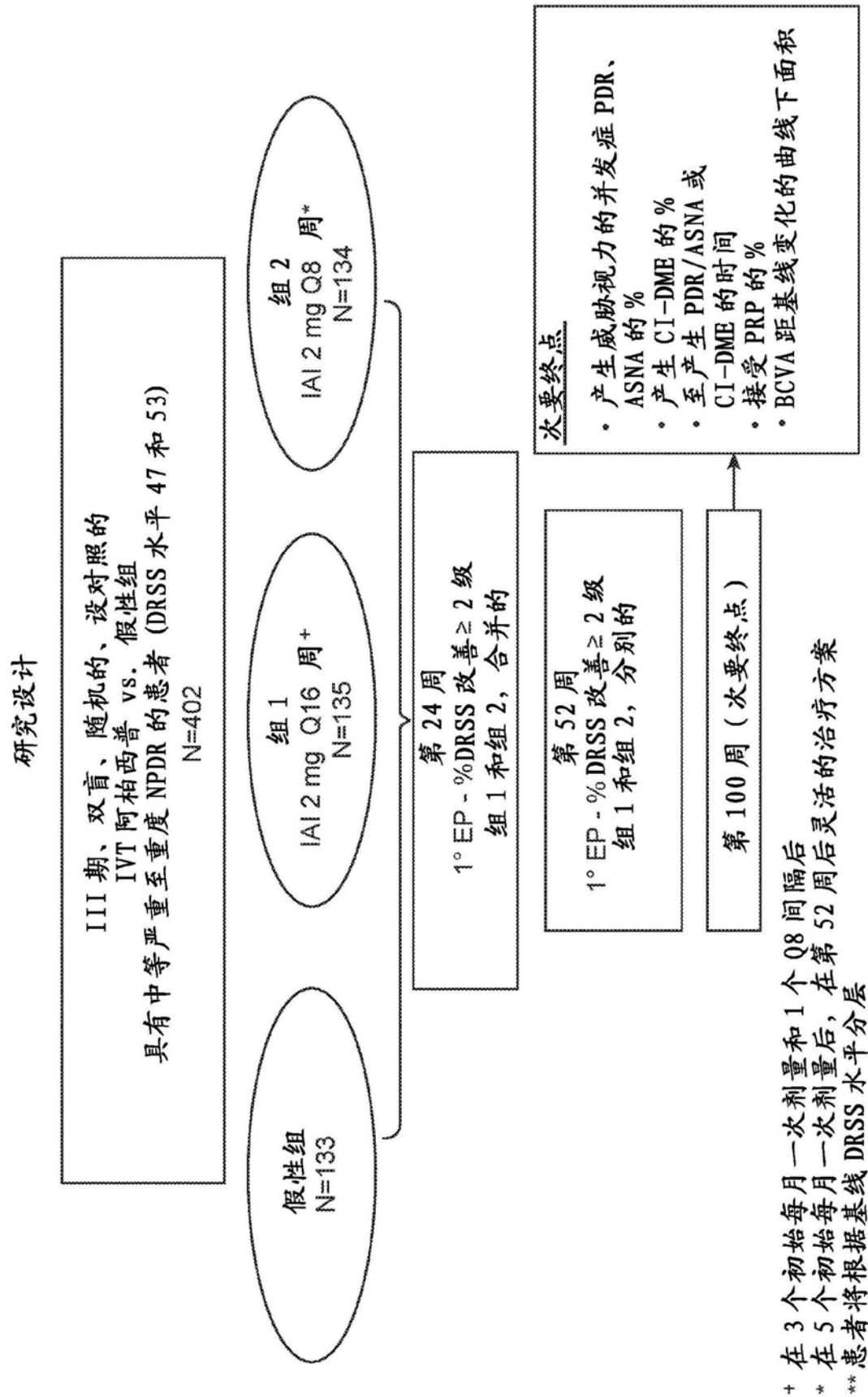


图3

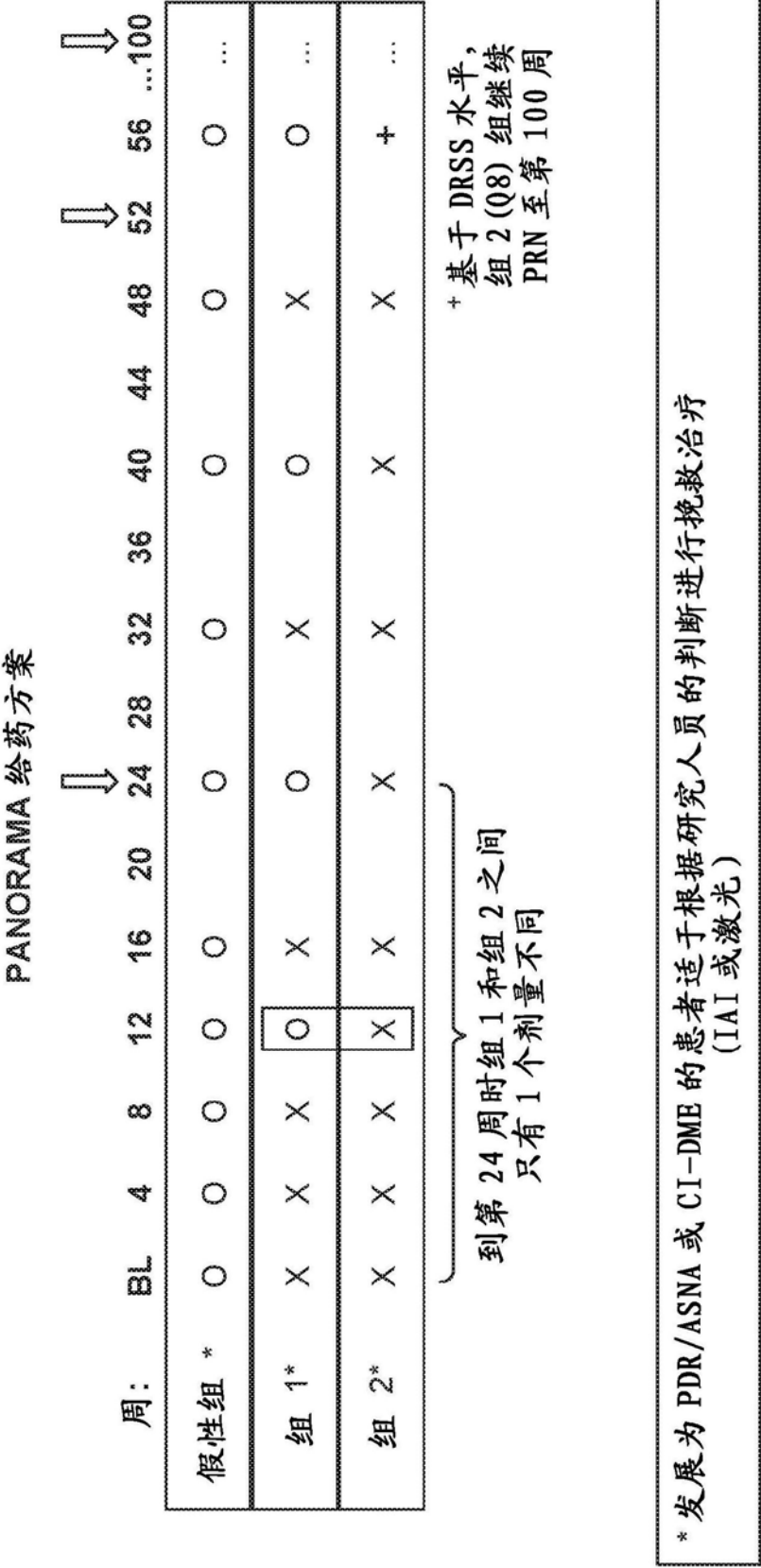


图4

40

处置和基线人口统计

	— 假性组	--- 组 1	— 组 2	--- 全部 A	—— 总数
在第 24 周完成的患者数	119 (89.5%)	129 (95.6%)	132 (98.5%)	261 (97.0%)	380 (94.5%)
N (FAS/SAF)	133	135	134	269	402
年龄 (年 (SD))	55.8 (10.31)	55.4 (11.13)	55.8 (10.19)	55.6 (10.66)	55.7 (10.53)
女人 # (%)	64 (48.1%)	60 (44.4%)	53 (39.6%)	113 (42.0%)	177 (44.0%)
种族 # (%)					
白种人	107 (80.5%)	99 (73.3%)	104 (77.6%)	203 (75.5%)	310 (77.1%)
黑人或非裔美国人	13 (9.8%)	16 (11.9%)	12 (9.0%)	28 (10.4%)	41 (10.2%)
亚洲人	4 (3.0%)	12 (8.9%)	7 (5.2%)	19 (7.1%)	23 (5.7%)
其他	9 (6.8%)	8 (5.9%)	11 (8.2%)	19 (7.1%)	28 (7.0%)
血红蛋白 A1C (%)	8.5 (1.54)	8.6 (1.69)	8.4 (1.64)	8.5 (1.66)	8.5 (1.62)
糖尿病的持续时间 (年 (SD))	15.5 (9.34)	13.7 (8.61)	14.0 (9.69)	13.8 (9.15)	14.4 (9.24)
2 型糖尿病	123 (92.5%)	121 (89.6%)	124 (92.5%)	245 (91.1%)	368 (91.5%)

组 1: 3 个每月一次剂量, 然后 1 个 Q8 间隔, 组 2: 5 个每月一次剂量

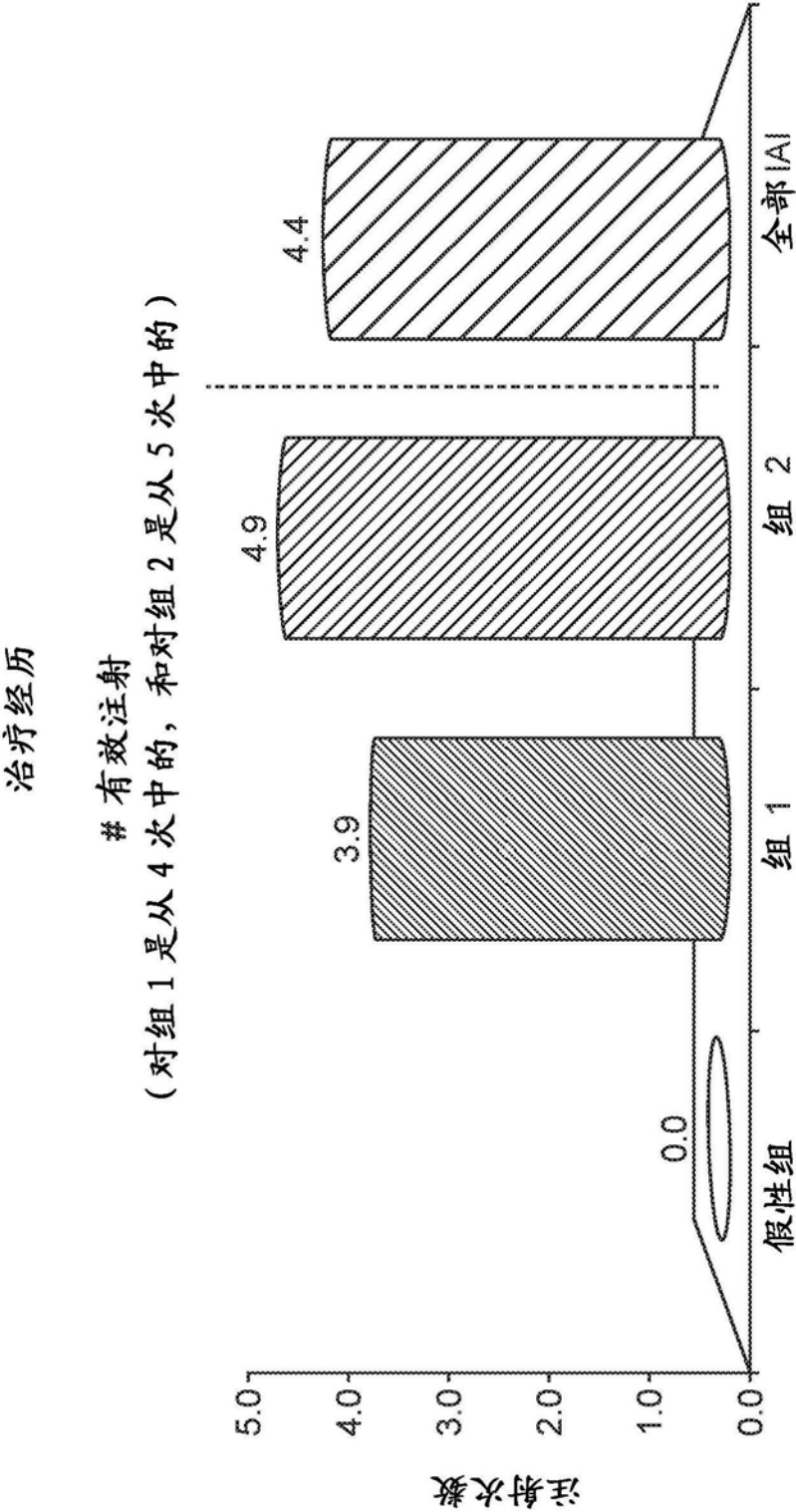
图5

41

基线疾病特征

	— 假性组	--- 组 1	— 组 2	--- 全部 A	— 总数
N (FAS/SAF)	133	135	134	269	402
ETDRS BCVA (字母) 平均值(SD) Snellen 等同值	82.7 (6.03) 20/25	82.2 (6.63) 20/25	82.3 (5.15) 20/25	82.3 (5.93) 20/25	82.4 (5.96) 20/25
CRT(微米) 平均值(SD)	249.4 (38.41)	246.0 (34.34)	246.8 (31.59)	246.4 (32.94)	247.4 (34.82)
糖尿病性视网膜病变 严重性评分 (DRSS)					
水平 47	99 (74.4%)	102 (75.6%)	101 (75.4%)	203 (75.5%)	302 (75.1%)
水平 53	34 (25.6%)	33 (24.4%)	33 (24.6%)	66 (24.5%)	100 (24.9%)

组 1: 3 个每月一次剂量, 然后 1 个 Q8 间隔, 组 2: 5 个每月一次剂量



组 1: 3 个每月一次剂量, 然后 1 个 Q8 间隔, 组 2: 5 个每月一次剂量
假性组 n=133, 组 1 n=135, 组 2 n=134, 全部IAI n=269

图7

DRSS 具有 ≥ 2 级距基线改善的患者的比例

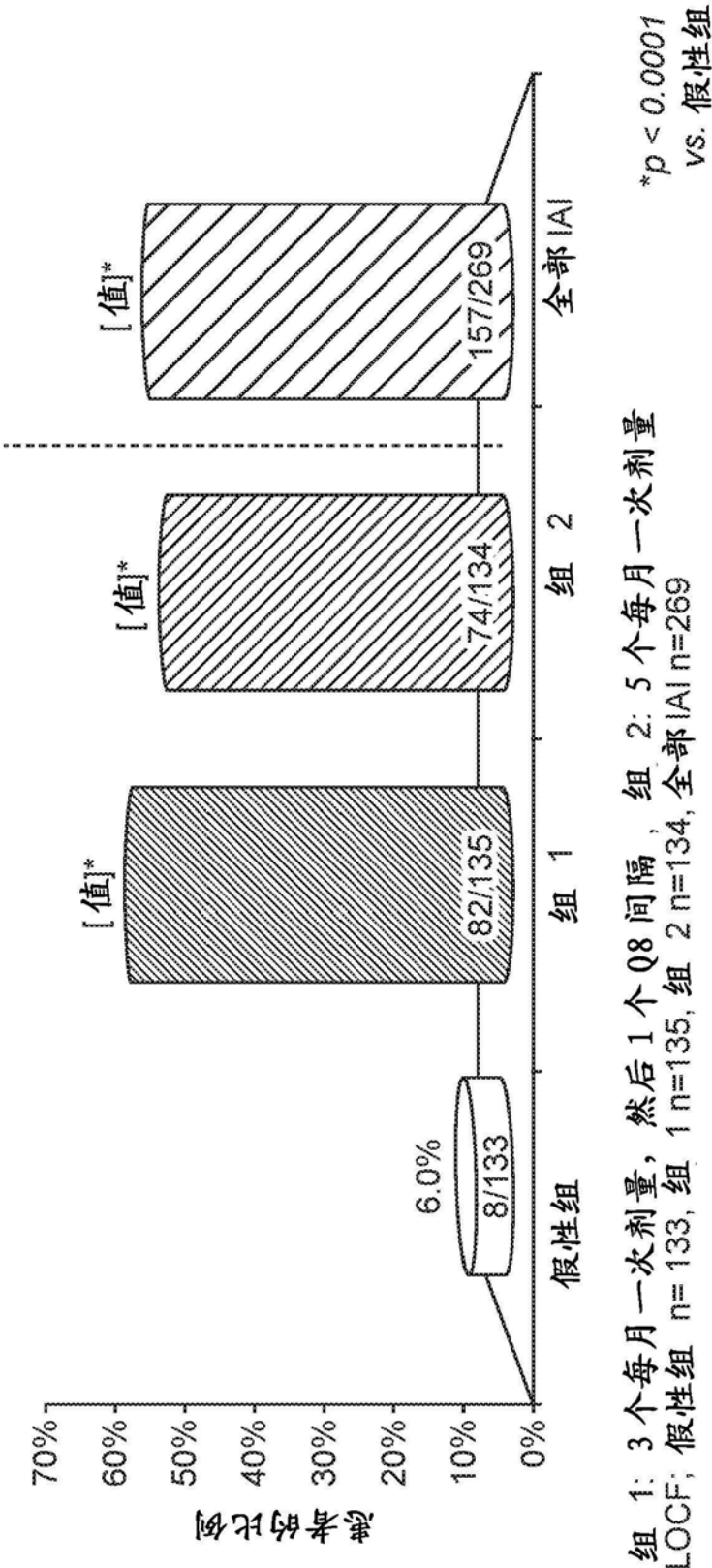
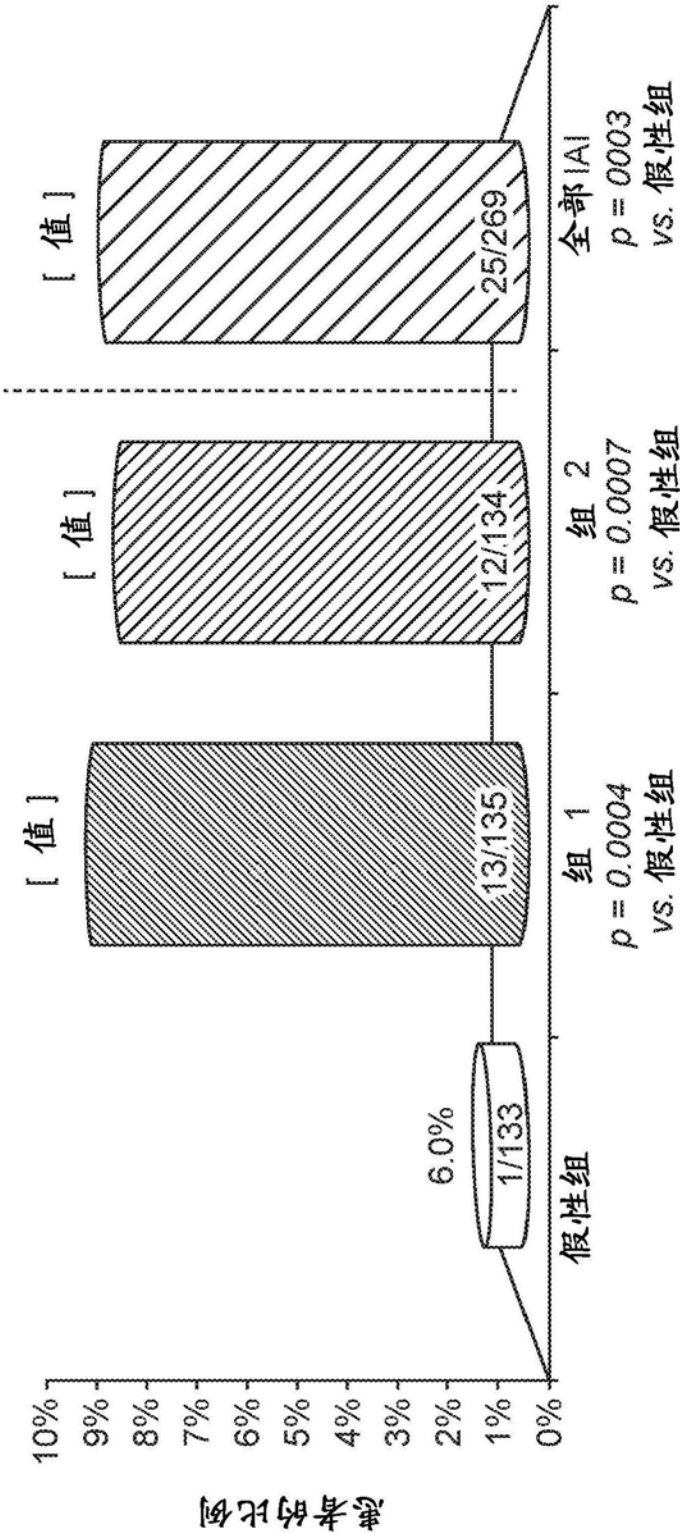


图8

DRSS 具有 ≥ 3 级距基线改善的患者的比例



组 1: 3 个每月一次剂量, 然后 1 个 Q8 间隔, 组 2: 5 个每月一次剂量
假性组 n=133, 组 1 n=135, 组 2 n=134, 全部 |A| n=269

图9

至第 24 周出现威胁视力的并发症或 CI-DME 的患者的比例

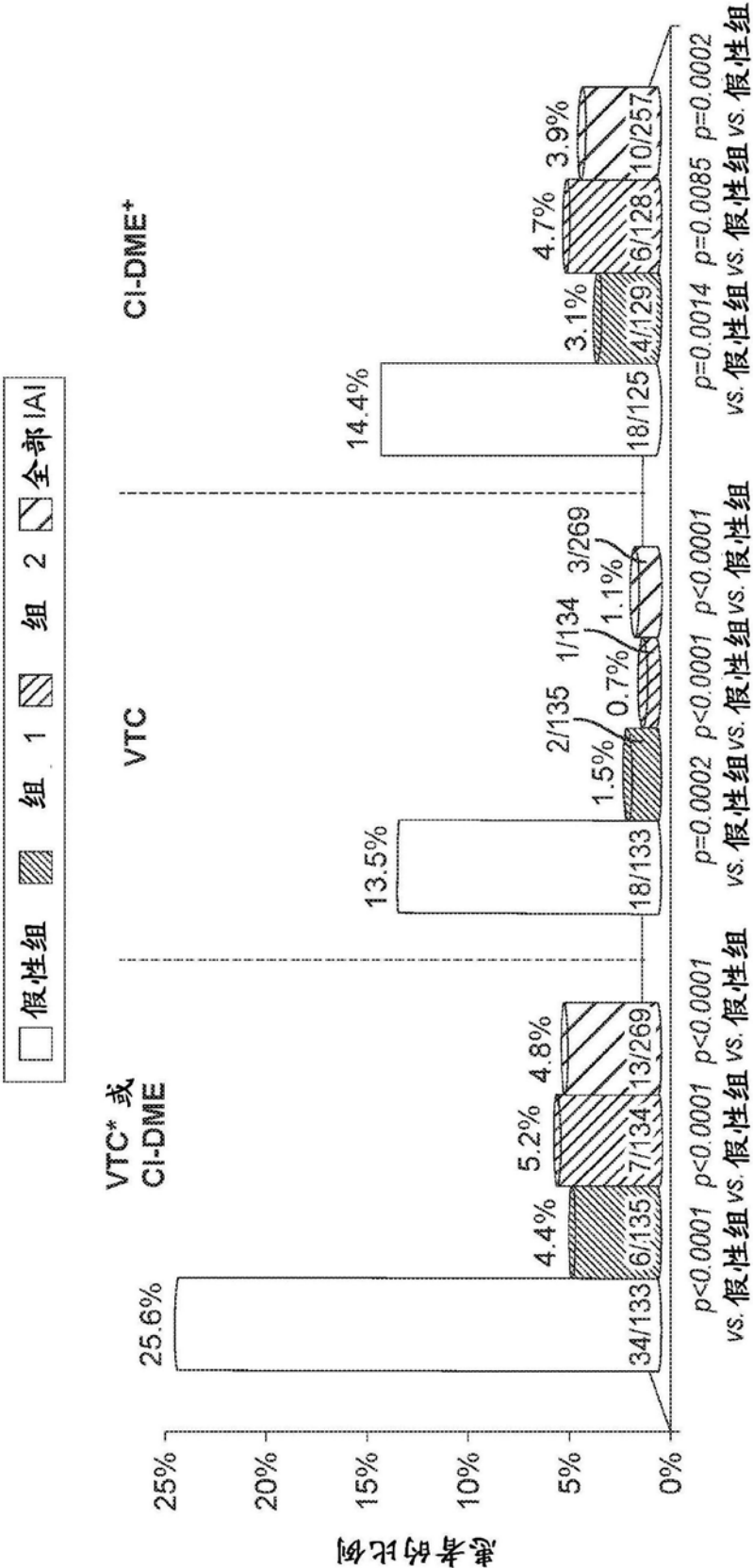
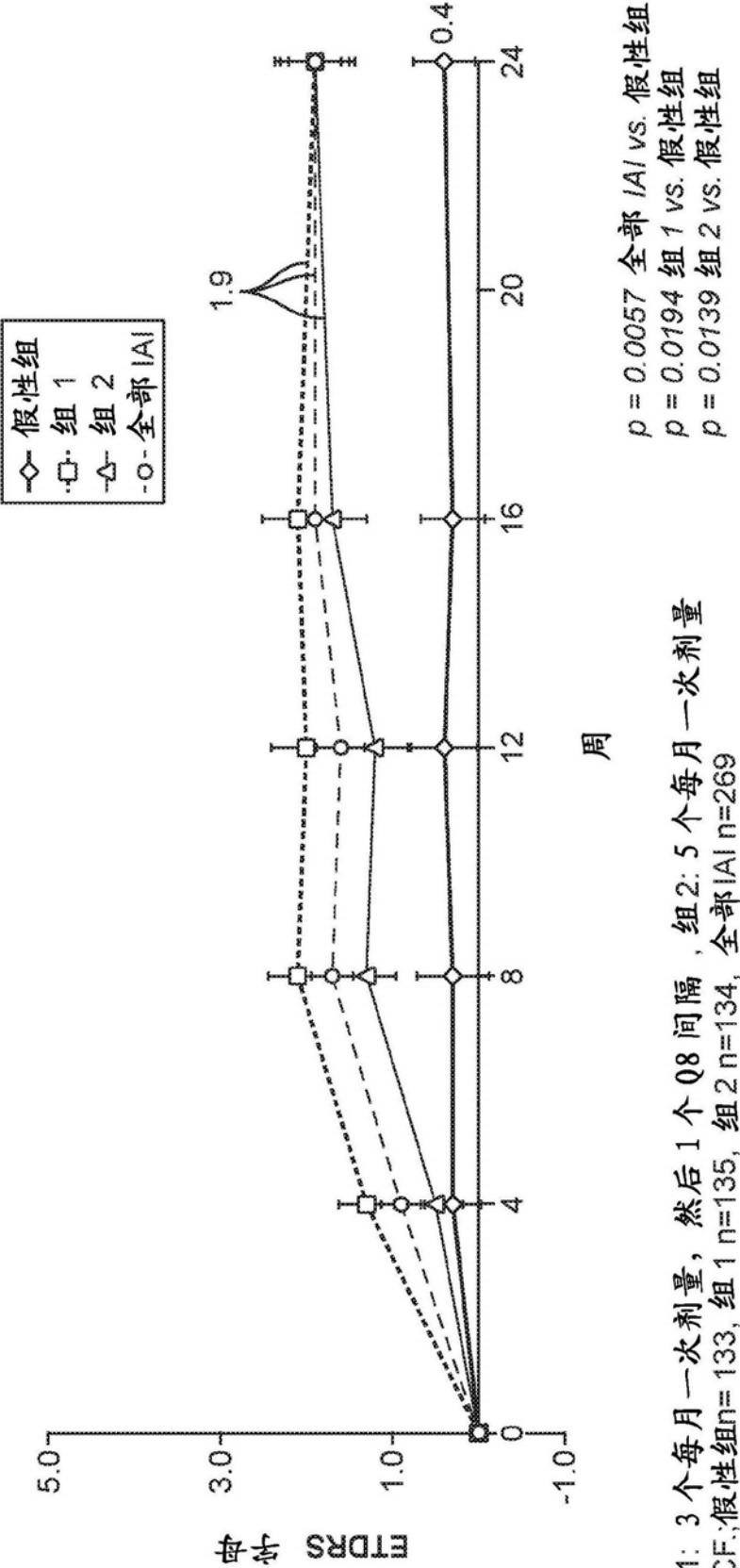


图10

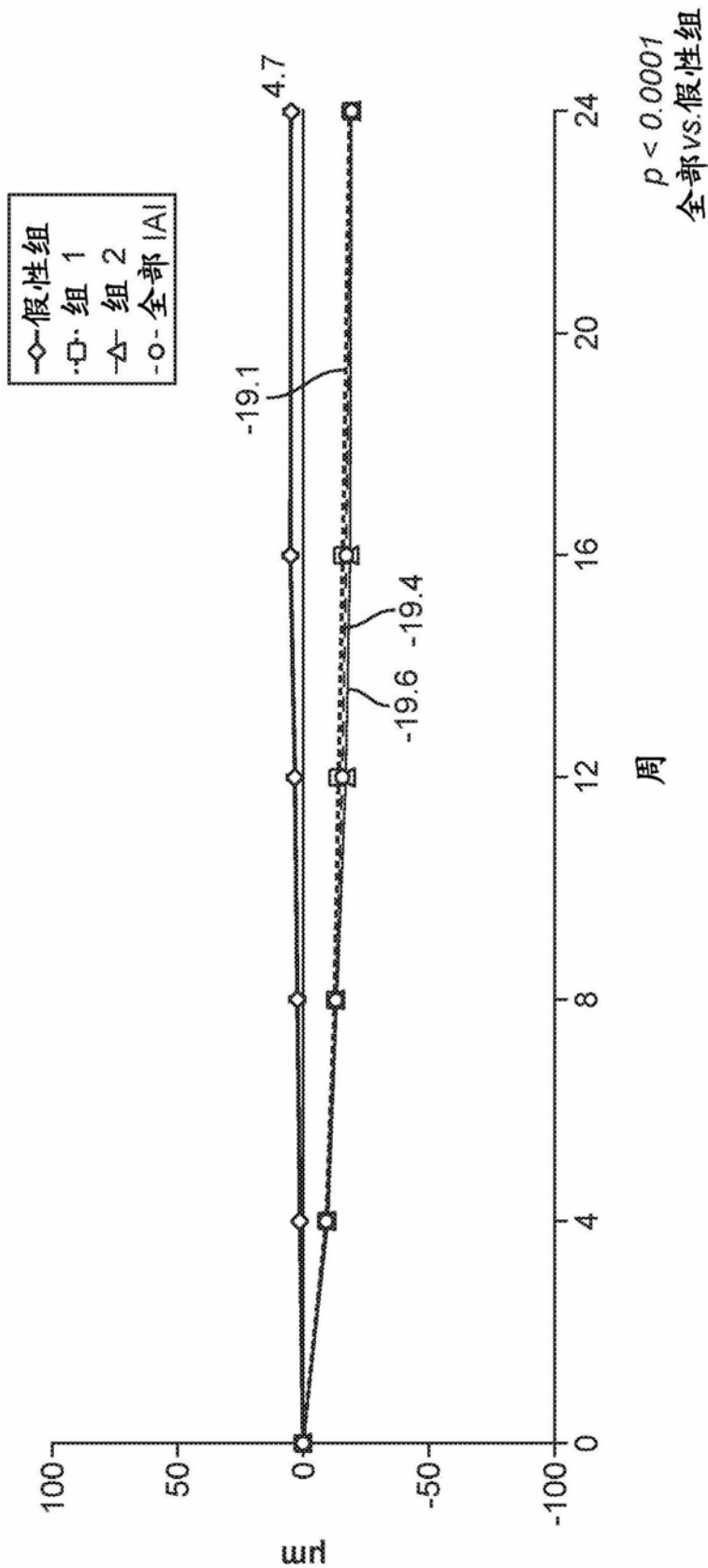
至第 24 周的 BCVA 的平均变化



组 1: 3 个每月一次剂量, 然后 1 个 Q8 间隔, 组 2: 5 个每月一次剂量
LOCF; 假性组 $n=133$, 组 1 $n=135$, 组 2 $n=134$, 全部 IAI $n=269$

图11

至第 24 周的 CRT 的平均变化



组 1: 3 个每月一次剂量, 然后 1 个 Q8 间隔, 组 2: 5 个每月一次剂量
LOCF; 假性组 n=133, 组 1 n=135, 组 2 n=134, 全部 |A| n=269

图12

至第 24 周在研究眼中的眼 TEAE
(≥3%)

		--- 假性组	--- 全部 A
N (FAS/SAF)		133	269
≥ 1 AE 的患者数 , n (%)		44 (33.1%)	77 (28.6%)
眼病		42 (31.6%)	76 (28.3%)
结膜出血		4 (3.0%)	32 (11.9%)
玻璃体飘浮物		1 (0.8%)	14 (5.2%)
糖尿病性视网膜水肿		18 (13.5%)	11 (4.1%)
眼痛		2 (1.5%)	11 (4.1%)
糖尿病性视网膜病变		4 (3.0%)	1 (0.4%)

图13

至第 24 周在研究眼中的眼严重 TEAE

		—— 假性组	--- 全部 A
N (FAS/SAF)		133	269
具有 ≥ 1 AE 的患者数 , n (%)		1 (0.8%)	0
虹膜血管新生		1 (0.8%)	0

图14

至第 24 周在研究眼中的眼炎症

		—— 假性组	--- 全部 A
N (FAS/SAF)		133	269
注射的 #		0	1182
玻璃体细胞		0	1 (0.4%) (0.08% / 注射)

图15

至第 24 周的 APTC 事件

		--- 假性组		---- 全部 IAI	
N (FAS/SAF)		133		269	
具有 ≥ 1 AE 的患者数 , n (%)		2 (1.5%)		1 (0.4%)	
非致死的休克		0		1 (0.4%)	
脑血管意外事件		0		1 (0.4%)	
血管性死亡		2 (1.5%)		0	
心动停止		1 (0.8%)		0	
心肌梗塞形成		1 (0.8%)		0	

图16

至第 24 周的死亡

治疗组	患者年龄/ 性别/ 种族	从第一次治疗 到死亡的天数	从最后一次 治疗到死亡 的天数	具有致命结局的 AE 偏好的术语	挽救/ FE 处理
假性组	43/F/W	52	23	急性呼吸衰竭 肺高压	无挽救/ 无 FE 处理
假性组	65/M/W	73	13	心动停止	无挽救/ 无 FE 处理
假性组	73/M/W	86	4	心肌梗塞形成	无挽救/ 2 个 FE 处理

图17

国际临床糖尿病性视网膜病变疾病严重程度详表

水平	严重性
10	无 DR
20	仅微观动脉瘤
35	轻微 NPDR
43	中度 NPDR
47	中等严重的 NPDR
53	重度 NPDR
61	轻微 PDR
65	中度 PDR
71	高危 PDR
75	高危 PDR
81	晚期 PDR，眼底部分昏暗，黄斑中央附着
85	晚期 PDR，后眼底昏暗或黄斑中央脱落
90	不能分级，对水平 81 或 85 甚至是充分的
ETDRS 组, #12 1991	

DRSS 分级量表来自 ETDRS 并用于
分级 DR 的严重性和描述严重性
随着时间的变化

图18

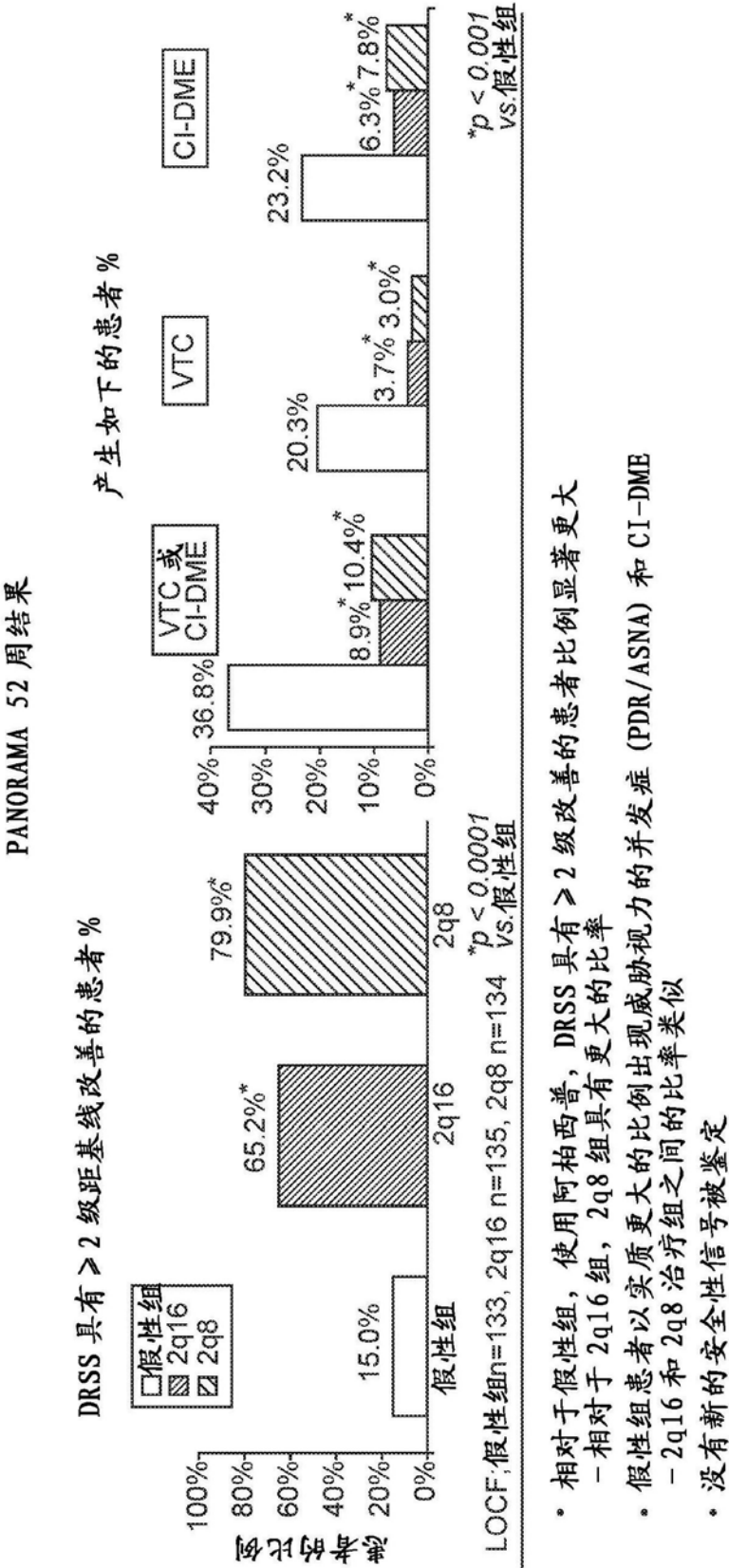


图19

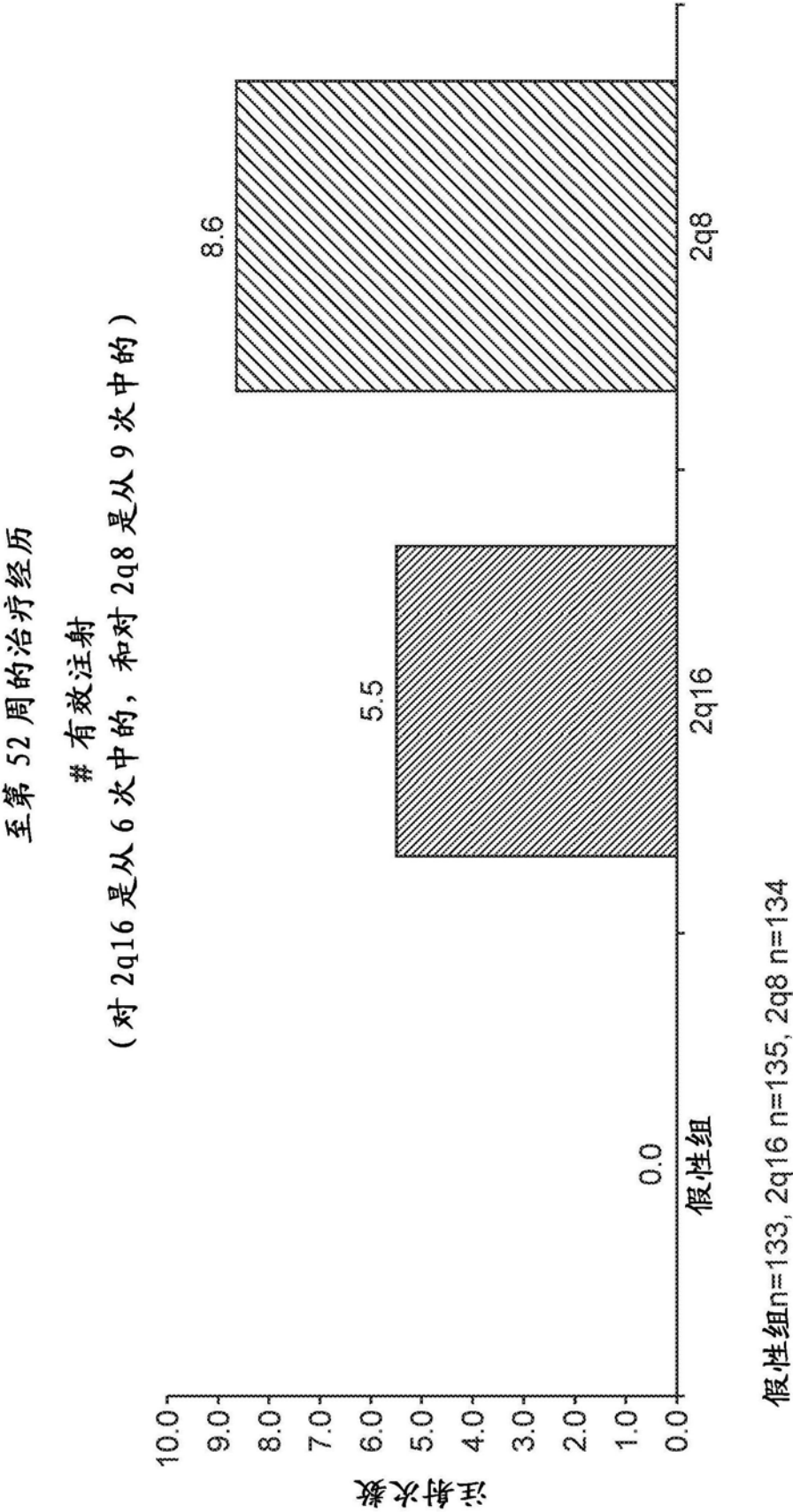


图20

在第 52 周，DRSS 具有 ≥ 2 级距基线改善的患者比例

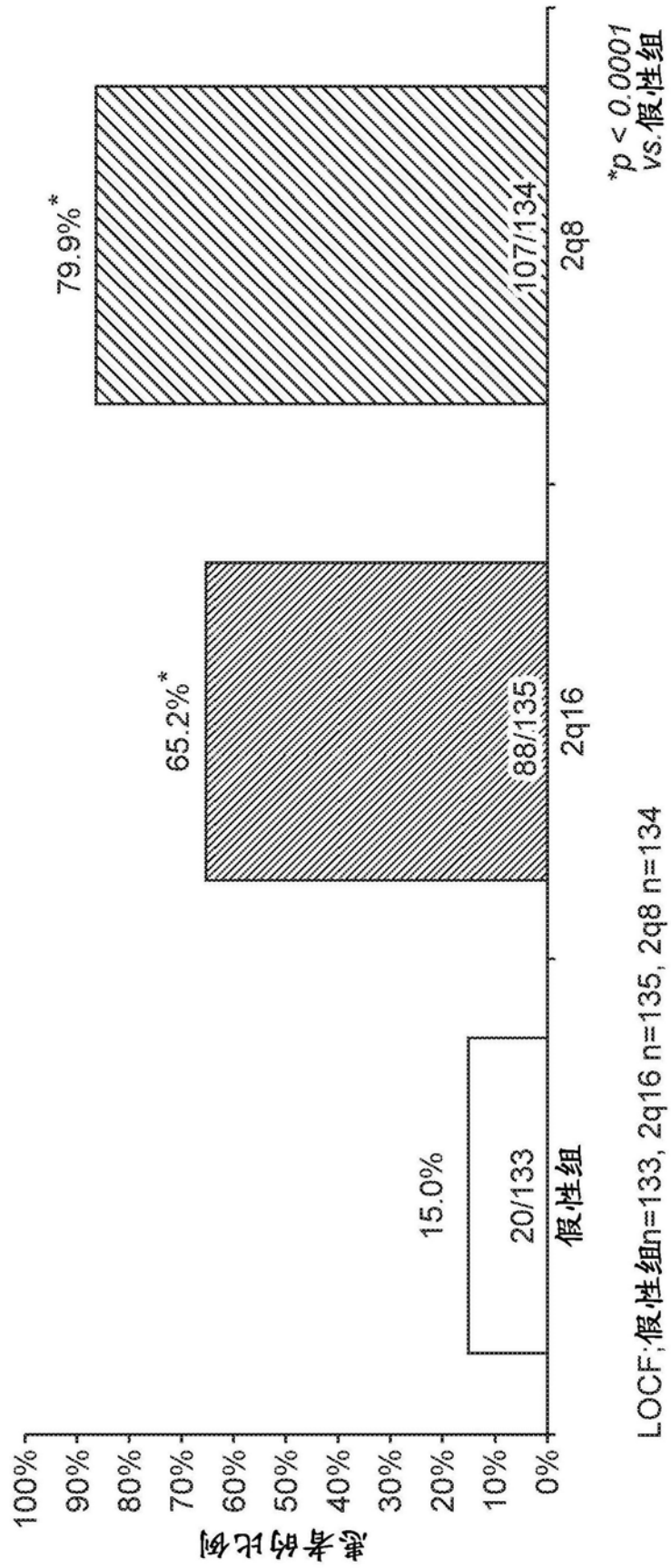


图21

在第 52 周，DRSS 具有 ≥ 2 级距基线改善的患者比例

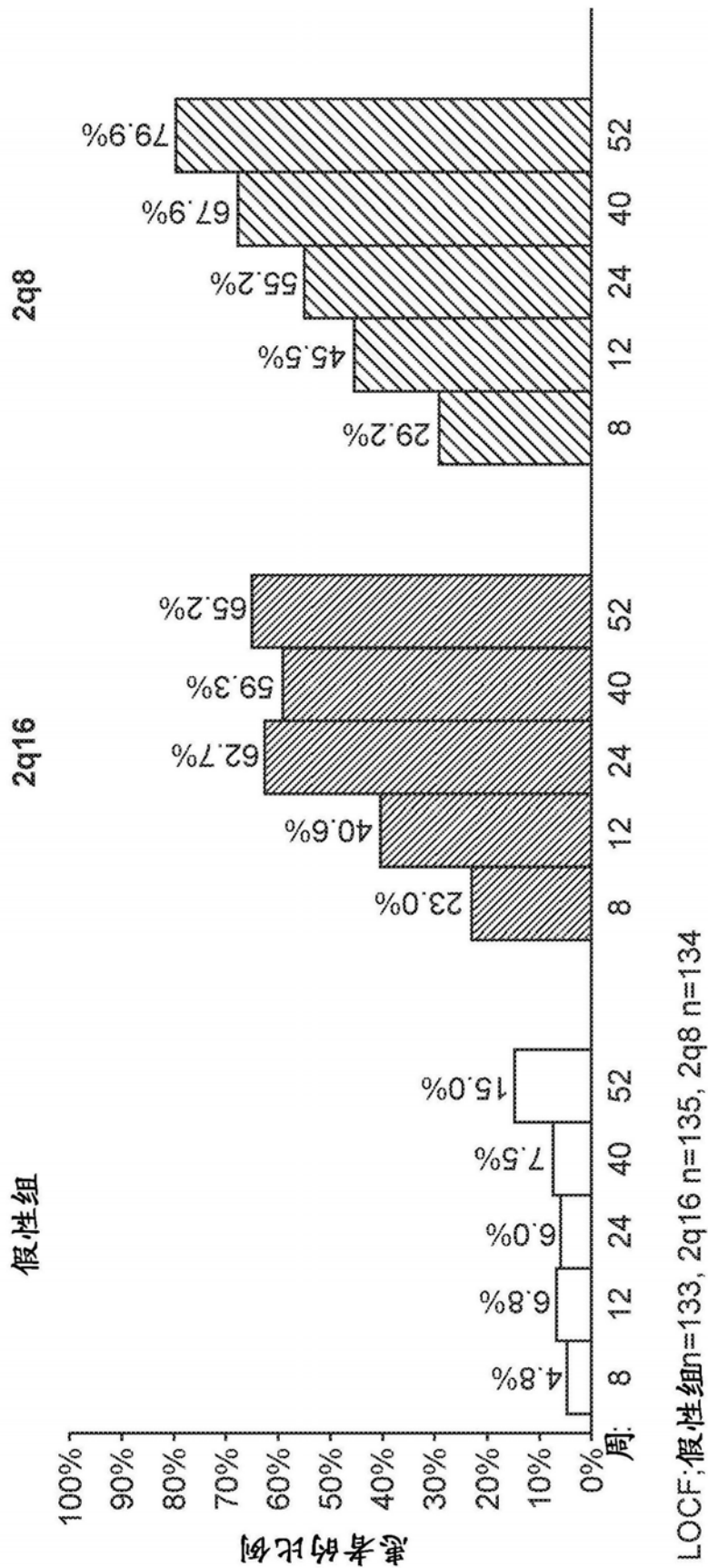


图22

至第 52 周出现威胁视力的并发症 (VTC) 或累及中心凹的 (CI)-DME 的患者的比例

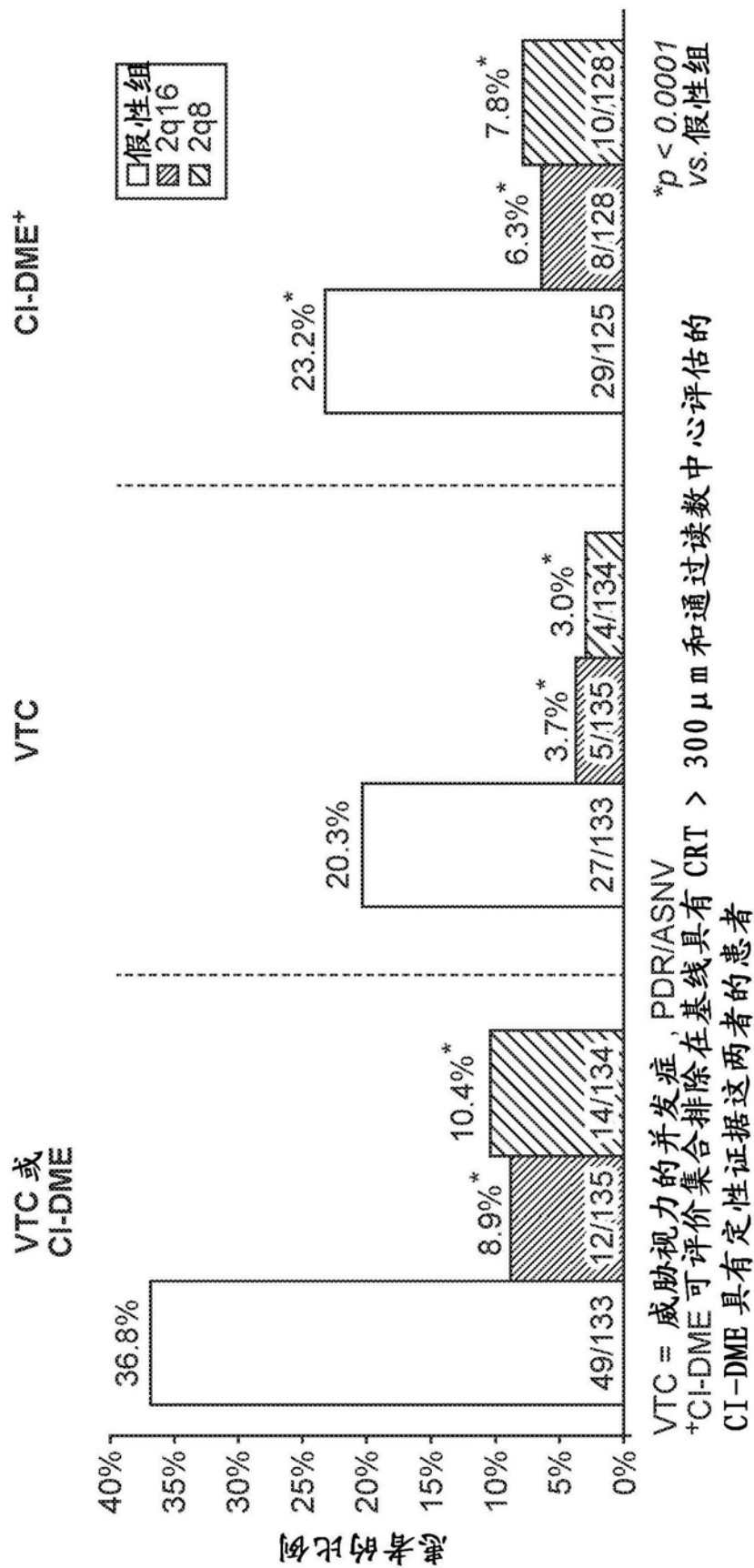
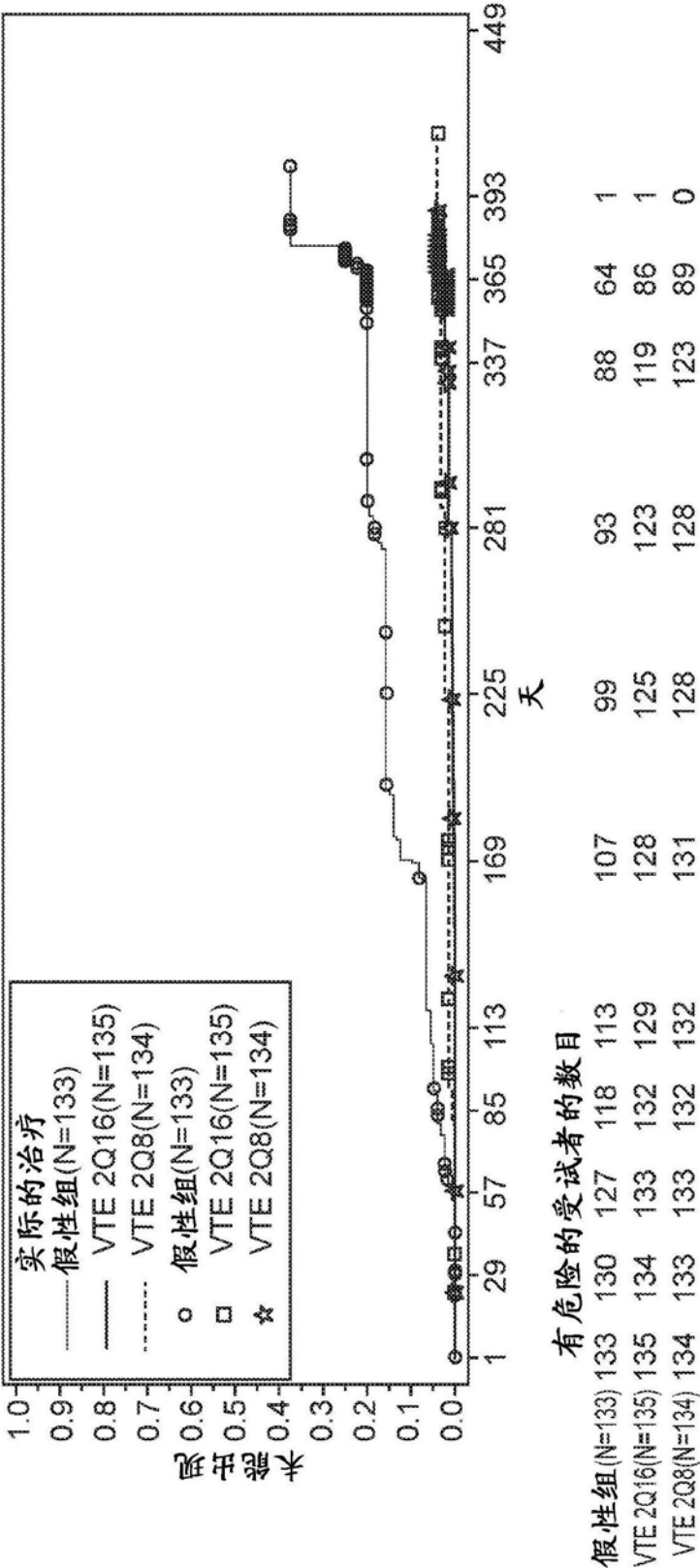


图23

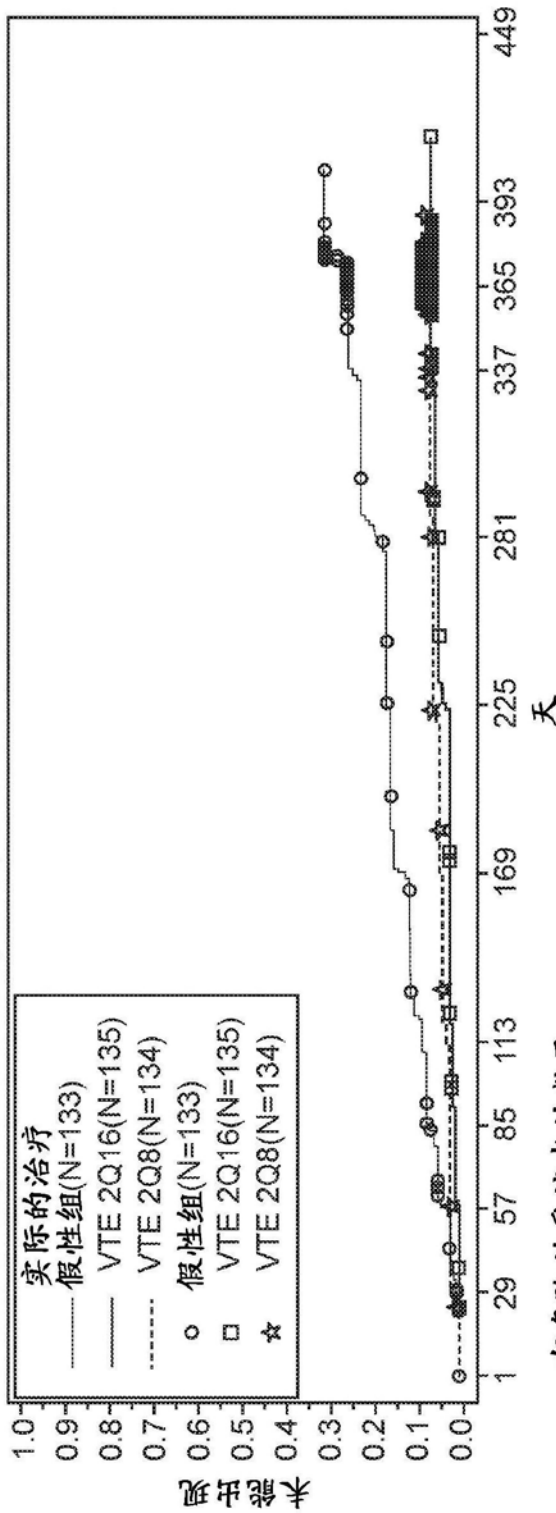
图 14.02.08/2a 至第 52 周出现任何新生血管的威胁视力的并发症 (PDR/ASNA) 的时间 (充分分析集合)



注: VTE 2Q8: 5 个初始每月一次剂量后阿柏西普 2 mg Q8 至第 48 周; VTE 2Q16: 在 3 个初始每月一次剂量和 1 个 8 周间隔后阿柏西普 2 mg Q16
VTC = 威胁视力的并发症, PDR/ASNV
+CI-DME 可评价集合排除在基线具有 CRT > 300 μ m 和通过读数中心评估的
CI-DME 具有定性证据据这两者的患者

图24

图 14.02.08/3a 至第 52 周出现 CI-DME 的时间 (充分分析集合)



有危险的受试者的数目

假性组(N=133) 125 121 116 107 102
VTE 2Q16(N=135) 128 127 126 125 122
VTE 2Q8(N=134) 128 126 124 123 122

注: VTE 2Q8: 5 个初始每月一次剂量后阿柏西普 2 mg Q16
剂量和 1 个 8 周间隔后阿柏西普 2 mg Q16
包括在第一次研究治疗之前没有出现过 CI-DME 和满足任一以下条件的全部 FAS 患者: 1. 在基线,
CRT ≤ 300nm; 2. 在基线, CRT > 300 μm 和通过读数中心评估的视网膜内液不是“明确的”,
累及中心凹亚区域的”和囊样空间不是“明确的, 累及中心凹亚区域的”和视网膜下液 (SSRD) 不“存在”。
没有事件的患者在第 52 周访视时或第 52 周访视之前的最后一次访视时检查

VTC = 威胁视力的并发症, PDR/ASNV

*CI-DME 可评价集合排除在基线具有 CRT > 300 μm 和通过读数中心评估的

CI-DME 具有定性证据这两者的患者

图25

最佳矫正视觉灵敏度的平均变化

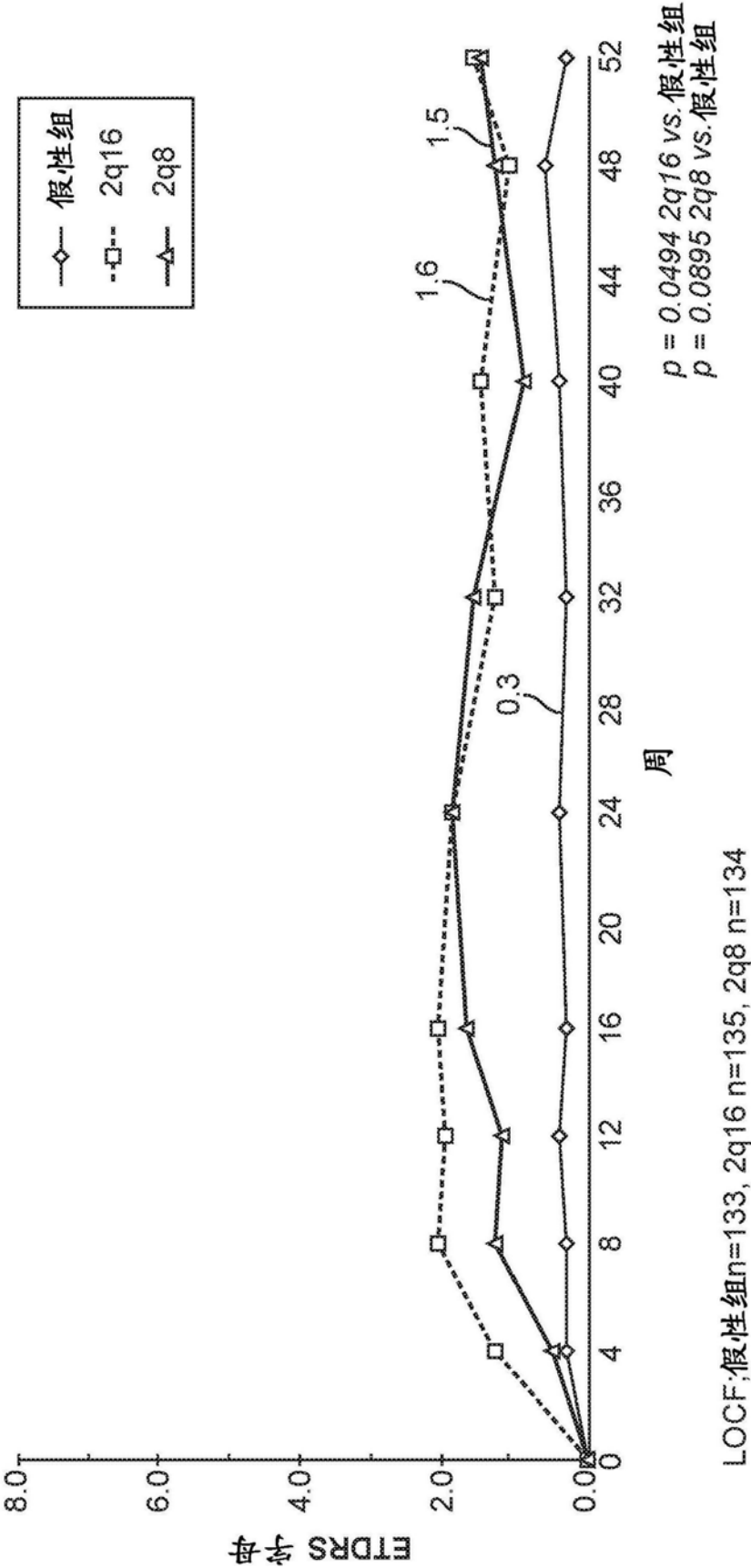
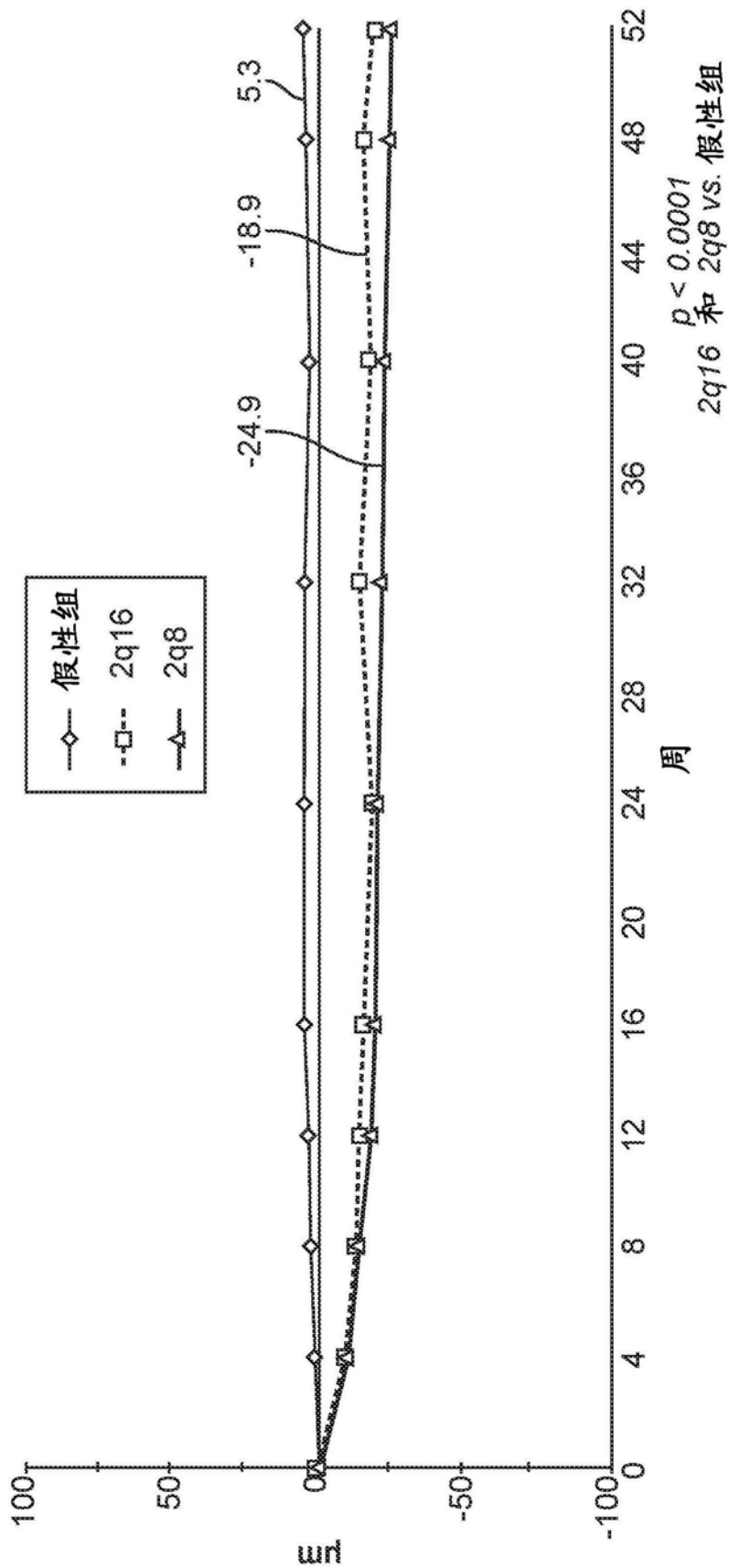


图26

视网膜中央厚度的平均变化



LOCF;假性组n=133, 2q16 n=135, 2q8 n=134

图27

在研究眼中，至第 52 周的眼 TEAE (≥3%)

—— 假性组 ---- 2q16 —— 2q8			
N (FAS/SAF)	133	135	134
≥ 1 AE 的患者数, n (%)	67 (50.4%)	58 (43.0%)	60 (44.8%)
眼病	64 (48.1%)	57 (42.2%)	59 (44.0%)
结膜出血	7 (5.3%)	16 (11.9%)	23 (17.2%)
糖尿病性视网膜水肿	32 (24.1%)	8 (5.9%)	12 (9.0%)
玻璃体飘浮物	3 (2.3%)	6 (4.4%)	12 (9.0%)
眼痛	4 (3.0%)	10 (7.4%)	5 (3.7%)
视网膜渗出液	5 (3.8%)	5 (3.7%)	7 (5.2%)
眼睑炎	1 (0.8%)	2 (1.5%)	6 (4.5%)
玻璃体脱离	1 (0.8%)	4 (3.0%)	4 (3.0%)
白内障	1 (0.8%)	3 (2.2%)	4 (3.0%)
干眼病	4 (3.0%)	3 (2.2%)	4 (3.0%)
糖尿病性视网膜病变	13 (9.8%)	2 (1.5%)	3 (2.2%)
视力受损	0	1 (0.7%)	4 (3.0%)

图28

在研究眼中，至第 52 周的眼严重 TEAE

假性组			2q16	2q8
N (FAS/SAF)	133	135	134	
≥ 1 AE 的患者 # , n (%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)	
视觉灵敏度降低的	0	0	1 (0.7%)	
玻璃体出血	0	0	1 (0.7%)	
虹膜血管新生	1 (0.8%)	0	0	

图29

在研究眼中，至第 52 周的眼炎症

—— 假性组				--- 2q8
				--- 2q16
N (FAS/SAF)	133	135	134	
注射的 #	0	749	1158	
≥ 1 AE 的患者 # , n (%)	0	1 (0.7%) (0.13% / 注射)	1 (0.7%) (0.09% / 注射)	
前房房水闪辉	0	0	1 (0.7%)	
虹膜炎	0	1 (0.7%)	0	

1 在该 IOI 表中包括一个额外的玻璃体细胞事件，但确定它不是 IOI 事件

图30

至第 52 周的 APTC 事件

—— 假性组 ---- 2q16 —— 2q8				
N (FAS/SAF)	133	135	134	
具有至少一个这种 AE 的患者数 n (%)	5 (3.8%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)	
非致死的休克	2 (1.5%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	
非致死的 MI	0	1 (0.7%)	0	
血管性死亡	3 (2.3%)	0	1 (0.7%)	

图31

在第 52 周，DRSS 具有 ≥ 3 级距基线改善的患者比例

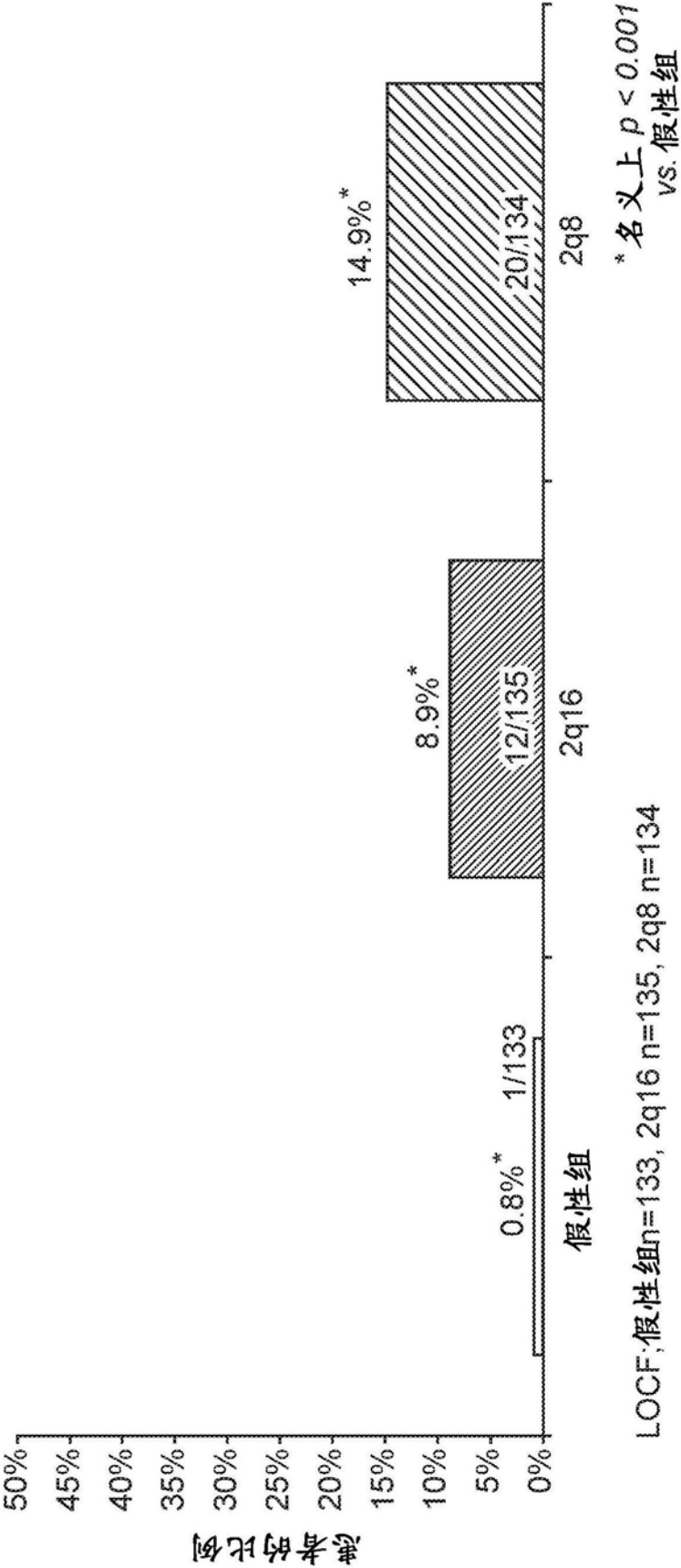


图32