202337496

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202337496 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：112109645 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 03 月 15 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *C07K16/22 (2006.01)*

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2022/03/17 美國 63/320,796

2022/12/07 美國 63/386,380

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：卡恩斯 傑佛瑞 大衛 KEARNS, JEFFREY DAVID (US)；穆玉克弗 祖法 MULYUKOV, ZUFAR (RU)；奧爾加克 烏富克 OLGAC, UFUK (CH)；皮傑奧雷特 艾蒂安 PIGEOLET, ETIENNE (BE)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；黃裕煦

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：12 共 0 頁

(54)名稱

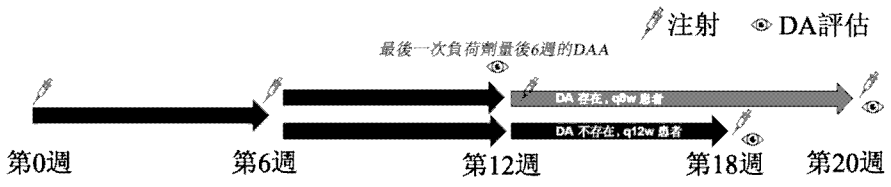
治療新生血管性年齡相關性黃斑點退化之方法

(57)摘要

本發明關於用於治療患者的新生血管性年齡相關性黃斑點退化（nAMD）之方法，該方法包括 (a) 以 6 週時間間隔（q6w 方案）向該患者投與兩個單獨劑量的 VEGF 拮抗劑作為負荷期，(b) 在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度，以及 (c) 視需要如果在該第二劑量的該 VEGF 拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則該方法進一步包括在該第二劑量後 6 週向該患者投與第三劑量的該 VEGF 拮抗劑作為該負荷期的一部分。

The invention relates to methods for treating neovascular age-related macular degeneration (nAMD) in a patient, the methods comprising (a) administering to the patient as a loading phase of two individual doses of a VEGF antagonist at 6-week interval (q6w regimen), (b) assessing the patient for disease activity after the second dose of the loading phase, and (c) optionally if presence of disease activity is identified after the second dose of the VEGF antagonist, the method further comprises administering to the patient as part of the loading phase a third dose of the VEGF antagonist 6 weeks after the second dose.

指定代表圖：



【圖10】

202337496
202337496

【發明摘要】

【中文發明名稱】　治療新生血管性年齡相關性黃斑點退化之方法

【英文發明名稱】　METHODS FOR TREATING NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

【中文】

本發明關於用於治療患者的新生血管性年齡相關性黃斑點退化(nAMD)之方法，該方法包括 (a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的VEGF拮抗劑作為負荷期，(b) 在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度，以及 (c) 視需要如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則該方法進一步包括在該第二劑量後6週向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑作為該負荷期的一部分。

【英文】

The invention relates to methods for treating neovascular age-related macular degeneration (nAMD) in a patient, the methods comprising (a) administering to the patient as a loading phase of two individual doses of a VEGF antagonist at 6-week interval (q6w regimen), (b) assessing the patient for disease activity after the second dose of the loading phase, and (c) optionally if presence of disease activity is identified after the second dose of the VEGF antagonist, the method further comprises administering to the patient as part of the loading phase a third dose of the VEGF antagonist 6 weeks after the second dose.

【指定代表圖】　圖10

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　治療新生血管性年齡相關性黃斑點退化之方法

【英文發明名稱】　METHODS FOR TREATING NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

【技術領域】

【0001】 本發明關於用於治療患者的新生血管性年齡相關性黃斑點退化（nAMD）之方法。

【先前技術】

【0002】 年齡相關性黃斑點退化（AMD）係導致人們嚴重視力下降的主要原因，影響北美、歐洲、和澳大利亞10%-13%的65歲以上的個體（Kawasaki 2010, Rein等人, Arch Ophthalmol [眼科學文獻]. 2009;127:533-40, Smith [史密斯出版社] 2001）。遺傳、環境和健康因素在該疾病的發病機制中起重要作用。

【0003】 AMD被分類成以下2個臨床亞型：非新生血管性（萎縮性）或幹性形式和新生血管性（滲出性）或濕性形式（Ferris等人, Arch Ophthalmol [眼科學文獻]. 1984;102:1640-2，Lim等人, Lancet [柳葉刀]. 2012;379:1728-38，Miller等人, Am J Ophthalmol [美國眼科雜誌]. 2013;155:1-35）。新生血管性AMD（nAMD）的特徵在於在視網膜色素上皮（RPE）或視網膜下腔後從下方脈絡膜生長出異常的新血管（新生血管形成），稱為脈絡膜新生血管形成（CNV）（Ferris等人, Arch Ophthalmol [眼科學文獻]. 1984;102:1640-2）。該等新形成的血管出現以下情況的可能性增加：洩漏血液和血清，從而藉由刺激炎症和瘢痕組織形成而損傷視網膜。這種視網膜損傷導致進行性、嚴重和不可逆的視力下降（Shah等人, Am J

Ophthalmol [美國眼科雜誌]. 2007;143:83-89；Shah等人, Am J Ophthalmol [美國眼科雜誌]. 2009;116:1901-07）。若不治療，大多數受影響的眼睛在12個月內中心視力會很差（20/200）（TAP 2003）。儘管該疾病的新生血管形式僅存在於所有AMD病例的約10%病例中，但是在引入抗血管內皮生長因子（VEGF）治療之前，其導致來自AMD的嚴重視力下降的大約90%（Ferris等人, Am J Ophthalmol [美國眼科雜誌]. 1983;118:132-51；Sommer等人, N Engl J Med [新英格蘭醫學雜誌]. 1991;14:1412-17；Wong等人, Ophthalmology [眼科學]. 2008;115:116-26）。

【0004】已證明VEGF在nAMD患者中升高，並且其被認為在新生血管形成過程中起關鍵作用（Spilsbury等人, Am J Pathol [美國病理學雜誌]. 2000;157:135-44）。靶向VEGF的玻璃體內（IVT）藥物療法的使用顯著改善了nAMD患者的視覺結果（Bloch等人, Am J Ophthalmol [美國眼科雜誌]. 2012;153:209-13；Campbell等人, Arch Ophthalmol [眼科學文獻]. 2012;130:794-5）。抗VEGF治療（如雷珠單抗（ranibizumab）（LUCENTIS®）、阿柏西普（aflibercept）（EYLEA®）、和布洛賽珠單抗（Beovu®））抑制VEGF傳訊途徑，並且已證明其使新生血管病變的增長停止並解決視網膜水腫的問題。

【0005】在雷珠單抗的兩項3期研究中，採用每月一次的給藥方案，雷珠單抗治療的受試者中大約有95%在12個月時出現視力穩定（定義為視力下降少於15個ETDRS字母）或視力改善，與之相比，對照組分別為62%和64%（Rosenfeld等人, N Engl J Med [新英格蘭醫學雜誌]. 2006;355:1419-31；Brown等人, N Engl J Med [新英格蘭醫學雜誌]. 2006;355:1432-44）。雷珠單抗組中25%至40%的受試者在12個月時提高≥15個字母，與之相比，2個對照組為5%-6%。平均來說，雷珠單抗治療的受試者在12個月後視力提高7-11個字母，而對照組受試者則平均下降大約10個字母。在兩項3期研究的第二年期間，這種視敏度提高基本得以維持，而對照組的平均視力則繼續下降。該視敏度獲益表明nAMD暫停而不是進展減

緩，該等獲益得到對病變解剖結構的相應影響和受試者報告結果的支持。如藉由國家眼科研究所（National Eye Institute）視功能問卷-25（VFQ-25）所測量，受試者報告結果表明了在近距離活動、遠距離活動、和視覺特異性依賴性方面出現具有統計學意義和臨床意義的改善。

【0006】 在阿柏西普的兩項平行3期試驗中，初治nAMD受試者被隨機分配至2個劑量組（0.5 mg和2.0 mg）和2個方案組（2.0 mg，每4週一次和每8週一次）或對照組（0.5 mg雷珠單抗，每4週一次）。在52週時，所有阿柏西普組（不論劑量和方案）均不劣於雷珠單抗組，95%的眼睛中視力同等維持（Heier等人, Ophthalmology [眼科學]. 2012;119:2537-48）。與對照組平均改善8.7個字母相比，每4週一次2 mg阿柏西普組的BCVA平均改善9.3個字母，而每8週一次2 mg阿柏西普組改善8.4個字母。在該研究的第二年，受試者切換至封端按需治療（PRN）方案（capped pro-re-nata (PRN) regimen）。所有組中維持BCVA的受試者比例範圍在91%與92%之間。BCVA平均改善範圍為從7.9（雷珠單抗，每4週0.5 mg）、7.6（阿柏西普每4週2 mg和每8週2 mg）到6.6（阿柏西普0.5 mg）。從固定PRN方案切換為封端PRN方案後，所有組均觀察到平均0.8-1.7個字母的下降。在封端PRN年期間，阿柏西普組和雷珠單抗組的再治療頻率相似，阿柏西普每4週2 mg組為4.1次注射，阿柏西普每8週2 mg組為4.2次注射，並且雷珠單抗每4週0.5 mg組為4.7次注射（Schmidt-Erfurth等人, Br J Ophthalmol [英國眼科雜誌] 2014;98:1144-1167 2014;**98**:1144-1167）。

【0007】 兩項設計相似的3期試驗（HAWK和HARRIER）比較了布洛賽珠單抗（一種抑制血管內皮生長因子-A的單鏈抗體片段）和阿柏西普治療nAMD的情況（Dugel等人, Ophthalmology [眼科學], 第127卷第1期, 2020年1月, 第72-84頁）。HAWK（NCT02307682）和HARRIER（NCT02434328）研究係調查布洛賽珠單抗對比阿柏西普在初治nAMD患者中的療效的2年、雙盲、多中心3期研究。

患者隨機分配以接受玻璃體內注射布洛賽珠單抗3 mg（僅HAWK）或6 mg或阿柏西普2 mg。每月注射一次、注射3次的負荷後，布洛賽珠單抗治療的眼睛每12週注射一次（q12w），並且如果存在疾病活動度，則將注射時間間隔調整為每8週一次（q8w）；阿柏西普治療的眼睛接受q8w給藥。第48週時，布洛賽珠單抗在視功能方面不劣於阿柏西普，並且布洛賽珠單抗6 mg治療的眼睛中 > 50%的眼睛維持q12w給藥時間間隔一直到第48週。與阿柏西普相比，解剖學結果有利於布洛賽珠單抗。HAWK和HARRIER研究中接受布洛賽珠單抗6 mg的患者的臨床治療效果數據還與模擬安慰劑數據進行了比較（Agostini等人, Curr Eye Res [當今眼科研究], 2020年10月;45(10):1298-1301）。與模擬安慰劑相比，布洛賽珠單抗治療與第48週大約22個糖尿病視網膜病變早期治療研究（Early Treatment Diabetic Retinopathy Study）（ETDRS）字母和第96週28個字母的總體最佳校正視敏度提高相關。

【0008】基於按需治療（PRN）或治療和延長（T&E）概念，目前上市的抗VEGF治療典型地從3次每月一次劑量的負荷期開始，隨後是以固定（例如每4或8週或每12週）或個體化的治療時間間隔維持給藥（Wykoff等人, 2018）。每月一次的治療或每2個月一次的治療不僅對一般老年患者造成巨大的負擔，而且也對他們的護理人員和醫師帶來巨大的負擔。此外，雖然該等治療已證明具有積極的收益/風險比，但並非沒有風險。每次注射都可能導致疼痛、結膜下出血、玻璃體出血、視網膜撕裂、視網膜脫離、醫源性白內障和眼內炎（Ohr等人, Expert Opin. Pharmacother [藥物治療專家意見]. 2012;13:585-591），以及通過連續注射抗VEGF劑引起的眼內壓（IOP）的持續升高（Tseng等人, J Glaucoma [青光眼雜誌]. 2012;21:241-47）。另外地，即使每月IVT注射一次，仍有60%-70%的患者視敏度提高低於15個字母。在雷珠單抗和阿柏西普試驗中，當延長至q6w或更長的治療時間間隔時，干預性（例如TREND（Silva等人, Ophthalmology [眼科學]; 2018,

125:57-65）、ALTAIR（德國拜耳公司（Bayer AG）, 2017, Package leaflet Eylea® - Germany [Eylea®包裝單張 - 德國]））和現實生活研究（前瞻性非介入性試驗，例如OCEAN（Voegeler和Mueller, Non-interventional Final Study Report [非介入性最終研究報告] CRFB002ADE18, 2017））中，許多患者仍然出現持續的積液，儘管在負荷期（三次初始注射）後觀察到了初始的功能響應和解剖學響應。對於該等患者，更持久的抗VEGF劑像布洛賽珠單抗（例如每8或12週維持給藥）可以得到最佳積液和疾病控制，即分別獲得持續的功能響應和解剖學響應；這總體上可以改善患者護理（例如，減少訪視頻率、減輕治療負擔）。

【0009】 儘管現有的抗VEGF治療取得了成功，但仍需要進一步的治療選擇，以提高nAMD患者的響應率和/或減少資源使用和注射頻率。目前的給藥方案包括三次每月一次劑量的負荷期。醫學上需要改善和優化nAMD患者中抗VEGF的給藥方案，特別是負荷期給藥方案，以改善患者護理（例如，減少訪視頻率、減輕治療負擔）。

【發明內容】

【0010】 本發明提供了用於治療患者的新生血管性年齡相關性黃斑點退化（nAMD）之方法，該方法包括以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個或三個單獨劑量的VEGF拮抗劑作為負荷期，並且隨後向該患者投與一或多個附加劑量的該VEGF拮抗劑，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如，每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【0011】 基於按需治療（PRN）或治療和延長（T&E）概念，目前上市的抗VEGF治療典型地從3次每月一次劑量的負荷期開始，隨後是以固定（例如每4

或8週或每12週）或個體化的治療時間間隔維持給藥（Wykoff等人, 2018）。每次注射都可能導致疼痛、結膜下出血、玻璃體出血、視網膜撕裂、視網膜脫離、醫源性白內障和眼內炎（Ohr等人, Expert Opin. Pharmacother [藥物治療專家意見]. 2012;13:585-591），以及可能導致通過連續注射抗VEGF劑引起的眼內壓（IOP）的持續升高（Tseng等人, J Glaucoma [青光眼雜誌]. 2012;21:241-47）。本發明人現在已進行了定量系統藥理學模型以模擬替代給藥方案的眼內布洛賽珠單抗PK和VEGF抑制。在群體PK/PD模型模擬研究（其中對於前2個劑量Beovu每6週一次（q6w）投與，隨後每12或8週一次（q12w/q8w）給藥）中複製了HAWK和HARRIER研究（其中對於前3個劑量Beovu每4週一次（每月一次）投與，隨後每12或8週一次（q12w/q8w）給藥）的Beovu組的結果。本發明人驚奇地發現，在負荷期內降低的劑量強度，即以6週時間間隔的兩個或三個單獨劑量的VEGF拮抗劑，仍可保持作為批准的三劑量負荷方案（3x Q4W，隨後維持劑量）的強有力的VEGF抑制，同時降低治療負擔和相關風險。

【0012】 在一個方面，本發明提供了一種用於治療患者的nAMD之方法，該方法包括：(a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的VEGF拮抗劑作為負荷期，以及 (b) 在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度，以及視需要，其中如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則在該負荷期的該第二劑量後6週向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑。

【0013】 在另一個方面，本發明提供了一種作為治療患者的nAMD的藥物使用的VEGF拮抗劑，其中該VEGF拮抗劑在負荷期以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量投與於該患者，隨後在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度，以及視需要，其中如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則在該第二劑量後6週向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗

劑作為該負荷期的一部分。

【0014】 在另一個方面，本發明提供了一種包含VEGF拮抗劑的藥物組成物，該藥物組成物作為治療患者的nAMD的藥物使用，其中該藥物組成物在負荷期以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量投與於該患者，隨後在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度，以及視需要，其中如果在該第二劑量的該藥物組成物後鑒定出疾病活動度的存在，則在該第二劑量後6週向該患者投與第三劑量的該藥物組成物作為該負荷期的一部分。

【0015】 在另一個方面，本發明提供了VEGF拮抗劑在製造用於治療患者的nAMD的藥物中之用途，其中該用途包括 (a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的VEGF拮抗劑作為負荷期，以及 (b) 在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度，以及 (c) 視需要，如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則在該第二劑量後6週向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑作為該負荷期的一部分。

【0016】 在一個實施方式中，本發明之方法和用途進一步包括在該負荷期後向該患者投與一或多個附加單獨劑量的該VEGF拮抗劑的維持期，其中每個附加劑量以至少每8週一次（q8w方案），例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）的投與時間間隔投與。

【0017】 在一個方面，本發明提供了一種用於治療患者的nAMD之方法，該方法包括：

(a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的VEGF拮抗劑；以及

(b) 視需要，在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後評估該患者的疾病活動度；以及

(c) 視需要，如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則在投與該第二劑量後6週（q6w方案）向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑，以及

(d) 向該患者投與一或多個附加劑量的該VEGF拮抗劑，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【0018】 在另一個方面，本發明提供了一種作為治療患者的nAMD的藥物使用的VEGF拮抗劑，其中：

(a)以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量向該患者投與該VEGF拮抗劑；

(b)視需要，隨後在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後評估該患者的疾病活動度；以及視需要，如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則在投與該第二劑量後6週（q6w方案）向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑；

(c)隨後是一或多個附加劑量，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【0019】 在另一個方面，本發明提供了一種包含VEGF拮抗劑的藥物組成物，該藥物組成物作為治療患者的nAMD的藥物使用，其中：

(a)以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量向該患者投與該藥物組成物；

(b)視需要，隨後在該第二劑量的該藥物組成物後評估該患者的疾病活動度；以及視需要，如果在該第二劑量的該藥物組成物後鑒定出疾病活動度的存

在，則在投與該第二劑量後6週（q6w方案）向該患者投與第三劑量的該藥物組成物；

(c)隨後是一或多個附加劑量，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【0020】 在另一個方面，本發明提供了VEGF拮抗劑在製造用於治療患者的nAMD的藥物中之用途，該用途包括：

(a)以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的該VEGF拮抗劑；

(b)視需要，隨後在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後評估該患者的疾病活動度；以及視需要，如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則在投與該第二劑量後6週（q6w方案）投與第三劑量的該VEGF拮抗劑；

(c)向該患者投與一或多個附加劑量的該VEGF拮抗劑，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【0021】 在某些實施方式中，本發明之方法和用途中使用的VEGF拮抗劑係抗VEGF抗體，特別地其中該抗VEGF抗體係單鏈抗體（scFv）或Fab片段。在某些實施方式中，本發明之方法和用途中使用的該VEGF拮抗劑包含SEQ ID NO: 1和SEQ ID NO: 2的序列，更特別地其中該抗VEGF抗體係布洛賽珠單抗。在某些實施方式中，本發明之方法和用途包括向患者投與一或多個劑量的VEGF拮抗劑，其中該VEGF拮抗劑係布洛賽珠單抗並且該VEGF拮抗劑的劑量係約3 mg至約6 mg、特別地約3 mg或約6 mg、更特別地6 mg。

【0022】 在以下實施方式中描述了本揭露的非限制性實施方式：

【0023】 實施方式1：一種治療患者的nAMD之方法，該方法包括：

(a)以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的VEGF拮抗劑作為負荷期，以及

(b)在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度，例如，在該負荷期的該第二劑量後≥0與≤6週之間評估該患者的疾病活動度。

【0024】 實施方式2：如實施方式1所述之方法，其中如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則該方法進一步包括在該第二劑量後6週向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑作為該負荷期的一部分。

【0025】 實施方式3：如實施方式1或2所述之方法，包括在該負荷期後向該患者投與一或多個附加單獨劑量的該VEGF拮抗劑的維持期，其中每個附加劑量以至少每8週一次（q8w方案），例如每8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週一次，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）的投與時間間隔投與。

【0026】 實施方式4：如實施方式1或2所述之方法，包括在該負荷期後向該患者投與一或多個附加單獨劑量的該VEGF拮抗劑的維持期，其中每個附加劑量以至少每12週一次（q12w方案）的投與時間間隔投與。

【0027】 實施方式5：如前述實施方式中任一項所述之方法，包括在該維持期期間評估該患者的疾病活動度，並且當觀察到疾病活動度時，以每8週一次的投與時間間隔（q8w方案）向該患者投與附加劑量，並且當未觀察到疾病活動度時，以每12週一次的投與時間間隔（q12w方案）向該患者投與附加劑量。

【0028】 實施方式6：一種治療患者的nAMD之方法，該方法包括：

(a)以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的VEGF拮抗劑；以及

(b)向該患者投與一或多個附加劑量的該VEGF拮抗劑，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週，例如8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【0029】 實施方式7：如實施方式6所述之方法，其中該方法包括：

(a)以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的VEGF拮抗劑；以及

(b)在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後評估該患者的疾病活動度，例如在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後≥0與≤6週之間評估該患者的疾病活動度；以及

(c)向該患者投與一或多個附加劑量的該VEGF拮抗劑，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週，例如8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【0030】 實施方式8：如實施方式7所述之方法，其中如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則該方法進一步包括在投與該第二劑量後6週（q6w方案）向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑。

【0031】 實施方式9：如前述實施方式中任一項所述之方法，其中該方法不包括在小於8週的投與時間間隔內向該患者投與超過3個劑量，例如，其中該方法不包括在6週的投與時間間隔內向該患者投與超過3個劑量。

【0032】 實施方式10：如前述實施方式中任一項所述之方法，其中該方法進一步包括在投與每個q8w或q12w劑量的該VEGF拮抗劑之前或之後評估該患者的疾病活動度。

【0033】 實施方式11：如實施方式10所述之方法，其中如果在該VEGF拮抗劑的q12w劑量後鑒定出疾病活動度的存在，則將該患者切換為該VEGF拮抗劑的q8w方案。

【0034】 實施方式12：如實施方式1至5或7至11中任一項所述之方法，其中該疾病活動度基於以下項中的一或多項進行評估：最佳校正視敏度（BCVA），視敏度（VA），中央子區厚度（CSFT），和/或視網膜內囊腫/視網膜內積液的存在。

【0035】 實施方式13：如實施方式12所述之方法，其中該疾病活動度的存在包括以下項中的一或多項：(i) 最佳校正視敏度（BCVA）的下降，(ii) 視敏度（VA）的下降，(iii) 中央子區厚度（CSFT）增加或不減小，(iv) 新發或持續或復發的視網膜內囊腫（IRC）和/或視網膜內積液（IRF）和/或視網膜下積液（SRF）。

【0036】 實施方式14：如前述實施方式中任一項所述之方法，其中該VEGF拮抗劑A係抗VEGF抗體，例如，單鏈抗體（scFv）或Fab片段。

【0037】 實施方式15：如前述實施方式中任一項所述之方法，其中該抗-VEGF拮抗劑包含SEQ ID NO: 1和SEQ ID NO: 2的序列。

【0038】 實施方式16：如實施方式12所述之方法，其中該VEGF拮抗劑係包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 4的序列的抗VEGF抗體。

【0039】 實施方式17：如實施方式12或13所述之方法，其中該抗VEGF拮抗劑係布洛賽珠單抗。

【0040】 實施方式18：如前述實施方式中任一項所述之方法，其中該VEGF拮抗劑藉由注射，例如玻璃體內注射投與。

【0041】 實施方式19：如前述實施方式中任一項所述之方法，其中該VEGF拮抗劑的該劑量為從約3 mg至約6 mg，例如約3 mg或約6 mg，例如6 mg。

【0042】 實施方式20：如前述實施方式中任一項所述之方法，其中該患者

係人。

【0043】 實施方式21：一種作為治療患者的nAMD的藥物使用的VEGF拮抗劑，其中該VEGF拮抗劑在負荷期以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量投與於該患者，隨後在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度，例如在該負荷期的該第二劑量後 ≥ 0與 ≤ 6週之間評估該患者的疾病活動度，以及視需要，其中如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則在該第二劑量後6週向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑作為該負荷期的一部分。

【0044】 實施方式22：如實施方式21所述使用的VEGF拮抗劑，其中在該負荷期後，將一或多個附加單獨劑量的該VEGF拮抗劑投與於該患者作為維持期，其中每個附加劑量以至少每8週一次（q8w方案），例如每8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週一次，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）的投與時間間隔投與。

【0045】 實施方式23：一種包含VEGF拮抗劑的藥物組成物，該藥物組成物作為治療患者的nAMD的藥物使用，其中該藥物組成物在負荷期以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量投與於該患者，隨後在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度，例如在該負荷期的該第二劑量後 ≥ 0與 ≤ 6週之間評估該患者的疾病活動度，以及視需要，其中如果在該第二劑量的該藥物組成物後鑒定出疾病活動度的存在，則在該第二劑量後6週向該患者投與第三劑量的該藥物組成物作為該負荷期的一部分。

【0046】 實施方式24：如實施方式23所述使用的藥物組成物，其中在該負荷期後，將一或多個附加單獨劑量的該藥物組成物投與於該患者作為維持期，其中每個附加劑量以至少每8週一次（q8w方案），例如每8、9、10、11、12、13、

14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週一次，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）的投與時間間隔投與。

【0047】 實施方式25：VEGF拮抗劑在製造用於治療患者的nAMD的藥物中之用途，其中該用途包括

(a)以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的VEGF拮抗劑作為負荷期，以及

(b)在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度，例如，在該負荷期的該第二劑量後≥0與≤6週之間評估該患者的疾病活動度，以及

(c)視需要，如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則該用途進一步包括在該第二劑量後6週向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑作為該負荷期的一部分。

【0048】 實施方式26：如實施方式25所述之用途，其中該用途進一步包括在該負荷期後向該患者投與一或多個附加單獨劑量的該VEGF拮抗劑的維持期，其中每個附加劑量以至少每8週一次（q8w方案），例如每8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週一次，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）的投與時間間隔投與。

【0049】 實施方式27：一種作為治療患者的nAMD的藥物使用的VEGF拮抗劑，其中：

(a)以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量向該患者投與該VEGF拮抗劑；

(b)視需要，隨後在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後評估該患者的疾病活動度，例如在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後≥0與≤6週之間評估該患者的疾病活

動度；以及視需要，如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則在投與該第二劑量後6週（q6w方案）向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑；

(c)隨後是一或多個附加劑量，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週，例如8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【0050】實施方式28：一種包含VEGF拮抗劑的藥物組成物，該藥物組成物作為治療患者的nAMD的藥物使用，其中：

(a)以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量向該患者投與該藥物組成物；

(b)視需要，隨後在該第二劑量的該藥物組成物後評估該患者的疾病活動度，例如在該第二劑量的該藥物組成物後 ≥ 0與 ≤ 6週之間評估該患者的疾病活動度；以及視需要，如果在該第二劑量的該藥物組成物後鑒定出疾病活動度的存在，則在投與該第二劑量後6週（q6w方案）向該患者投與第三劑量的該藥物組成物；

(c)隨後是一或多個附加劑量，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週，例如8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【0051】實施方式29：VEGF拮抗劑在製造用於治療患者的nAMD的藥物中之用途，該用途包括：

(a)以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的該VEGF拮抗劑；

(b)視需要，隨後在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後評估該患者的疾病活動度，例如在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後≥0與≤6週之間評估該患者的疾病活動度；以及視需要，如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則在投與該第二劑量後6週（q6w方案）投與第三劑量的該VEGF拮抗劑；以及

(c)向該患者投與一或多個附加劑量的該VEGF拮抗劑，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週，例如8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【0052】 本發明的具體較佳的實施方式將因以下某些較佳的實施方式和申請專利範圍的更詳細的描述而變得顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0053】 [**圖1**]. 3x Q4W負荷期隨後是Q8W維持期的視網膜游離藥物和VEGF濃度。

【0054】 [**圖2**]. 3x Q4W負荷期和2x Q6W負荷期的視網膜VEGF濃度。

【0055】 [**圖3**]. 3x Q4W和2x Q6W負荷期隨後是Q8W和Q12W維持期的視網膜VEGF濃度。

【0056】 [**圖4**]. HAWK和HARRIER研究的阿柏西普2 mg治療的第一年期間的模擬CSFT相對於基線的變化。

【0057】 [**圖5**]. HAWK和HARRIER研究的阿柏西普2 mg治療的第一年期間的模擬BCVA相對於基線的變化。

【0058】 [**圖6**]. 基於CSFT的疾病活動度存在的說明。

【0059】 [**圖7**]. 在HAWK和HARRIER的模擬布洛賽珠單抗6 mg治療組中第48週在各種閾值下遵循q12w的患者百分比。

【0060】 [**圖8**]. 在3次q4w負荷注射和個體化q12w/q8w治療後的平均模擬和觀測CSFT相對於基線的變化。

【0061】 [**圖9**]. 在3次q4w負荷注射和個體化q12w/q8w治療後的平均模擬和觀測BCVA相對於基線的變化。

【0062】 [**圖10**]. 模擬DA評估和治療計畫示意圖。

【0063】 [**圖11**]. 模擬q6w負荷和個體化q12w/q8w治療後相對於基線或相對於觀測數據的平均CSFT變化。

【0064】 [**圖12**]. 模擬q6w負荷和個體化q12w/q8w治療後相對於基線或相對於觀測數據的平均BCVA變化。

【實施方式】

定義

【0065】 除非另外定義，本文所用的全部技術術語和科學術語具有與本揭露所屬領域的普通技術者通常所理解的相同意義。本文引用的任何參考文獻，包括例如所有專利、公開的專利申請和非專利出版物，均藉由援引以其全文併入。為了便於理解本揭露，如本文所用的若干術語和縮寫在下文定義如下：

【0066】 如本文所使用的並且除非另外說明，術語「一個/一種」意指「一個/一種」、「至少一個/至少一種」或「一或多個/一或多種」。除非上下文另外要求，如本文所使用的單數術語應包括複數，並且複數術語應包括單數。

【0067】 如本文所使用的，術語「約」包括並描述了值或參數本身。例如，

「約x」包括並描述了「x」本身。如本文所使用的，當與測量值結合使用或用於修飾值、單位、常數或一系列值時，術語「約」除了包括該值或參數本身外，還指±1%-10%的變化。在一些實施方式中，當與測量值結合使用或用於修飾值、單位、常數或一系列值時，術語「約」指±1%、±2%、±3%、±4%、±5%、±6%、±7%、±8%、±9%或±10%的變化。

【0068】 術語「VEGF」指165個胺基酸的血管內皮細胞生長因子、以及相關的121個胺基酸、189個胺基酸和206個胺基酸的血管內皮細胞生長因子，如Leung等人, Science [科學] 246:1306 (1989), 和Houck等人, Mol. Endocrin. [分子內分泌學] 5:1806 (1991)所描述的，以及那些生長因子的天然存在等位形式和加工形式。術語「VEGF」特別地指人VEGF。

【0069】 術語「VEGF受體」或「VEGFr」係指VEGF的細胞受體，通常是在血管內皮細胞上發現的細胞表面受體、以及其保持hVEGF結合能力的變體。VEGF受體的一個實例係fms樣酪胺酸激酶（flt），其為酪胺酸激酶家族中的跨膜受體。DeVries等人, Science [科學], 255:989 (1992)；Shibuya等人, Oncogene [致癌基因] 5:519 (1990)。flt受體包含胞外結構域、跨膜結構域和具有酪胺酸激酶活性的胞內結構域。胞外結構域參與VEGF的結合，而胞內結構域參與訊息轉導。VEGF受體的另一個實例係flk-1受體（也稱為KDR）。Matthews等人, Proc. Nat. Acad. Sci. [美國國家科學院院刊] 88:9026 (1991)；Terman等人, Oncogene [致癌基因] 6:1677 (1991)；Terman等人, Biochem. Biophys. Res. Commun [生物化學與生物物理研究通訊]. 187:1579 (1992)。VEGF與flt受體的結合導致形成了至少兩種高分子量錯合物，該錯合物的表觀分子量為205,000道爾頓和300,000道爾頓。據信，300,000道爾頓的錯合物係包含與VEGF單分子結合的兩個受體分子的二聚體。

【0070】 如本文所使用的，「VEGF拮抗劑」係指可以減少或抑制體內VEGF

活性的化合物。VEGF拮抗劑可以結合一或多種VEGF受體或阻斷一或多種VEGF蛋白與一或多種VEGF受體的結合。VEGF拮抗劑可為，例如，小分子、抗VEGF抗體或其抗原結合片段、融合蛋白（例如，阿柏西普或其他此類可溶性誘餌受體）、適配體、反義核酸分子、干擾RNA、受體蛋白等，其可以特異性結合一或多種VEGF蛋白或一或多種VEGF受體。WO 2006/047325中描述了幾種VEGF拮抗劑。在一個實施方式中，該VEGF拮抗劑係任何獲得許可的抗VEGF藥物如布洛賽珠單抗、雷珠單抗或阿柏西普。在一個實施方式中，該VEGF拮抗劑係抗VEGF抗體（如布洛賽珠單抗或雷珠單抗或貝伐珠單抗或雙特異性抗體如法瑞昔單抗）或抗VEGF DARPin（如阿比西帕）或可溶性VEGF受體（例如，由VEGF受體結構域組成的融合蛋白，如由具有人免疫球蛋白Fc片段的具有人免疫球蛋白Fc片段的VEGF受體結構域之間的組合組成的融合蛋白，例如，康柏西普、阿柏西普）或含有編碼抗VEGF抗體的序列的AAV（如來自Regenxbio公司的RGX-314）、或含有編碼VEGF受體結構域的序列的AAV（例如，康柏西普（如來自Adverum公司的ADVM-022））或任何獲得許可的抗VEGF藥物（如布洛賽珠單抗、雷珠單抗或阿柏西普）。

【0071】 如本文所使用的，術語「抗體」包括全抗體及其任何抗原結合片段（即，「抗原結合部分」、「抗原結合多肽」、或「免疫結合劑」）或其單鏈。「抗體」包括含有由二硫鍵互相連接的至少兩條重（H）鏈和兩條輕（L）鏈的糖蛋白、或其抗原結合部分。每條重鏈由重鏈可變區（在本文縮寫為V_H）和重鏈恒定區構成。重鏈恒定區包含三個結構域，即CH1、CH2和CH3。每條輕鏈由輕鏈可變區（在本文縮寫為V_L）和輕鏈恒定區構成。該輕鏈恒定區由一個結構域，CL構成。V_H和V_L區可以進一步細分為稱為互補決定區（CDR）的高變區，其間穿插有稱為框架區（FR）的較保守的區域。每個V_H和V_L由從胺基末端到羧基末端按以下順序排列的三個CDR和四個FR構成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、

CDR3、FR4。重鏈和輕鏈的可變區含有與抗原相互作用的結合結構域。抗體的恒定區可以介導免疫球蛋白與宿主組織或因子（包括免疫系統的各種細胞（例如，效應細胞）以及經典補體系統的第一組分（Clq））的結合。

【0072】術語「單鏈抗體」、「單鏈Fv」或「scFv」旨在意指包含由連接子連接的抗體重鏈可變結構域（或區；V_H）和抗體輕鏈可變結構域（或區；V_L）的分子。此類scFv分子可以具有通用結構：NH2-VL-連接子-VH-COOH或NH2-VH-連接子-VL-COOH。

【0073】術語抗體的「抗原結合部分」（或簡稱「抗體部分」）係指保持特異性地結合抗原（例如VEGF）的能力的抗體的一或多個片段。已經顯示，全長抗體的片段可以執行抗體的抗原結合功能。涵蓋在術語抗體的「抗原結合部分」內的結合片段之實例包括 (i) Fab片段，其係由VL、VH、CL和CH1結構域組成的單價片段；(ii) F(ab')2片段，包含在鉸鏈區藉由二硫鍵連接的兩個Fab片段的二價片段；(iii) 由VH和CH1結構域組成的Fd片段；(iv) 由抗體單臂的VL和VH結構域組成的Fv片段；(v) 由VH結構域組成的單一結構域或dAb片段（Ward等人, (1989) Nature[自然] 341:544-546）；和 (vi) 分離的互補決定區（CDR）或 (vii) 可視需要由合成連接子接合的兩個或更多個分離的CDR的組合。此外，雖然Fv片段的兩個結構域VL和VH係由單獨的基因編碼的，但是可以使用重組方法將這兩個結構域藉由使它們能夠形成為單一蛋白鏈的合成連接子來相連，其中VL區和VH區配對形成單價分子（被稱為單鏈Fv（scFv）；參見例如，Bird等人, (1988) Science [科學] 242:423-426；和Huston等人(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA [美國國家科學院院刊] 85:5879-5883）。此類單鏈抗體也旨在涵蓋在術語抗體的「抗原結合部分」內。該等抗體片段係使用熟悉該項技術者已知的常規技術獲得的，並且以與完整抗體相同的方式針對效用來篩選該等片段。抗原結合部分可以藉由重組DNA技術產生，或藉由完整的免疫球蛋白的酶促或化學切割產生。抗體

可以屬於不同的同種型，例如IgG（例如，IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4亞型）、IgA1、IgA2、IgD、IgE、或IgM抗體。

【0074】 如本文所使用的，術語「受試者」或「患者」係指人和非人哺乳動物，包括但不限於靈長類動物、豬、馬、狗、貓、綿羊和牛。如本文所使用的，「哺乳動物」包括分類為哺乳動物的任何動物，包括但不限於人、家畜、農場動物和伴生動物等。

【0075】 術語「治療（treat、treating或treatment）」包括治療性治療、預防性治療和應用，其中可降低受試者發展為障礙的風險或其他風險因素。治療不需要完全治癒障礙，並且涵蓋減輕症狀或潛在的風險因素。如本文所使用的，術語「治療（treat、treatment和treating）」係指新生血管性年齡相關性黃斑點退化（nAMD）的進展或嚴重性的減少或減輕，或者nAMD的一或多種症狀（適當地，一或多種可辨別的症狀）的減輕。在特定的實施方式中，術語「治療（treat、treatment和treating）」係指nAMD的至少一個可測量物理參數的改善（如達到或至少部分達到預期效果（例如視網膜新生血管形成的部分或完全消退；視網膜液減少或達到無視網膜液狀態，例如，視網膜內積液（IRF）和視網膜下積液（SRF）減少；中央子區厚度（CSFT）減少；視力改善，例如，BCVA > 1、> 2、> 3、> 4或 > 5個字母的變化；或DRSS評分 < 61），其中物理參數不一定是患者可辨別的。

【0076】 術語「負荷期」係指以q6w時間間隔投與的前2或3個劑量的VEGF拮抗劑。可基於如本文所述之疾病活動度評估來調整負荷期中的劑量（2或3個劑量）的量。

【0077】 術語「維持期」係指≥8週的時間間隔，例如8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、或24週的時間間隔的另外劑量，並且可以基於如本文所述之疾病活動度評估進行調整。合適地，術語「維持期」

係指每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）的附加劑量，並且可基於如本文所述之疾病活動度評估來調整。

【0078】 如本文所使用的，投與時間間隔可以表示為qXw，其中「X」係投與劑量之間的週數。例如，q6w係6週的時間間隔。

【0079】 如本文所使用的，術語「週」意指7天 ± 1天。如本文所使用的，術語「月」意指25至31天。此外，如本文所使用的，術語「月」意指4週。

【0080】 如本文所使用的，術語「劑量」或「治療有效劑量」係指足以減少和/或減輕給定病症、障礙、或疾病和/或與其相關的症狀的嚴重性的療法（例如VEGF拮抗劑，例如布洛賽珠單抗，或本文提供的藥物組成物）的量。術語「劑量」或「治療有效劑量」定義為足以達到或至少部分達到預期效果（例如視網膜新生血管形成的部分或完全消退；視網膜液減少或達到無視網膜液狀態，例如，視網膜內積液（IRF）和視網膜下積液（SRF）減少；中央子區厚度（CSFT）減少；視力改善，例如BCVA > 1、> 2、> 3、> 4或 > 5個字母的變化；或DRSS評分 < 61）的量。如果治療有效劑量甚至可以產生與該疾病相關的症狀或病症的逐步變化，則該治療有效劑量係足夠的。治療有效劑量不必完全治癒該疾病或完全消除症狀。較佳的是，治療有效劑量可以至少部分地遏制已經患有該疾病的患者的疾病和/或其併發症。在特定的實施方式中，治療有效劑量可涉及在一段時間內重複投與。對該用途有效的量取決於所治療障礙的嚴重性和患者自體免疫系統的一般狀況。

治療方案

【0081】 本發明提供了用於治療患有nAMD的患者之方法，該方法包括以包括如本文所述之負荷期和維持期的治療方案向患者投與VEGF拮抗劑。本發明提供了用於治療患者的新生血管性年齡相關性黃斑點退化（nAMD）之方法，該

方法包括以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個或三個單獨劑量的VEGF拮抗劑作為負荷期，並且隨後向該患者投與一或多個附加劑量的該VEGF拮抗劑，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如，每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。在一個方面，本發明提供了一種用於治療患者的nAMD之方法，該方法包括：(a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的VEGF拮抗劑作為負荷期，以及 (b) 在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度。在某些實施方式中，本發明提供了一種用於治療患者的nAMD之方法，該方法包括：(a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的VEGF拮抗劑作為負荷期，(b) 在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度，以及 (c) 如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則在該第二劑量後6週向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑作為該負荷期的一部分。

【0082】 在另一個方面，本發明提供了一種作為治療患者的nAMD的藥物使用的VEGF拮抗劑，其中該VEGF拮抗劑在負荷期以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量投與於該患者，隨後在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度。在某些實施方式中，本發明提供了一種作為治療患者的nAMD的藥物使用的VEGF拮抗劑，其中：(a) 在負荷期以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量向該患者投與該VEGF拮抗劑；(b) 隨後在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度；以及 (c) 如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則在該第二劑量後6週向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑作為該負荷期的一部分。

【0083】 在另一個方面，本發明提供了一種包含VEGF拮抗劑的藥物組成物，該藥物組成物作為治療患者的nAMD的藥物使用，其中該藥物組成物在負荷

期以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量投與於該患者，隨後在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度。在某些實施方式中，本發明提供了一種包含VEGF拮抗劑的藥物組成物，該藥物組成物作為治療患者的nAMD的藥物使用，其中：(a) 在負荷期以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量向該患者投與該藥物組成物；(b) 隨後在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度；以及 (c) 如果在該第二劑量的該藥物組成物後鑒定出疾病活動度的存在，則在該第二劑量後6週向該患者投與第三劑量的該藥物組成物作為該負荷期的一部分。

【0084】 在另一個方面，本發明提供了VEGF拮抗劑在製造用於治療患者的nAMD的藥物中之用途，其中該用途包括 (a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的該VEGF拮抗劑作為負荷期；以及 (b) 在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度。在某些實施方式中，本發明提供了VEGF拮抗劑在製造用於治療患者的nAMD的藥物中之用途，其中該用途包括 (a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的該VEGF拮抗劑作為負荷期；以及 (b) 在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度；以及 (c) 如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則在該第二劑後6週向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑作為該負荷期的一部分。

【0085】 在某些實施方式中，該負荷期由以6週時間間隔（q6w）例如在第0天和第6週投與的兩個單獨劑量組成。在某些實施方式中，該負荷期由以6週時間間隔（q6w）例如在第0天、第6週和第12週投與的三個單獨劑量組成。在某些實施方式中，如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，例如，如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後≥0與≤6週之間鑒定出疾病活動度的存在，則在該第二劑量後6週向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑作為該負荷期的一部分。

【0086】在某些實施方式中，本發明之方法和用途進一步包括如本文所述之維持期。在某些實施方式中，本發明之方法和用途進一步包括在該負荷期後向該患者投與一或多個附加單獨劑量的該VEGF拮抗劑的維持期，其中每個附加劑量以至少每8週一次（q8w方案），例如每8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週一次，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）的投與時間間隔投與。在某些實施方式中，維持期開始於如下給藥方案，在該給藥方案中，每12週一次（q12w）投與VEGF拮抗劑，並且根據投與劑量前進行的疾病活動度評估將給藥時間間隔調整為加或減4週。在一個實施方式中，如果在最後一次q12w劑量後8週內觀察到疾病活動度，則患者將在最後一次q12w劑量後8週接受下一劑量（q8w劑量），因此將患者置於q8w給藥方案直到不再觀察到疾病活動度。在一個實施方式中，如果在投與q12w劑量之前觀察到疾病活動度，則患者將按計劃接受該q12w劑量，並在8週後接受下一劑量，因此將患者置於q8w給藥方案中直到不再觀察到疾病活動度。當不再觀察到疾病活動度時，將給藥方案調整回q12w計畫。在另一實施方式中，如果在維持期的任何時間都沒有觀察到疾病活動度，則可以將治療時間間隔延長4週例如至q16w。如果在遵循q16w給藥方案的患者中觀察到疾病活動度，則可將治療時間間隔調整回q12w或q8w給藥方案。

【0087】在一個方面，本發明提供了一種用於治療患者的nAMD之方法，該方法包括：(a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的VEGF拮抗劑；以及 (b) 向該患者投與一或多個附加劑量的該VEGF拮抗劑，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週一次，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12

週一次（q12w方案）投與。在某些實施方式中，本發明提供了一種用於治療患者的nAMD之方法，該方法包括：(a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的VEGF拮抗劑；以及 (b) 在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後評估該患者的疾病活動度，例如在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後≥0與≤6週之間評估該患者的疾病活動度；並且，如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則在投與該第二劑量後6週（q6w方案）向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑，以及 (b) 向該患者投與一或多個附加劑量的該VEGF拮抗劑，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如，每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。在某些實施方式中，本發明提供了一種用於治療患者的nAMD之方法，該方法包括：(a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與三個單獨劑量的VEGF拮抗劑；以及 (b) 向該患者投與一或多個附加劑量的該VEGF拮抗劑，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【0088】 在另一個方面，本發明提供了一種作為治療患者的nAMD的藥物使用的VEGF拮抗劑，其中 (a) 該VEGF拮抗劑以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量投與於該患者；(b) 隨後是一或多個附加劑量，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週一次，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。在某些實施方式中，本發明提供了一種作為治療患者的nAMD的藥物使用的VEGF拮抗劑，其中 (a) 該VEGF拮抗劑以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量投與於該患者；(b) 隨後在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後評估該

患者的疾病活動度，例如在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後≥0與≤6週之間評估該患者的疾病活動度；並且，如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則在投與該第二劑量後6週（q6w方案）向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑；(c) 隨後是一或多個附加劑量，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。在某些實施方式中，本發明提供了一種作為治療患者的nAMD的藥物使用的VEGF拮抗劑，其中 (a) 該VEGF拮抗劑以6週時間間隔（q6w方案）作為三個單獨劑量投與於該患者；(b) 隨後是一或多個附加劑量，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【0089】 在另一個方面，本發明提供了一種包含VEGF拮抗劑的藥物組成物，該藥物組成物作為治療患者的nAMD的藥物使用，其中：(a) 以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量向該患者投與該藥物組成物；(b) 隨後是一或多個附加劑量，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週一次，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。在某些實施方式中，本發明提供了一種包含VEGF拮抗劑的藥物組成物，該藥物組成物作為治療患者的nAMD的藥物使用，其中：(a) 以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量向該患者投與該藥物組成物；(b) 隨後在該第二劑量的該藥物組成物後評估該患者的疾病活動度，例如在該第二劑量的該藥物組成物後 ≥ 0與 ≤ 6週之間評估該患者的疾病活動度；並且，如果在該第二劑量的該藥物組成物後鑒定出疾病活動度的存在，則在投與該第二劑量後6週（q6w方案）向該患者投與第三劑量的該藥

物組成物；(c) 隨後是一或多個附加劑量，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。在某些實施方式中，本發明提供了一種包含VEGF拮抗劑的藥物組成物，該藥物組成物作為治療患者的nAMD的藥物使用，其中：(a) 以6週時間間隔（q6w方案）作為三個單獨劑量向該患者投與該藥物組成物；(b) 隨後是一或多個附加劑量，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【0090】 在另一個方面，本發明提供了VEGF拮抗劑在製造用於治療患者的nAMD的藥物中之用途，該用途包括：(a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的該VEGF拮抗劑；(b) 向該患者投與一或多個附加劑量的該VEGF拮抗劑，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週一次，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。在某些實施方式中，本發明提供了VEGF拮抗劑在製造用於治療患者的nAMD的藥物中之用途，該用途包括：(a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的該VEGF拮抗劑；(b) 隨後在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後評估該患者的疾病活動度，例如在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後 ≥ 0與 ≤ 6週之間評估該患者的疾病活動度；並且，如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則在投與該第二劑量後6週（q6w方案）投與第三劑量的該VEGF拮抗劑；(c) 向該患者投與一或多個附加劑量的該VEGF拮抗劑，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w

方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。在某些實施方式中，本發明提供了VEGF拮抗劑在製造用於治療患者的nAMD的藥物中之用途，該用途包括：(a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與三個單獨劑量的該VEGF拮抗劑；(b) 向該患者投與一或多個附加劑量的該VEGF拮抗劑，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【0091】在某些實施方式中，本發明之方法和用途不包括在小於8週的投與時間間隔內向該患者投與超過3個劑量。在某些實施方式中，本發明之方法和用途不包括在6週的投與時間間隔內向該患者投與超過3個劑量。

【0092】在一些實施方式中，本揭露的方法和用途包括向患者投與如本文所述之VEGF拮抗劑，其中該患者不具有：(i) 眼部炎症，例如活動性眼部炎症，和/或 (ii) 視網膜血管炎和/或視網膜血管阻塞，例如，存在眼內炎症的視網膜血管炎和/或視網膜血管阻塞。

【0093】在某些實施方式中，本發明之方法和用途包括在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後評估該患者的疾病活動度，例如在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後 ≥ 0與 ≤ 6週之間評估該患者的疾病活動度。在某些實施方式中，如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，例如，如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後≥0與≤6週之間鑒定出疾病活動度的存在，則在該第二劑量後6週向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑作為該負荷期的一部分。

【0094】在一些實施方式中，根據本揭露的方法或用途，該前兩個或三個q6w劑量的該VEGF拮抗劑之後係一或多個劑量的該VEGF拮抗劑，投與時間間隔如由醫師基於疾病活動度評估進行個體化和/或投與時間間隔為至少8週，例如，8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、或24

週。在一些實施方式中，根據本揭露的方法或用途，該前兩個或三個q6w劑量的該VEGF拮抗劑之後係一或多個劑量的該VEGF拮抗劑，投與時間間隔如由醫師基於疾病活動度評估進行個體化和/或投與時間間隔在 ≥ 8週與 ≤ 24週之間，例如，在≥8週與≤18週之間（≥q8w至≤q18w）、在≥8週與≤12週之間（≥q8w至≤q12w）。適當地，該前兩個或三個q6w劑量的該VEGF拮抗劑之後係每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）向該患者投與一或多個劑量的該VEGF拮抗劑。在某些實施方式中，該前兩個或三個q6w劑量的該VEGF拮抗劑之後係一或多個劑量的該VEGF拮抗劑，投與時間間隔（例如，注射時間間隔）為至少約兩個月，例如，至少約三個月、至少約四個月、至少約五個月、至少約六個月。在較佳的實施方式中，該前兩個或三個q6w劑量的該VEGF拮抗劑之後係一或多個劑量的該VEGF拮抗劑，投與時間間隔（例如，注射時間間隔）為至少約兩個月。在更較佳的實施方式中，該前兩個或三個q6w劑量的該VEGF拮抗劑之後係一或多個劑量的該VEGF拮抗劑，投與時間間隔（例如，注射時間間隔）為至少約三個月。

【0095】 在某些實施方式中，在所有計劃的治療訪視中進行疾病活動度評估（DAA）。在一些實施方式中，本揭露的方法或用途包括在投與該VEGF拮抗劑的劑量之前或之後評估該患者的疾病活動度。在一些實施方式中，本揭露的方法或用途包括在投與每個q6w或q8w或q12w劑量的該VEGF拮抗劑之前或之後評估該患者的疾病活動度。該評估可以確定患者是否停留在當前時間間隔或切換至不同的時間間隔。在某些實施方式中，本發明之方法和用途包括在投與該第二q6w劑量的該VEGF拮抗劑之後或/和在投與每個q8w或q12w劑量的該VEGF拮抗劑之前或之後評估該患者的疾病活動度。在某些實施方式中，如果在該第二q6w劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則在投與該第二劑量後6週投與第三劑量的該VEGF拮抗劑。在某些實施方式中，如果在該VEGF拮抗劑的

q12w劑量後鑒定出疾病活動度的存在，則將該患者切換為該VEGF拮抗劑的q8w方案。在某些實施方式中，如果在該VEGF拮抗劑的q8w劑量後沒有鑒定出疾病活動度，則將該患者切換為該VEGF拮抗劑的q12w方案。

【0096】 適當地，該疾病活動度可以基於視功能、視網膜結構和滲漏進行評估。如本文所述之評估較佳的是包括以下測試中的一或多個，以評估VEGF拮抗劑（例如，布洛賽珠單抗）對視功能、視網膜結構和滲漏的活性：(i) 最佳校正視敏度（BCVA），(ii) 視敏度（VA），(iii) 中央子區厚度（CSFT），(iv) 視網膜內囊腫/視網膜內積液的存在，(v) 基於7範圍立體彩色眼底攝影（CFP）的ETDRS DRSS評分，(vi) 藉由光學同調斷層掃描（OCT）、標準或寬視野螢光素血管造影（FA）、OCT血管造影、和/或寬視野CFP/FA進行的解剖學視網膜評價，(vii) 藉由視野檢查評估的週邊視野，(viii) 對比敏感度。

【0097】 可以使用由標準折射方案（protocol refraction）確定的最佳校正來評估視敏度（BCVA）。可以例如使用ETDRS樣視敏度測試圖表在坐姿下進行BCVA測量。

【0098】 可以根據熟悉該項技術者已知的方法評估光學同調斷層掃描（OCT）、彩色眼底攝影和螢光素血管造影。

【0099】 CST係從視網膜色素上皮（RPE）至內界膜（ILM）（包括視網膜色素上皮（RPE）和內界膜（ILM））測量的以中央凹為中心的1 mm圓形區域的平均厚度。例如，可以使用頻域光學同調斷層掃描（SD-OCT）來測量CST。

【0100】 進行上述測試的方法係熟悉該項技術者充分理解和普遍使用的。

【0101】 適當地，可以基於以下項中的一或多項來評估該疾病活動度：(i) 最佳校正視敏度（BCVA），(ii) 視敏度（VA），(iii) 中央子區厚度（CSFT），和 (iv) 視網膜內囊腫/視網膜內積液的存在。該疾病活動度的存在包括以下項中的一或多項：(i) 最佳校正視敏度（BCVA）的下降，(ii) 視敏度（VA）的下降，(iii)

中央子區厚度（CSFT）增加或不減小，(iv) 新發或持續或復發的視網膜內囊腫（IRC）和/或視網膜內積液（IRF）和/或視網膜下積液（SRF）。在眼睛中測量的積液可為視網膜內積液和/或視網膜下積液。

【0102】在一個實施方式中，評估疾病活動度以建立患者的疾病狀態在基線處（例如，第0週；用VEGF拮抗劑進行的第一次治療；在最後一次投與VEGF拮抗劑之前）進行。在治療方案期間疾病活動度評估（DAA）由進行評估的人（例如，治療提供者）自行判定，並且是基於參考患者的基線疾病狀態（例如，在第0週；用VEGF拮抗劑進行的第一次治療；在最後一次投與VEGF拮抗劑之前）的視力以及解剖學和形態學和臨床參數的變化進行。

【0103】在特定的實施方式中，疾病活動度的存在包括以下項中的一或多項：

(i) 與基線BCVA相比，BCVA下降≥個2個字母，例如BCVA下降≥個3個字母，BCVA下降≥個4個字母，特別是BCVA下降≥個5個字母，更特別地其中在最後一次投與VEGF拮抗劑（例如，布洛賽珠單抗）後觀察到BCVA下降，其中該基線BCVA在最後一次投與VEGF拮抗劑之前評估；

(ii) 與基線VA相比，VA下降≥1個字母，例如VA下降≥2個字母，特別是VA下降≥3個字母，更特別地其中在最後一次投與VEGF拮抗劑（例如，布洛賽珠單抗）後觀察到VA下降，其中該基線VA在最後一次投與VEGF拮抗劑之前評估；

(iii) 與基線CSFT相比，CSFT增加≥25 μm，例如CSFT增加≥50 μm，特別是CSFT增加≥75 μm，更特別地其中在最後一次投與VEGF拮抗劑（例如，布洛賽珠單抗）之後觀察到CSFT增加，其中該基線CSFT在最後一次投與VEGF拮抗劑之前評估；

(iv) 與基線視網膜內囊腫（IRC）和/或視網膜內積液（IRF）和/或視網膜下

積液（SRF）相比，觀察到新發或持續或復發的IRC和/或IRF和/或SRF，特別是其中在最後一次投與VEGF拮抗劑（例如，布洛賽珠單抗）後觀察到新發或持續或復發的基線視網膜內囊腫（IRC）和/或視網膜內積液（IRF）和/或視網膜下積液（SRF），其中該基線IRC和/或IRF和/或SRF在最後一次投與VEGF拮抗劑之前評估。

【0104】在存在疾病活動度（例如，與患者的基線讀數相比或與任何先前的評估相比，由BCVA測量的字母丟失、CST增加、積液增加、和/或疾病的嚴重性增加）的情況下，可開出此後更短的給藥時間間隔的處方。在觀察到疾病活動度的改善的情況下，開出了更長的給藥時間間隔的處方。

【0105】在某些實施方式中，基於（例如使用預定義的視覺和解剖標準進行的）疾病活動度評估的結果來調整給藥頻率。在一個實施方式中，可以藉由將該給藥時間間隔從每24週一次（q24w）減少到每18週一次（q18w）來調整VEGF拮抗劑（例如，布洛賽珠單抗）的給藥頻率。在一個實施方式中，可以藉由將該給藥時間間隔從每18週一次（q18w）減少到每12週一次（q12w）來調整VEGF拮抗劑（例如，布洛賽珠單抗）的給藥頻率。在一個實施方式中，可以基於在任何計畫的治療訪視中進行的疾病活動度評估，藉由將該給藥時間間隔從每12週一次（q12w）減少到每8週一次（q8w）來調整VEGF拮抗劑（例如，布洛賽珠單抗）的給藥頻率。在另一實施方式中，可以基於在任何計畫的治療訪視中進行的疾病活動度評估，藉由將該給藥時間間隔從每8週一次（q8w）增加到每12週一次（q12w）來調整VEGF拮抗劑（例如，布洛賽珠單抗）的給藥頻率。在另一實施方式中，可以基於在任何計畫的治療訪視中進行的疾病活動度評估，藉由將該給藥時間間隔從每12週一次（q12w）增加到每18週一次（q18w）或每24週一次（q24w）來調整VEGF拮抗劑（例如，布洛賽珠單抗）的給藥頻率。當如本文所述鑒定出疾病活動度時，治療方案可以例如，從每12週一次變為每8週一次（即，

q8w）。在一些情況下，患者可能會進行12週時間間隔的方案一段時間，並且然後切換到8週時間間隔，並且再切換回12週時間間隔。因此，患者可能不會停留在一種時間間隔的方案上，並且可以依據根據如本文所描述的標準做出的評估在不同的方案間切換。

抗VEGF拮抗劑

【0106】在一個實施方式中，本揭露的VEGF拮抗劑係任何獲得許可的抗VEGF藥物如布洛賽珠單抗、雷珠單抗或阿柏西普。在一個實施方式中，本揭露的VEGF拮抗劑係抗VEGF抗體（如布洛賽珠單抗或雷珠單抗或貝伐珠單抗或雙特異性抗體如法瑞昔單抗）或抗VEGF DARPin（如阿比西帕）或可溶性VEGF受體（例如，由VEGF受體結構域組成的融合蛋白，如由具有人免疫球蛋白Fc片段的具有人免疫球蛋白Fc片段的VEGF受體結構域之間的組合組成的融合蛋白，例如，康柏西普、阿柏西普）或含有編碼抗VEGF抗體的序列的AAV（如來自Regenxbio公司的RGX-314）、或含有編碼VEGF受體結構域的序列的AAV（例如，康柏西普（如來自Adverum公司的ADVM-022））或任何獲得許可的抗VEGF藥物（如布洛賽珠單抗、雷珠單抗或阿柏西普）。

【0107】在某些實施方式中，本揭露的VEGF拮抗劑係抗VEGF抗體，例如，單鏈抗體（scFv）或Fab片段。

【0108】在某些實施方式中，本揭露的VEGF拮抗劑係抗VEGF抗體，例如，WO 2009/155724（其全部內容藉由援引特此併入）中描述的抗VEGF抗體。

【0109】在一個實施方式中，本揭露的VEGF拮抗劑係包含具有如SEQ ID NO: 1所示出的序列的可變重鏈和具有如SEQ ID NO: 2所示出的序列的可變輕鏈的抗VEGF抗體。

VH：SEQ ID NO. 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLTDYYYMTWVRQAPGKGLEWVGFIDPDDDPYYATWAKGRFT

ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGDHNSGWGLDIWGQGTLVTVSS

VL：SEQ ID NO. 2

EIVMTQSPSTLSASVGDRVIITCQASEIIHSWLAWYQQKPGKAPKLLIYLASTLASGVPSRFSGSGSGA

EFTLTISSLQPDDFATYYCQNVYLASTNGANFGQGTKLTVLG

【0110】在另一實施方式中，本揭露的VEGF拮抗劑係包含如SEQ ID NO: 3所示出的序列的抗VEGF抗體。

EIVMTQSPSTLSASVGDRVIITCQASEIIHSWLAWYQQKPGKAPKLLIYLASTLASGVPSRFSGSGSGA

EFTLTISSLQPDDFATYYCQNVYLASTNGANFGQGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES

GGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLTDYYYMTWVRQAPGKGLEWVGFIDPDDDPYYATWAKGRFTISRDNSK

NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGDHNSGWGLDIWGQGTLVTVSS

【0111】在另一實施方式中，本揭露的VEGF拮抗劑係包含如SEQ ID NO: 4所示出的序列的抗VEGF抗體（布洛賽珠單抗）。布洛賽珠單抗的序列在SEQ ID NO: 4中示出並且包含SEQ ID NO: 3的序列。衍生自表現載體中的起始密碼子的甲硫胺酸在未經翻譯後切割的情況下存在於如下最終蛋白質中。

MEIVMTQSPS TLSASVGDRV IITCQASEII HSWLAWYQQK PGKAPKLLIY LASTLASGVP

SRFSGSGSGA EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ NVYLASTNGA NFGQGTKLTV LGGGGGSGGG

GSGGGGSGGG GSEVQLVESG GGLVQPGGSL RLSCTASGFS LTDYYYMTWV RQAPGKGLEW

VGFIDPDDDP YYATWAKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCAG GDHNSGWGLD

IWGQGTLVTV SS（SEQ ID NO: 4）

【0112】在另一實施方式中，本揭露的VEGF拮抗劑係包含如下三個輕鏈CDR（CDRL1、CDRL2、和CDRL3）和三個重鏈CDR（CDRH1、CDRH2、和CDRH3）的抗VEGF抗體：

CDRL1	QASEIIHSWLA	SEQ ID NO: 5
CDRL2	LASTLAS	SEQ ID NO: 6

CDRL3	QNVYLASTNGAN	SEQ ID NO: 7
CDRH1	GFSLTDYYYMT	SEQ ID NO: 8
CDRH2	FIDPDDDPYYATWAKG	SEQ ID NO: 9
CDRH3	GDHNSGWGLDI	SEQ ID NO: 10

【0113】布洛賽珠單抗係VEGF的人源化單鏈Fv（scFv）抗體片段抑制劑，其分子量為約26 kDa。它係VEGF-A的抑制劑，並且藉由與VEGF-A分子的受體結合位點結合從而阻止VEGF-A與內皮細胞表面上的其受體VEGFR1和VEGFR2的相互作用來起作用。通過VEGF途徑的傳訊水平增加與病理性眼部血管生成和視網膜水腫相關。已示出抑制VEGF途徑可抑制新生血管性病變的發展並使nAMD的患者的視網膜水腫消退。

【0114】在某些實施方式中，本揭露的VEGF拮抗劑藉由注射投與。在某些實施方式中，本揭露的VEGF拮抗劑藉由玻璃體內注射投與。

【0115】在一些實施方式中，本揭露的VEGF拮抗劑係布洛賽珠單抗，並且以約1、約2、約3、約4、約5、或約6 mg（例如，約6 mg/0.05 mL）的劑量以玻璃體內注射的方式投與。在某些實施方式中，本揭露的VEGF拮抗劑係布洛賽珠單抗，並且以1、2、3、4、5、或6 mg（例如，6 mg/0.05 mL）的劑量以玻璃體內注射的方式投與。

藥物製劑

【0116】在一個方面，本揭露的方法或用途包括包含VEGF拮抗劑（例如，抗VEGF抗體）的藥物配製物或藥物組成物之用途。術語「藥物配製物」或「藥物組成物」係指如下製劑，其處於使得該拮抗劑（例如，抗體或抗體衍生物）的生物活性能夠明確有效的形式，並且其不含對被投與配製物或組成物的受試者有毒的另外組分。「藥學上可接受的」賦形劑（媒介物、添加劑）係可以合理地投與至受試哺乳動物以提供有效劑量的所使用的活性成分的那些。

【0117】「穩定的」配製物係其中治療劑（例如，VEGF拮抗劑，例如，抗VEGF抗體或其抗體衍生物）在儲存時基本上保持其物理穩定性和/或化學穩定性和/或生物活性的配製物。用於測量蛋白質穩定性的各種分析技術可在本領域中獲得並且在例如以下的文獻中做了綜述：Peptide and Protein Drug Delivery [肽和蛋白質藥物遞送], 247-301, Vincent Lee編輯, Marcel Dekker, Inc. [馬塞爾·德克爾公司], 出版於紐約（N.Y.）(1991) 和Jones, A. Adv.Drug Delivery Rev [先進藥物遞送評論]. 10: 29-90 (1993)。可以在選定的時間段內在選定的溫度下測量穩定性。較佳的是，配製物在室溫（約30°C）或40°C下持續至少1週係穩定的和/或在約2°C-8°C下持續至少3個月至2年係穩定的。此外，配製物較佳的是在配製物冷凍（至例如-70°C）和解凍後係穩定的。

【0118】如果在肉眼檢查顏色和/或透明度時、或如藉由UV光散射或藉由粒徑排阻層析法、或其他本領域公認的合適的方法所測量的，拮抗劑（例如，抗體或抗體衍生物）滿足聚集、降解、沈澱和/或變性的明確的發佈規範，則其在藥物配製物中「保持其物理穩定性」。

【0119】如果在給定時間的化學穩定性使得該化合物（例如，蛋白）被認為仍然保持其如下定義的生物活性，則拮抗劑（例如，抗體或抗體衍生物）在藥物配製物中「保持其化學穩定性」。可以藉由檢測和定量化學改變的蛋白質形式來評估化學穩定性。化學改變可涉及尺寸修改（例如截短（clipping）），其可使用例如粒徑排阻層析法、SDS-PAGE和/或基質輔助雷射脫附游離/飛行時間質譜（MALDI/TOF MS）來評估。其他類型的化學改變包括電荷改變（例如由於脫醯胺作用而發生），其可以藉由例如離子交換層析法來評估。

【0120】例如，如在抗原結合測定中所確定的那樣，如果在給定時間的抗體生物活性係在製藥時表現出的生物活性的約10%以內（在測定誤差內），則拮抗劑（例如，抗體或抗體衍生物）在藥物配製物中「保持其生物活性」。抗體的

其他「生物活性」測定在下文中進行了詳述。

【0121】「等滲」意指目的配製物與人血液具有基本上相同的滲透壓。等滲配製物通常具有從約250至350 mOsm的滲透壓。例如，可以使用蒸氣壓或冰凍型滲透壓計（ice-freezing type osmometer）測量等滲性。

【0122】「多元醇」係具有多個羥基基團的物質，並且包括糖（還原糖和非還原糖）、糖醇和糖酸。本文中較佳的多元醇具有小於約600 kD（例如在從約120至約400 kD的範圍內）的分子量。「還原糖」係含有半縮醛基團的糖，半縮醛基團可以還原金屬離子或與離胺酸和蛋白質中的其他胺基共價反應，並且「非還原糖」係不具有還原糖的該等特性的糖。還原糖之實例係果糖、甘露糖、麥芽糖、乳糖、阿拉伯糖、木糖、核糖、鼠李糖、半乳糖和葡萄糖。非還原糖包括蔗糖、海藻糖、山梨糖、松三糖和棉子糖。甘露醇、木糖醇、赤蘚糖醇、蘇糖醇、山梨糖醇和甘油係糖醇之實例。至於糖酸，該等包括L-葡糖酸鹽及其金屬鹽。當希望該配製物係凍融穩定的時，多元醇較佳的是在冷凍溫度（例如，-20°C）下不結晶（結晶會使配製物中的抗體不穩定）的多元醇。非還原糖如蔗糖和海藻糖係本文中的較佳的多元醇，其中海藻糖優於蔗糖，因為海藻糖具有優異的溶液穩定性。

【0123】如本文所使用的，「緩衝液」係指藉由其酸-鹼偶合組分的作用抵抗pH變化的緩衝溶液。本揭露內容的緩衝液的pH範圍為從約4.5至約8.0；較佳的是從約5.5至約7。控制pH在該範圍內的緩衝液之實例包括乙酸鹽（例如乙酸鈉）、琥珀酸鹽（例如琥珀酸鈉）、葡糖酸鹽、組胺酸、檸檬酸鹽和其他有機酸緩衝液。當需要凍融穩定的配製物時，緩衝液較佳的是不是磷酸鹽。

【0124】在藥理學意義上，在本揭露的上下文中，治療劑（例如，VEGF拮抗劑，例如，抗VEGF抗體或抗體衍生物）的「治療有效量」係指在預防或治療拮抗劑（例如，抗體或抗體衍生物）治療有效的障礙中有效的量。這包括使哺乳

動物易患所討論的障礙的那些病理狀態。

【0125】「防腐劑」係可包括在配製物中以實質性減少其中的細菌作用，因此例如有利於多用途配製物的生產的化合物。潛在防腐劑之實例包括十八烷基二甲基苄基氯化銨、氯化六甲雙銨、殺藻胺（烷基苄基二甲基氯化銨（其中烷基係長鏈化合物）的混合物）和氯化本索寧。其他類型的防腐劑包括芳族醇如苯酚、丁醇和苯甲醇、對羥基苯甲酸烷基酯，例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯、兒茶酚、間苯二酚、環己醇、3-戊醇和間甲酚。本文中最較佳的防腐劑係苯甲醇。

【0126】本揭露中所用的藥物組成物包含VEGF拮抗劑，較佳的是抗VEGF抗體（例如，包含SEQ ID NO: 1的可變輕鏈序列和SEQ ID NO: 2的可變重鏈序列的抗VEGF抗體,例如，布洛賽珠單抗），以及至少一種生理學上可接受的載劑或賦形劑。藥物組成物可包含例如以下的一或多種：水、緩衝液（例如，中性緩衝鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水）、乙醇、礦物油、植物油、二甲亞碸、碳水化合物（例如，葡萄糖、甘露糖、蔗糖或葡聚糖）、甘露醇、蛋白質、佐藥、多肽或胺基酸如甘胺酸、抗氧化劑、螯合劑如EDTA或麩胱甘肽和/或防腐劑。如上所述，本文提供的藥物組成物中可（但是不必需）包含其他活性成分。

【0127】載劑係在投與至患者之前可以與抗體或抗體衍生物結合的物質，常常用於控制化合物的穩定性或生體可用率。用於此類配製物中的載劑通常是生物相容的，並且也可為生物可降解的。載劑包括，例如，單價或多價分子，例如血清白蛋白（例如人或牛血清白蛋白）、卵清蛋白、肽、聚離胺酸和多糖，例如胺基葡聚糖和聚醯胺基胺。載劑還包括固體支撐材料例如珠粒和微粒，該等固體支撐材料包含例如聚乳酸聚乙醇酸鹽、聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚丙烯酸酯、膠乳、澱粉、纖維素或葡聚糖。載劑能以多種方式承載該等化合物，該等方式包括共價鍵合（直接或通過連接子基團）、非共價相互作用或混合。

【0128】該等藥物組成物可以配製成用於任何適合的投與方式，包括例如局部投與、眼內投與、口服投與、鼻腔投與、直腸投與或腸胃外投與。在某些實施方式中，較佳的是處於適合用於眼內注射（例如玻璃體內注射）的形式的組成物。

【0129】藥物組成物可以製備為無菌可注射水性或油性懸浮液，其中根據使用的媒介物和濃度，活性劑（即VEGF拮抗劑）懸浮或溶解在媒介物中。此類組成物可以根據已知技術，使用合適的分散劑、潤濕劑和/或懸浮劑（如上述那些）來配製。可接受的媒介物和溶劑中可使用的係水、1,3-丁二醇、林格氏液和等滲氯化鈉溶液。此外，可以使用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。為此目的，可以使用任何溫和的不揮發性油，包括合成的單甘油酯或二甘油酯。此外，脂肪酸如油酸可用於製備可注射組成物，並且佐藥（例如局部麻醉劑、防腐劑和/或緩衝劑）可溶解在媒介物中。

【0130】本揭露的方法或用途中所使用的VEGF拮抗劑（例如，抗VEGF抗體（例如布洛賽珠單抗））的水性配製物在pH緩衝液中製備。較佳的是，此類水性配製物的緩衝液的pH範圍為從約4.5至約8.0，較佳的是從約5.5至約7.0，最較佳的是約6.75。在一個實施方式中，本揭露的水性藥物組成物的pH為約7.0-7.5、或約7.0-7.4、約7.0-7.3、約7.0-7.2、約7.1-7.6、約7.2-7.6、約7.3-7.6或約7.4-7.6。在一個實施方式中，本揭露的水性藥物組成物具有的pH為約7.0、約7.1、約7.2、約7.3、約7.4、約7.5或約7.6。在較佳的實施方式中，該水性藥物組成物的pH ≥ 7.0。在較佳的實施方式中，該水性藥物組成物的pH為約7.2。控制pH在該範圍內的緩衝液之實例包括乙酸鹽（例如乙酸鈉）、琥珀酸鹽（例如琥珀酸鈉）、葡糖酸鹽、組胺酸、檸檬酸鹽（例如檸檬酸鈉）和其他有機酸緩衝液。取決於例如緩衝液和配製物的所需等滲性，緩衝液濃度可以為從約1 mM至約50 mM，較佳的是從約5 mM至約30 mM。在較佳的實施方式中，該水性藥物組成物包含15 mM

檸檬酸鈉緩衝液。

【0131】 充當張力調節劑（tonicifier）的多元醇可用於穩定水性配製物中的抗體。在較佳的實施方式中，多元醇係非還原糖，諸如蔗糖或海藻糖，較佳的是蔗糖。如果需要，以可以相對於配製物的所需等滲性而變化的量，將多元醇添加到配製物中。較佳的是，該水性配製物係等滲的，在這種情況下，配製物中多元醇的合適濃度為例如在從約1%至約15% w/v的範圍內，較佳的是在從約2%至約10% w/v的範圍內。然而，高滲或低滲配製物也可能是合適的。添加的多元醇的量也可以相對於該多元醇的分子量而改變。例如，與二糖（例如海藻糖）相比，可以添加較低量的單糖（例如甘露醇）。

【0132】 水性抗體配製物中還添加了界面活性劑。示例性界面活性劑包括非離子界面活性劑，例如聚山梨醇酯（例如聚山梨醇酯20、80等）或泊洛沙姆（例如泊洛沙姆188）。添加的界面活性劑的量使得配製的抗體/抗體衍生物的聚集減少和/或使配製物中顆粒的形成最小化和/或吸附減少。例如，界面活性劑在配製物中可以從約0.001%至約0.5%，較佳的是從約0.005%至約0.2%、較佳的是從約0.01%至約0.02%和最較佳的是約0.02%的量存在。

【0133】 在一個實施方式中，在本揭露的方法或用途中使用的水性抗體配製物基本上不含一或多種防腐劑，如苯甲醇、苯酚、間甲酚、氯丁醇和氯化本索寧。在另一實施方式中，配製物中可包含防腐劑，特別是在配製物係多劑量配製物的情況下。防腐劑的濃度可為在從約0.1%至約2%的範圍內，最較佳的是從約0.5%至約1%的範圍內。在配製物中可以包括一或多種其他藥學上可接受的載劑、賦形劑或穩定劑，例如Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓氏藥物科學] 第21版, Osol, A.編輯 (2006)中描述的那些，其條件係它們不會對配製物的所需特性產生不利的影響。可接受的載劑、賦形劑或穩定劑在所用劑量和濃度下對受者無毒，並且包括：另外的緩衝劑、共溶劑、抗氧化劑（包括抗壞血酸和甲硫胺酸）、

螯合劑（例如EDTA、金屬錯合物（例如鋅蛋白質錯合物）、可生物降解的聚合物如聚酯）和/或成鹽抗衡離子（例如鈉）。

【0134】 用於體內投與的配製物必需是無菌的。這可以在製備配製物之前或之後，通過無菌過濾膜過濾容易地實現。

【0135】 在一個實施方式中，根據已知的眼部遞送方法，將本揭露的VEGF拮抗劑投與至需要治療的受試者的眼睛。較佳的是，該受試者係人，該VEGF拮抗劑A係抗VEGF抗體（較佳的是為布洛賽珠單抗），並且將該抗體直接投與至眼睛。投與至患者可以藉由例如玻璃體內注射來完成。

【0136】 本揭露的方法和用途中的VEGF拮抗劑可以作為唯一的治療投與，或者與所討論的病症的治療中有用的其他藥物或療法聯合投與。

【0137】 用於玻璃體內注射的布洛賽珠單抗的較佳的配製物包含約4.5%至11%（w/v）蔗糖、5-20 mM檸檬酸鈉和0.001%至0.05%（w/v）聚山梨醇酯80，其中配製物的pH為約7.0至約7.4。一種此類配製物包含5.9%（w/v）蔗糖、10 mM檸檬酸鈉、0.02%（w/v）聚山梨醇酯80，pH 7.2和6 mg的布洛賽珠單抗。另一種此類配製物包含6.4%（w/v）或5.8%蔗糖、12 mM或10 mM檸檬酸鈉、0.02%（w/v）聚山梨醇酯80，pH 7.2和3 mg的布洛賽珠單抗。一種此類配製物包含6.75%（w/v）蔗糖、15 mM檸檬酸鈉、0.02%（w/v）聚山梨醇酯80，pH 7.2和6 mg的布洛賽珠單抗。布洛賽珠單抗的較佳的濃度為約120 mg/ml和約60 mg/ml。能以例如6 mg/50 μL和3 mg/50 μL的濃度遞送劑量。

劑量

【0138】 用於本揭露的方法或用途的劑量係基於所治療的具體疾病或病症，並且係治療有效劑量。對該用途有效的量取決於所治療障礙的嚴重性和患者自體免疫系統的一般狀況。劑量可以由具有治療該疾病或病症的普通技術的醫生，使用已知的劑量調整技術容易地確定。藉由考慮例如所需的劑量體積和一或

多種投與方式來確定在本揭露的方法或用途中使用的VEGF拮抗劑的治療有效量。通常，治療有效的組成物以每劑從0.001 mg/ml至約200 mg/ml的劑量投與。

【0139】在本揭露的一個實施方式中，在本揭露的方法或用途中使用的該VEGF拮抗劑係布洛賽珠單抗，並且在本揭露的方法或用途中使用的其劑量為約60 mg/ml至約120 mg/ml（例如，劑量為60、70、80、90、100、110、或120 mg/ml）。在較佳的實施方式中，在本揭露的方法中使用的該VEGF拮抗劑的劑量係60 mg/ml或120 mg/ml。適當地，每個劑量為50 μL，例如，每個劑量為6 mg/50 μL或3 mg/50 μL。

【0140】在某些實施方式中，VEGF拮抗劑的劑量直接投與至患者的眼睛。在一個實施方式中，每隻眼睛的該VEGF拮抗劑的劑量為至少約0.5 mg至高達約6 mg。每隻眼睛的較佳的劑量包括約0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、1.0 mg、1.2 mg、1.4 mg、1.6 mg、1.8 mg、2.0 mg、2.5 mg、3.0 mg、3.5 mg、4.0 mg、4.5 mg、5.0 mg、5.5 mg、和6.0 mg。在一個實施方式中，每隻眼睛的劑量為至少約3 mg至高達約6 mg、特別地約3 mg或約6 mg。可以以適合眼科投與的各種體積投與多個劑量，例如50 μl或100 μl，例如，包括3 mg/50 μl或6 mg/50 μl。也可以使用更小的體積，包括20 μl或更少，例如約20 μl、約10 μl、或約8.0 μl。在某些實施方式中，將2.4 mg/20 μl、1.2 mg/10 μl或1 mg/8.0 μl（例如1 mg/8.3 μl）的劑量遞送至患者的每隻眼睛，用於治療或改善上文所述之一或多種疾病和障礙。例如，遞送可為藉由注射（例如，玻璃體內注射）實現的。

【0141】在特定的實施方式中，本揭露的VEGF拮抗劑係布洛賽珠單抗並且以注射（例如，玻璃體內注射）的方式以約1、約2、約3、約4、約5、或約6 mg（例如，約6 mg/0.05 mL）的劑量投與，例如以1、2、3、4、5、或6 mg（例如，6 mg/0.05 mL）的劑量投與。

套組

【0142】本揭露還提供了套組（kit），其包含：包含VEGF拮抗劑（例如，布洛賽珠單抗）的藥物容器（例如，小瓶或預填充注射器）和使用該VEGF拮抗劑來治療診斷患有nAMD的患者的說明書。

【0143】在一個實施方式中，該說明書指示，VEGF拮抗劑（例如，布洛賽珠單抗）待以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量投與於患者；隨後是一或多個附加劑量，其中每個附加劑量待在緊接的前一劑量後以至少8週，例如8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【0144】在更特定的實施方式中，該說明書指示，VEGF拮抗劑（例如，布洛賽珠單抗）待以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量投與於患者；視需要，隨後在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後評估該患者的疾病活動度，例如在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後 ≥ 0與 ≤ 6週之間評估該患者的疾病活動度；並且，如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則在投與該第二劑量後6週（q6w方案）待向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑；隨後是一或多個附加劑量，其中每個附加劑量待在緊接的前一劑量後以至少8週，例如8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【0145】在更特定的實施方式中，該說明書指示，該VEGF拮抗劑（例如，布洛賽珠單抗）以3 mg或6 mg、較佳的是6 mg、更較佳的是6 mg/50 μL的劑量投與於該患者。

【0146】本揭露還提供了套組，其包含：包含該VEGF拮抗劑（例如，布洛賽珠單抗）的藥物容器（例如，小瓶或預填充注射器）和使用該VEGF拮抗劑來

治療診斷患有眼部疾病（例如，nAMD）的患者的說明書。

【0147】 在一個實施方式中，該套組包含一或多個3 mg或6 mg劑量的布洛賽珠單抗，當投與0.05 mL的體積或在含有3 mg或6 mg（例如，3 mg/50 μL或6 mg/50 μL，較佳的是6 mg，例如6 mg/50 μL）布洛賽珠單抗的預填充注射器中投與時，在含有足以遞送3 mg或6 mg（較佳的是6 mg）的劑量的布洛賽珠單抗的一次性使用的容器（例如，小瓶）中提供每個劑量。

【0148】 在一個實施方式中，該說明書進一步地指示，如果在已治療的眼睛中觀察到疾病活動度，則治療提供者（例如，醫師或其他有資格的醫學專業人員）可以將給藥時間間隔從每12週一次調整為每8週一次。

【0149】 在另一實施方式中，該說明書進一步地指示，如果在已治療的眼睛中沒有觀察到疾病活動度，則治療提供者（例如，醫師或其他有資格的醫學專業人員）可以將給藥時間間隔從每8週一次延長至每12週一次。

【0150】 在又另一個實施方式中，該說明書進一步地指示，VEGF拮抗劑根據需要、即按需治療（PRN）進行投與，這由治療提供者（例如，醫師或其他有資格的醫學專業人員）基於確定維持期的疾病活動度的視覺和/或解剖結果自行判定。

【0151】 在上面單個章節中提及的本發明之各種特徵、方面和實施方式，作必要的修正的情況下適當時適用於其他章節。因此，在一個章節中指定的特徵可以適當地與在其他章節中指定的特徵組合。

【0152】 熟悉該項技術者將認知到、或不使用過度常規實驗就能夠確定本案所述發明的特定的方面和實施方式的許多等效實例。此類等效物旨在為下列請求項所涵蓋。

【0153】 本文引用的所有參考文獻，包括專利、專利申請、論文、出版物、教科書等，以及其中引用的參考文獻，在它們尚未併入的情況下，藉由援引以其

全文特此併入本文

【0154】將以下實例包括在本文中用來說明本發明之較佳的實施方式。本領域的技術者應理解，在以下實例中揭露的技術表示由本發明人發現的技術，這一技術在本發明之實踐中發揮良好作用，並且因此可以被認為構成本發明之實踐的較佳的模式。然而，本領域的技術者應當理解，根據本發明之揭露內容，對揭露的具體實施方式可以做很多改動並仍然能得到相同或相似的結果而不偏離本發明之精神和範圍。

實例

實例1：預測的人眼內藥物PK和VEGF抑制的劑量學模擬

背景和目標

【0155】布洛賽珠單抗係為治療濕性年齡相關性黃斑點退化（濕性AMD）而開發的人源化單鏈可變片段(scFv)抗體。與批准用於濕性AMD的其他抗VEGF生物製劑一樣，布洛賽珠單抗經由玻璃體內注射而局部投與。布洛賽珠單抗的批准給藥方案由負荷期（3次每月一次注射6 mg）和隨後的維持期（每8或12週注射一次；Q8W或Q12W）組成。

【0156】對活動度進行建模的目標係預測替代給藥方案的視網膜VEGF抑制，該等替代給藥方案包括對負荷期和/或維持期的改變。使用定量系統藥理學（QSP)建模方法來預測對於替代給藥方案的布洛賽珠單抗的人眼部藥物動力學（PK）和VEGF抑制。該模型改編自一系列將抗VEGF生物製劑的IVT投與與眼內PKPD和從眼睛的清除聯繫起來的模型（Hutton-Smith LA等人 (2016) Molecular Pharmaceutics [分子藥劑學]; 13 (9): 2941-2950；Hutton-Smith LA等人 (2017) Molecular Pharmaceutics [分子藥劑學]; 14 (8): 2690-2696；Hutton-Smith LA等人 (2018) Molecular Pharmaceutics [分子藥劑學]; 15 (7): 2770-2784；Caruso A等人

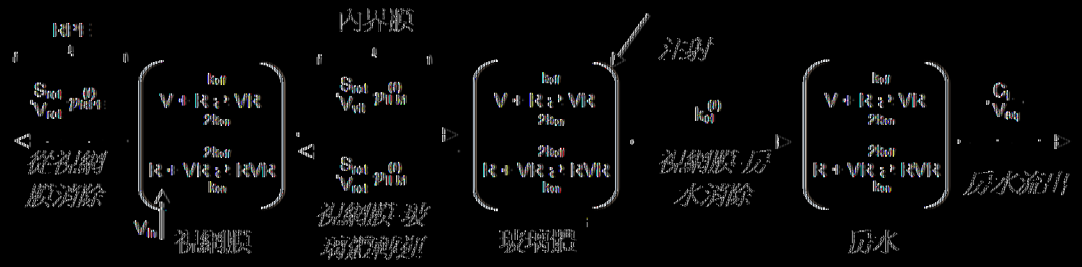
(2020) Molecular Pharmaceutics [分子藥劑學]; 17 (2): 695-709）。該模型對布洛賽珠單抗的應用考慮了這種scFv抗體由於其小大小（流體動力學半徑）和與VEGF形成受抑制的複合物而在眼睛中的快速分佈。游離的和VEGF結合的布洛賽珠單抗從眼睛的模擬清除（即，4.4天的眼部半衰期）與患者中布洛賽珠單抗血清濃度的臨床藥理學分析中鑒定的吸收速率一致。該分析藉由用不同的視網膜VEGF合成速率進行重複模擬而考慮了眼部VEGF水平的患者內可變性。

[0157] 進行模擬以比較批准的布洛賽珠單抗給藥方案（3x Q4W負荷劑量期隨後是Q8W或Q12W維持劑量）與由2x Q6W負荷劑量期隨後是Q8W或Q12W維持劑量組成的替代方案。

材料與方法

模型編輯

[0158] 使用MATLAB SimBiology軟體（MathWorks®，美國馬薩諸塞州納提克（Natick））構建以下一套PKPD模型，其描述IVT投與後藥物在眼睛內的分佈（藥物動力學；PK）以及VEGF產生和藥物抑制的動力學（藥效學；PD）：



[0159] 根據製造商的指引並使用本領域常見的計算建模技術進行模擬。PKPD模型改編自描述了雷珠單抗在人眼中的PKPD的文獻中公開的模型（Hutton-Smith LA等人 (2018) Molecular Pharmaceutics [分子藥劑學]; 15 (7): 2770-2784）。改編的模型允許進行模擬，其中以指定的劑量和次數投與VEGF拮抗劑（例如，布洛賽珠單抗）。VEGF以由兩個VEGF單體組成的二聚體形式存在於眼睛中，並且因此可以與一種VEGF拮抗劑或兩種VEGF拮抗劑形成複合物。

【0160】該模型包括3個室（表1）。

[表1].模型室。

名稱	值	單位	說明
Ret	0.22	mL	視網膜
Vit	4.5	mL	玻璃體
Aq	0.16	mL	房水

【0161】將藥物IVT投與到玻璃體室後，藥物在視網膜室、玻璃體室與房水室之間分佈，並通過視網膜室和房水室不可逆地分佈到眼睛外。術語「眼部半衰期」通常可以指藥物分佈到眼睛的房水室和視網膜室外（即從眼睛清除）的總速率。VEGF通常理解為通過視網膜分佈到眼睛內，並且在該模型中被描述為零級反應，其中新的VEGF出現在視網膜中（即「VEGF合成」或「VEGF產生」）。VEGF在眼睛內外的分佈遵循與該VEGF拮抗劑相同的形式。

【0162】圖中所示的視網膜室、玻璃體室和房水室中的物質分別呈現於表2、表3和表4中。圖中呈現的參數值在表5中給出。

[表2].視網膜（Ret）室中的物質（狀態變量）表

物質名稱	初始值	單位	說明
V	50.25	皮莫耳/公升	視網膜中的VEGF
R	0	皮莫耳/公升	視網膜中的藥物
VR	0	皮莫耳/公升	視網膜中的VEGF-藥物複合物
RVR	0	皮莫耳/公升	視網膜中的藥物-VEGF-藥物複合物
deg_V	0	皮莫耳/公升	從視網膜清除的VEGF
deg_R	0	皮莫耳/公升	從視網膜清除的藥物
deg_VR	0	皮莫耳/公升	從視網膜清除的VEGF-藥物複合物

物質名稱	初始值	單位	說明
deg_RVR	0	皮莫耳/公升	從視網膜清除的藥物-VEGF-藥物複合物
游離VEGF的分率	1	無量綱	用於分析。該室中游離VEGF的分率

[表3].玻璃體（Vit）室中的物質（狀態變量）表。

物質名稱	初始值	單位	說明
V	10.7318	皮莫耳/公升	玻璃體中的VEGF
R	0	皮莫耳/公升	玻璃體中的藥物
VR	0	皮莫耳/公升	玻璃體中的VEGF-藥物複合物
RVR	0	皮莫耳/公升	玻璃體中的藥物-VEGF-藥物複合物
游離VEGF的分率	1	無量綱	用於分析。該室中游離VEGF的分率

[表4].房水（Aq）室中的物質（狀態變量）表。

物質名稱	初始值	單位	說明
V	1.7471	皮莫耳/公升	房水中的VEGF
R	0	皮莫耳/公升	房水中的藥物
VR	0	皮莫耳/公升	房水中的VEGF-藥物複合物
RVR	0	皮莫耳/公升	房水中的藥物-VEGF-藥物複合物
deg_V	0	皮莫耳/公升	從房水清除的VEGF
deg_R	0	皮莫耳/公升	從房水清除的藥物
deg_VR	0	皮莫耳/公升	從房水清除的VEGF-藥物複合物
deg_RVR	0	皮莫耳/公升	從房水清除的藥物-VEGF-藥物複合物

物質名稱	初始值	單位	說明
游離VEGF的分率	1	無量綱	用於分析。該室中游離VEGF的分率

[表5]. QSP模型中的參數表。

參數名稱	值	初始值	單位	備註
koff	21.6	21.6	1/天	單結合位點解離速率（VR -> V+R）
Kd	2070.5	2070.5	皮莫耳/公升	單結合位點模型解離常數
kon	0	0.010432	1/((皮莫耳/公升)*天)	單結合位點結合速率（V+R -> VR），按規則設定
kon2	0	0.020865	1/((皮莫耳/公升)*天)	抗體二價性的2*kon校正
koff2	0	43.2	1/天	抗體二價性的2*koff校正
vin	17.5	17.5	飛莫耳/天	VEGF產生速率
cl	3.6	3.6	毫升/天	從眼房的清除
sret	9.71	9.71	釐米^2	視網膜表面積
thalf_V	4.6366	4.6366	天	VEGF的眼部半衰期
thalf_R	0	4.4	天	藥物的眼部半衰期（按規則設定）
thalf_VR	0	6.1304	天	VR複合物的眼部半衰期（按規則設定）
thalf_RVR	0	7.1004	天	RVR複合物的眼部半衰期（按規則設定）

參數名稱	值	初始值	單位	備註
lambda_V	0	0.14949	1/天	VEGF的長期衰變率（按規則設定）
lambda_R	0	0.15753	1/天	藥物的長期衰變率（按規則設定）
lambda_VR	0	0.11307	1/天	VR複合物的長期衰變率（按規則設定）
lambda_RVR	0	0.097621	1/天	RVR複合物的長期衰變率（按規則設定）
kel_V	0	0.13024	1/天	VEGF消除率（按規則設定）
kel_R	0	0.138	1/天	藥物消除率（按規則設定）
kel_VR	0	0.095237	1/天	VR複合體消除率（按規則設定）
kel_RVR	0	0.080516	1/天	RVR複合體消除率（按規則設定）
rh_V	2.39	2.39	無量綱	VEGF的流體動力學半徑（真實單位 = 奈米）
rh_R	2.268	2.268	無量綱	藥物的流體動力學半徑（真實單位 = 奈米）
rh_VR	3.16	3.16	無量綱	VR複合物的流體動力學半徑（真實單位 = 奈米）
rh_RVR	3.66	3.66	無量綱	RVR複合物的流體動力學半徑（真實單位 = 奈米）

參數名稱	值	初始值	單位	備註
sec_in_day	86400	86400	秒/天	用於規則中以計算滲透性（cm/sec至cm/天）
prpe_exp	-0.48	-0.48	無量綱	用於規則中以計算RPE滲透性（冪階）
pilm_exp	-0.17	-0.17	無量綱	用於規則中以計算ILM滲透性（冪階）
prpe_factor	4.04e-07	4.04e-07	釐米/秒	用於規則中以計算RPE滲透性（乘數）
pilm_factor	2.2e-07	2.2e-07	釐米/秒	用於規則中以計算ILM滲透性（乘數）
prpe_V	0	0.022975	釐米/天	VEGF的RPE滲透性（按規則設定）
prpe_R	0	0.02356	釐米/天	藥物的RPE滲透性（按規則設定）
prpe_VR	0	0.020093	釐米/天	VR複合物的RPE滲透性（按規則設定）
prpe_RVR	0	0.018725	釐米/天	RVR的RPE滲透性（按規則設定）
pilm_V	0	0.016391	釐米/天	VEGF的ILM滲透性（按規則設定）
pilm_R	0	0.016538	釐米/天	藥物的ILM滲透性（按規則設定）
pilm_VR	0	0.015631	釐米/天	VR複合物的ILM滲透性（按

參數名稱	值	初始值	單位	備註
				規則設定）
pilm_RVR	0	0.015246	釐米/天	RVR的ILM滲透性（按規則設定）
sret_prpe_V	0	0.22309	毫升/天	VEGF的RPE滲透率（按規則設定）
sret_prpe_R	0	0.22877	毫升/天	藥物的RPE滲透率（按規則設定）
sret_prpe_VR	0	0.1951	毫升/天	VR複合物的RPE滲透率（按規則設定）
sret_prpe_RVR	0	0.18182	毫升/天	RVR的RPE滲透率（按規則設定）
sret_pilm_V	0	0.15916	毫升/天	VEGF的ILM滲透率（按規則設定）
sret_pilm_R	0	0.16058	毫升/天	藥物複合物的ILM滲透率（按規則設定）
sret_pilm_VR	0	0.15178	毫升/天	VR複合物的ILM滲透率（按規則設定）
sret_pilm_RVR	0	0.14803	毫升/天	RVR複合物的ILM滲透率（按規則設定）
EQ	0	10.7318	皮莫耳/公升	基線穩態VEGF計算中使用的常用術語
EQ_unit	1	1	無量綱	用於計算EQ初始分配規則。需要滿足+1項的量綱分析

參數名稱	值	初始值	單位	備註
EQ_denom	0	2.7824	無量綱	用於計算EQ初始分配規則。這只是把長分母移到它自己的項上

[表6]. QSP模型'中的初始分配規則表。

初始分配	初始值	備註
kon = koff/Kd	0.010432	VEGF + 藥物結合速率（單價）
kon2 = kon*2	0.020865	VEGF + 藥物結合速率（二價）
koff2 = koff*2	43.2	RVR解離速率（二價）
prpe_V = prpe_factor * sec_in_day * rh_V^prpe_exp	0.022975	由流體動力學半徑計算滲透率的冪律運算式。(*1*)
prpe_R = prpe_factor * sec_in_day * rh_R^prpe_exp	0.02356	由流體動力學半徑計算滲透率的冪律運算式。(*1*)
prpe_VR = prpe_factor * sec_in_day * rh_VR^prpe_exp	0.020093	由流體動力學半徑計算滲透率的冪律運算式。(*1*)
prpe_RVR = prpe_factor * sec_in_day * rh_RVR^prpe_exp	0.018725	由流體動力學半徑計算滲透率的冪律運算式。(*1*)
pilm_V = pilm_factor * sec_in_day * rh_V^pilm_exp	0.016391	由流體動力學半徑計算滲透率的冪律運算式。(*1*)
pilm_R = pilm_factor * sec_in_day * rh_R^pilm_exp	0.016538	由流體動力學半徑計算滲透率的冪律運算式。(*1*)
pilm_VR = pilm_factor * sec_in_day *	0.015631	由流體動力學半徑計算滲

初始分配	初始值	備註
rh_VR^pilm_exp		透率的冪律運算式。(*1*)
pilm_RVR = pilm_factor * sec_in_day * rh_RVR^pilm_exp	0.015246	由流體動力學半徑計算滲透率的冪律運算式。(*1*)
sret_prpe_V = sret*prpe_V	0.22309	藉由乘以視網膜表面積將以cm/天為單位的滲透率轉換為mL/天。（cm^3 = mL）
sret_prpe_R = sret*prpe_R	0.22877	藉由乘以視網膜表面積將以cm/天為單位的滲透率轉換為mL/天。（cm^3 = mL）
sret_prpe_VR = sret*prpe_VR	0.1951	藉由乘以視網膜表面積將以cm/天為單位的滲透率轉換為mL/天。（cm^3 = mL）
sret_prpe_RVR = sret*prpe_RVR	0.18182	藉由乘以視網膜表面積將以cm/天為單位的滲透率轉換為mL/天。（cm^3 = mL）
sret_pilm_V = sret*pilm_V	0.15916	藉由乘以視網膜表面積將以cm/天為單位的滲透率轉換為mL/天。（cm^3 = mL）
sret_pilm_R = sret*pilm_R	0.16058	藉由乘以視網膜表面積將

初始分配	初始值	備註
		以cm/天為單位的滲透率轉換為mL/天。（cm^3 = mL）
sret_pilm_VR = sret*pilm_VR	0.15178	藉由乘以視網膜表面積將以cm/天為單位的滲透率轉換為mL/天。（cm^3 = mL）
sret_pilm_RVR = sret*pilm_RVR	0.14803	藉由乘以視網膜表面積將以cm/天為單位的滲透率轉換為mL/天。（cm^3 = mL）
thalf_R = (thalf_V/rh_V)*rh_R	4.4	半衰期。從VEGF半衰期和流體動力學半徑縮放（*1*）
thalf_VR = (thalf_V/rh_V)*rh_VR	6.1304	半衰期。從VEGF半衰期和流體動力學半徑縮放（*1*）
thalf_RVR = (thalf_V/rh_V)*rh_RVR	7.1004	半衰期。從VEGF半衰期和流體動力學半徑縮放（*1*）
lambda_V = 0.69314718056/thalf_V	0.14949	長期衰變率（*1*）
lambda_R = 0.69314718056/thalf_R	0.15753	長期衰變率（*1*）
lambda_VR = 0.69314718056/thalf_VR	0.11307	長期衰變率（*1*）
lambda_RVR =	0.097621	長期衰變率（*1*）

初始分配	初始值	備註
0.69314718056/thalf_RVR		
kel_V = lambda_V - ((sret/Vit) * pilm_V) + (((sret * pilm_V)^2)/(Vit*sret*(pilm_V+prpe_V) - Vit*Ret*lambda_V))	0.13024	眼部半衰期對消除率（*1*）
kel_R = lambda_R- ((sret/Vit) * pilm_R) + (((sret * pilm_R)^2)/(Vit*sret*(pilm_R+prpe_R) - Vit*Ret*lambda_R))	0.138	眼部半衰期對消除率（*1*）
kel_VR = lambda_VR - ((sret/Vit) * pilm_VR) + (((sret * pilm_VR)^2)/(Vit*sret*(pilm_VR+prpe_VR) - Vit*Ret*lambda_VR))	0.095237	眼部半衰期對消除率（*1*）
kel_RVR = lambda_RVR - ((sret/Vit) * pilm_RVR) + (((sret * pilm_RVR)^2)/(Vit*sret*(pilm_RVR+prpe_RVR) - Vit*Ret*lambda_RVR))	0.080516	眼部半衰期對消除率（*1*）
EQ_denom = (sret*prpe_V)/(Vit*kel_V) + EQ_unit + (prpe_V/pilm_V)	2.7824	基線穩態VEGF計算中使用的常用術語
EQ = 1/(Vit*kel_V) * (vin / EQ_denom)	10.7318	基線穩態VEGF計算中使用的常用術語
Ret.V = EQ * (EQ_unit + kel_V/((sret/Vit)*pilm_V))	50.25	視網膜中的基線穩態VEGF
Vit.V = EQ	10.7318	視網膜中的基線穩態

初始分配	初始值	備註
Aq.V = EQ * Vit/cl*kel_V	1.7471	VEGF 視網膜中的基線穩態 VEGF

[表7]. QSP模型中的重複分配規則表。

重複分配	初始值	備註
Vit.FractionFreeVEGF = Vit.V / (Vit.V + Vit.VR + Vit.RVR)	1	計算玻璃體中游離VEGF的分率
Ret.FractionFreeVEGF = Ret.V / (Ret.V + Ret.VR + Ret.RVR)	1	計算視網膜中游離VEGF的分率
Aq.FractionFreeVEGF = Aq.V / (Aq.V + Aq.VR + Aq.RVR)	1	計算房水中游離VEGF的分率

模型參數

【0163】在模型中採用的所有參數中（表5至表7），一些參數涉及被建模的藥物，即布洛賽珠單抗。該等參數係布洛賽珠單抗:VEGF結合參數值（解離速率常數「koff」、結合速率常數「kon」和平衡結合常數「Kd」）以及藥物（「rh_R」）和相關藥物:VEGF複合物（「rh_VR」和「rh_RVR」）的流體動力學半徑值。

【0164】布洛賽珠單抗:VEGF結合參數值（表8）基於在37°C下使用藥物和重組VEGF165蛋白的表面等離振子共振（SPR）體外結合實驗來定義。然後將該等體外測量的布洛賽珠單抗:VEGF結合參數值按類似於雷珠單抗的方式進行縮放，以獲得體內估計值。基於體外測量的雷珠單抗的Kd和由Hutton-smith等人（2018年）給出的模型擬合（體內）Kd，使用由Caruso等人（2020年）給出的雷珠單抗的3.0 nm的流體動力學半徑和5.8天的眼部半衰期，採用20.5的縮放因子。

執行縮放使得koff保持恒定並且kon除以縮放因子。

[表8].在37°C下布洛賽珠單抗和雷珠單抗對人VEGF165的結合動力學。

VEGF抑制劑	kon（1/Ms）	koff（1/s）	Kd，體外（pM）	Kd，體內（pM），採用20.5x縮放因子
布洛賽珠單抗	（2.5 ± 0.1）x 10^{6}	（2.5 ± 0.1）x 10^{-4}	101 ± 2	2070
雷珠單抗	（5.8 ± 0.1）x 10^{4}	< 1 x 10^{-5}	< 171 ± 2	3500

【0165】藥物（「rh_R」）和VEGF（「rh_V」）的流體動力學半徑值以及藥物（「thalf_R」）和VEGF（「thalf_V」）的相關眼部半衰期根據Caruso等人（2020年）通過對公開數據的廣泛薈萃分析提供的相關性來建立。該等相關性提供了流體動力學半徑和眼部半衰期之間的關係，並且在此用於計算該等參數中的任何一個，其中另一個係已知的。特別地，我們依賴於由臨床藥理學分析提供的藥物的4.4天的眼部半衰期值和由hutton-smith等人（2018年）估計的VEGF的2.39 nm的流體動力學半徑。相關藥物:VEGF複合物的流體動力學半徑值（「rh_VR」和「rh_RVR」）來源於藥物和VEGF的計算結構模型。所有流體動力學半徑和半衰期值呈現於表9中。

[表9].所有物質的流體動力學半徑和半衰期。

物質	Rh（nm）	Thalf（天）
V	2.39	4.64
R	2.27	4.40
VR	3.16	6.13
RVR	3.66	7.10

【0166】使用所用的非藥物依賴性參數來描述眼睛內外VEGF的生成和分佈，以及眼睛的一般生物物理性質，如內界膜（ILM）和視網膜色素上皮（RPE）的滲透係數以及從眼房的清除速率。該等值示出於表5中。用不同的視網膜VEGF

合成速率進行模擬以考慮眼部VEGF水平的患者內可變性（表10）。為了表示低的、平均的和高的視網膜VEGF合成速率，採用Hutton-Smith等人（2018年）中報導的群體分佈的平均值 +/- 2 x SD的條件。

[表10].視網膜VEGF合成速率和基線水平。

VEGF合成	**計算**	**VEGF合成速率（fmol/天）**	**基線VEGF濃度（pM）**
低	平均值- 2 x 標準差	3.7	10.6
平均值	平均值	17.5	50.3
高	平均值+ 2 x 標準差	31.3	89.9

建模步驟和過程概述

【0167】 用每幅圖中指示的藥物投與方案進行模擬。模擬了玻璃體中藥物濃度隨時間變化（PK）和視網膜中游離VEGF（PD）的PK/PD特性，並將結果繪圖。用不同的視網膜VEGF合成速率進行模擬以考慮眼部VEGF水平的患者間可變性。首先針對HAWK和HARRIER研究定義的臨床給藥方案（3x Q4W負荷期隨後是Q8W或Q12W維持期）模擬眼內PK/PD和視網膜VEGF抑制。作為第二步，模擬2x Q6W負荷期隨後是Q8W或Q12W維持期的替代給藥方案的視網膜VEGF抑制。

結果

【0168】 3x Q4W負荷期隨後是Q8W維持期的給藥方案的模擬視網膜游離藥物濃度和視網膜游離VEGF濃度表示在圖1中。

【0169】 3x Q4W和2x Q6W的負荷劑量方案的模擬視網膜VEGF抑制表示在圖2中。結果證明兩種方案在前12至13週內提供幾乎完全的VEGF抑制（接近零視網膜VEGF濃度）。觀察到游離VEGF的恢復在每個方案的最後一次給藥後約6至7週開始，並且與藥物從眼睛的清除一致。

【0170】對兩種負荷劑量方案（3x Q4W和2x Q6W）隨後是Q8W或Q12W維持劑量的視網膜VEGF抑制進行了模擬並表示在圖3中。觀察到在任一負荷劑量方案（3x Q4W或2x Q6W）後的維持期中，VEGF抑制沒有明顯差異。

【0171】結果中有幾項觀察係明顯的。首先，預測2x Q6W負荷方案引起與3x Q4W基本上相似（接近完全）的視網膜VEGF抑制，而與基線VEGF水平無關。其次，在任一負荷劑量方案（3x Q4W或2x Q6W）後的維持期中，藥物PK或VEGF抑制沒有明顯差異。第三，在高VEGF合成的條件下，Q8W和Q12W維持給藥的游離視網膜VEGF恢復程度更明顯。

結論

【0172】觀察到，對於負荷期，3x Q4W和2x Q6W提供幾乎完全的VEGF抑制（接近零視網膜VEGF濃度），游離VEGF在最後一次給藥後約6至7週開始恢復。預計VEGF完全恢復至基線水平發生在最後一次給藥後約12週。預計兩種負荷劑量方案在維持期期間的藥效學反應係相同的。Q8W給藥的維持方案導致在連續劑量的投與前視網膜VEGF的部分恢復，而Q12W給藥允許在連續劑量的投與前VEGF水平幾乎完全恢復到給藥前穩態水平。該等觀察對於低、中等和高水平VEGF的情況係保守的，考慮到布洛賽珠單抗比VEGF高得多（約 > 100,000倍），這係預期的。

【0173】總之，該等劑量學模擬表明，在負荷期內降低的劑量強度仍可保持強有力的VEGF抑制，並且患者因素諸如眼內VEGF水平可影響在維持期內以延長的給藥時間間隔保持VEGF抑制的能力。該模擬進一步表明，切換到兩劑量負荷方案（2x Q6W隨後是維持劑量）可實現與批准的三劑量負荷方案（3x Q4W隨後是維持劑量）相似的VEGF抑制。

實例2：q6w負荷和個體化q12w/q8w布洛賽珠單抗治療對濕性AMD患者視網膜厚度和視敏度影響的臨床試驗模擬

目標：

【0174】目的係模擬HAWK和HARRIER試驗的患者群體以間隔6週兩次或三次注射隨後是個體化q12w/q8w維持的方式給藥6 mg布洛賽珠單抗以降低負荷，並將BCVA增益和CSFT降低與HAWK和HARRIER試驗中使用3次每月一次負荷劑量隨後是個體化q12w/q8w維持的布洛賽珠單抗6 mg治療組的結果進行比較。

數據：

【0175】HAWK和HARRIER研究的患者群體中兩個或三個q6w負荷劑量和三個q4w負荷劑量隨後是q12w/q8w維持的臨床試驗模擬。

【0176】HAWK研究係一項在1078名nAMD患者中比較布洛賽珠單抗（3 mg和6 mg）與阿柏西普2 mg的療效和安全性的為期兩年、隨機、雙盲、三試驗組III期註冊研究。

【0177】HARRIER研究係一項在739名nAMD患者中比較6 mg布洛賽珠單抗與阿柏西普2 mg的療效和安全性的為期兩年的隨機、雙盲、兩試驗組III期註冊研究。

【0178】在HAWK和HARRIER研究中，布洛賽珠單抗組的患者在3次每月一次負荷劑量後，最初被分配到q12w方案，並在預定訪視時的疾病活動度評估（DAA）後根據個體治療需要切換到q8w方案。HAWK研究第一年的DAA訪視為第16、20、32、44週；HARRIER研究在第28週和第40週具有附加的DAA。

方法：

【0179】開發了非線性混合效應PK/PD模型，並用於模擬在用抗VEGF治療的濕性AMD患者中CSFT和BCVA相對於基線的縱向動力學變化。抗VEGF藥物的PK藉由單室模型描述，其中將布洛賽珠單抗玻璃體消除半衰期固定為從群體PK分析獲得的8.6天的典型值，而使用K-PD方法估計典型阿柏西普半衰期為

5.9天。將中央子區凹厚度（CSFT）建模為非時間依賴性正常厚度R_{norm}和可藉由抗VEGF治療降低的疾病誘導厚度$R(t)$的總和。使用廣義生長模型（1）來描述抗VEGF對$R(t)$的作用，而使用效應室延遲後藉由CSFT減少來控制BCVA改善。該模型包括對正態CSFT *Rnorm*的IIV、基線疾病相關的CSFT *Rdis*、對CSFT *Emax*的藥物作用、CSFT生長速率*k*、對BCVA *Vmax*的CSFT降低作用和對BCVA k_{eff}的CSFT降低作用延遲。基線CSFT對*Rdis*的共變量效應和基線BCVA對*Vmax*的共變量效應以及個體殘差都包括在模型中。藥物效應參數*Emax*被建模為藥物特異性的，而EC50被建模為所有三種藥物共有的。$CSFT(t)$和BCVA相對於基線的*V(t)*的完整聯合模型由以下方程組指定。

對於PK：

$$\frac{dC(t)}{dt} = k_{elim}C(t), \qquad C(0) = 0$$

對於CSFT：

$$\frac{dr(t)}{dt} = k \cdot r^{\beta}(t) \cdot \left(1 - Emax\frac{C(t)}{EC_{50} + C(t)} - r(t)\right), \qquad \beta > 0, \qquad r(0) = 1 \quad (1)$$

$$CSFT(t) = R_{norm} + Rdis \cdot r(t)$$

對於具有延遲效應的BCVA相對於基線的變化$V(t)$：

$$\frac{dr_{eff}(t)}{dt} = k_{eff} \cdot \left(1 - r(t) - r_{eff}(t)\right), \qquad r_{eff}(t=0) = 0 \qquad (2)$$

$$V(t) = Vmax \cdot r_{eff}^{\gamma}(t)$$

模型參數的個體間可變性和共變量效應的形式如下：

$$R_{norm,i} = R_{norm} \cdot e^{\eta_{1,i}}$$

$$R_{dis,i} = R_{dis} \cdot max(\frac{\mathrm{BRT} - 240}{200}, 1)^{\theta_1} \cdot e^{\eta_{2,i}}$$

$$k_i = k \cdot e^{\eta_{3,i}}$$

$$Emax_i = Emax \cdot e^{\eta_{4,i}}$$

$$Vmax_i = Vmax + \theta_2(\mathrm{BVA} - 60) + \theta_3(\mathrm{AGE} - 77) + \eta_{5,i}$$

$k_{eff,i} = k_{eff} \cdot e^{\eta_{6,i}}$

其中BRT係以um為單位的基線CSFT，BVA係以字母為單位的基線BCVA。殘差模型為：

$CSFT_{ij} = (R_{norm,i} + R_{dis,ij})(1 + \sigma_1)\varepsilon_{ij}$

$dBCVA_{ij} = V_{ij} + \sigma_{2,i} \cdot \varepsilon_{ij}$

$\sigma_{2,i} = \sigma_2 \cdot \exp(\theta_4(BVA - 60) + \eta_{7,i})$

其中η -獨立正態分佈隨機效應，ε_{ij}為具有平均值0和標準差1的正態分佈隨機變量，σ_1係CSFT殘差的標準差，並且$\sigma_{2,i}$係BCVA殘差的單個標準差。

q8w治療一年的模型評價

【0180】在布洛賽珠單抗治療組中，使用HAWK和HARRIER數據開發PK/PD模型，直到第16週第一次治療個體化訪視。阿柏西普組治療組數據也藉由模型擬合至第16週以避免不平衡。對HAWK和HARRIER的阿柏西普2 mg治療組進行了為期一年的模擬，即使用阿柏西普治療組的患者共變量和3個q4w負荷隨後是q8w維持。結果呈現在圖4和圖5中。據觀察，CSFT相對於基線的變化很好地複製了觀測數據。HARRIER研究的模型略微低估了BCVA相對於基線的變化，但觀測數據的平均值在模擬平均BCVA相對於基線的變化的SE內。

疾病活動度評估模擬

【0181】根據HAWK中第16週和12週時間間隔（第一年第16、20、32和44週訪視）結束時的疾病活動度（DA）評估，將HAWK和HARRIER研究中的布洛賽珠單抗治療個體化為q12w或q8w間隔。在HARRIER研究中，在8週時間間隔（第一年第16、20、28、32、40和44週訪視）結束時另外進行DA評估。未定義疾病活動度評估標準，但提供了將治療時間間隔從q12w減少到q8w的指南。在第16週它們係：

- 與基線相比，BCVA下降≥5個字母

- 與第12週相比，BCVA下降 ≥ 3個字母並且CSFT增加 ≥ 75 μm
- 與第12週相比，nAMD DA導致BCVA下降 ≥ 5個字母
- 與第12週相比，IRF/視網膜內囊腫新發或惡化

第16週後，指南為：

- 與第12週相比，nAMD DA導致BCVA下降 ≥ 5個字母

【0182】該等指南允許研究者在治療決策中進行自由裁量。目前抗VEGF治療個體化的標準主要由OCT指導（Fung, A.E.等人, 2007. American journal of ophthalmology [美國眼科學雜誌], 143(4), 第566-583頁）。因此，DA評估和治療時間間隔個體化使用CSFT的模擬動力學進行近似，這係在OCT圖像中量化視網膜液的最佳可用代理。

【0183】在單次遞增布洛賽珠單抗劑量SEE研究中，如果CSFT超過340 μm閾值，則建議切換為標準護理。在根據按需治療（PRN）方案投與的雷珠單抗的IIIb期SUSTAIN研究中，再治療標準係與前4個月達到的最佳值相比，BCVA下降超過5個字母或視網膜厚度增加超過100 μm（Holz, F.G.等人, 2011. Ophthalmology [眼科學], 118(4), 第663-671頁）。SUSTAIN標準可能過於寬鬆，因為從基線到第12個月的平均BCVA改善為3.6個字母，這低於具有相似平均基線BCVA值的抗VEGF臨床試驗中5-6個字母的典型視敏度改善（Khanna, S.等人, 2019. BMJ open ophthalmology [英國醫學期刊-開放眼科學], 4(1), 第e000398頁）。HAWK和HARRIER研究使用從第12週起增加75 um CSFT的閾值（最大治療效果訪視）來指導DA評估。在新生血管性AMD的近期研究中，推薦在兩次先前訪視時分別從CSFT的平均值和最小值增加50 um和75 um的閾值用於DA評估（Heier, J.S.等人, 2022. The Lancet [柳葉刀]）。

【0184】模擬了各種治療場景：當基於DA存在將患者切換為q8w時，其中DA存在被模擬為CSFT超過特定CSFT閾值或從第12週起的CSFT增加（最大負荷

效應訪視）高於CSFT增加閾值。圖6係模擬疾病活動度存在的圖示。CSFT值閾值旨在模擬慢響應者中DA的存在，而CSFT增加閾值旨在檢測活動性疾病的復發。

【0185】 估計在HAWK和HARRIER布洛賽珠單抗6 mg組患者群體中在3個q4w負荷劑量後仍遵循q12w治療的患者百分比。每項研究模擬20次以估計標準誤差。HAWK和HARRIER研究的6 mg布洛賽珠單抗組中患者的退出率為約9%並且未進行模擬。模擬DA評估和方案切換的DA評估訪視對應於HAWK研究中的DA評估訪視（第16、20、32和44週訪視）。圖7示出了對於各種CSFT和CSFT增加閾值在第48週仍遵循q12w方案的患者百分比。在HAWK試驗中，實際百分比（95% CI）為55.6（50.2，60.8），而在HARRIER研究中為51.0（45.7，56.1）。

【0186】 從圖7可以看出，340 μm的CSFT閾值和75 μm的CSFT增加閾值再現了在信賴區間內HAWK和HARRIER中遵循q12w患者的百分比。該等閾值已用於臨床試驗，並且因此具有臨床意義。

【0187】 對於該等閾值對各種負荷方案的模擬的適用性，它們還必須複製HAWK和HARRIER試驗的布洛賽珠單抗6 mg組的CSFT和BCVA的療效結果。

【0188】 在3個q4w負荷的布洛賽珠單抗6 mg劑量隨後是個體化q12w/q8w治療時平均CSFT和BCVA相對於基線的變化的模擬呈現在圖8和圖9中。儘管在HAWK研究中模擬和觀測CSFT和BCVA之間具有良好的一致性，但模擬HARRIER研究中的療效結果顯示出與觀測數據的一些偏差：對於第一治療月，模擬平均CSFT改善略小於觀測數據的平均值，並且模擬平均BCVA改善似乎優於觀測數據的平均值。模擬和觀測平均BCVA改善僅在第一年治療結束時才在其信賴區間內。由於兩項研究中的阿柏西普組和HAWK研究中的布洛賽珠單抗6 mg模擬與兩種療效指標的觀測數據良好一致，因此認為該等模擬充分代表了治療群體中的治療效果。

【0189】 因此，當模擬CSFT增加超過340 μm或CSFT從第12週起增加超過75 μm時，陽性DA評估後切換為q8w治療，在CSFT降低、BCVA改善和第48週遵循q12w的患者百分比方面很好地複製了HAWK和HARRIER療效數據。

結果：

兩個或三個q6w負荷劑量和q12w/q8w維持的模擬

【0190】 在HAWK和HARRIER研究的布洛賽珠單抗6 mg治療組的群體中模擬兩個q6w負荷劑量的布洛賽珠單抗6 mg隨後是個體化q12w/q8w維持。在第12週，第二次負荷注射後六週，模擬DA評估。如果存在DA，則給患者注射，並且此後以q8w對患者進行治療。如果沒有DA，則患者計畫在第18週、最後一次負荷劑量後12週進行訪視，並再次評估DA。在此次訪視時，患者接受獨立於DA的治療，但如果存在DA，則患者切換為q8w，否則患者接受q12w治療，在每個12週時間間隔結束時進行DA評估。在任何隨後的陽性DA評估中，患者切換為q8w治療。當CSFT超過340 μm或從第12週起CSFT增加超過75 μm時，模擬DA存在。模擬DA評估和治療計畫的示意圖呈現在圖10中。

【0191】 每項研究模擬20次，以估計以下模擬值的平均值的標準誤差：BCVA相對於基線的變化、CSFT相對於基線的變化和第48週遵循q12w治療的患者百分比。HAWK和HARRIER研究的6 mg布洛賽珠單抗組中患者的退出率為約9%並且未對其進行模擬。

【0192】 在兩次q6w負荷注射和個體化q12w/q8w治療後，模擬CSFT相對於基線的變化和BCVA相對於基線的變化接近於HAWK和HARRIER研究數據，除了在如前所述之HARRIER的布洛賽珠單抗6 mg治療組中觀測BCVA改善慢於預期。我們比較了第48週時模擬BCVA和CSFT相對於基線的變化，這係該等研究的主要終點訪視，並將第36週和第48週之間的平均BCVA和CSFT相對於基線的變化與HAWK和HARRIER臨床研究報告的值進行了比較。

【0193】模擬結果與觀測數據之間無統計學顯著差異（圖11和圖12，表11和表12）。在模擬研究結束時（第48週），布洛賽珠單抗6 mg HAWK和HARRIER群體中遵循q12w治療時間間隔的患者百分比為50%（2% SE），僅略低於HAWK和HARRIER分別報告的55.6%和51.0%。

【0194】[表11].在第48週和第36週至第48週期間對模擬和觀測平均CSFT相對於基線的變化進行的比較。

研究	時間/時間間隔	模擬CSFT變化（SE），um	觀測CSFT變化（SE），um	差異的P值[1]
HAWK	第48週	-183.0（6.96）	-170.9（7.51）	0.08
	第36-48週	-175.4（6.62）	-170.1（7.56）	0.43
HARRIER	第48週	-190.2（7.08）	-189.8（8.23）	0.95
	第36-48週	-182.6（7.29）	-187.4（8.09）	0.51

來源：/vob/CRTH258A/mas/mas_2/model/pgm_001/ftva/sim_2q6load_q12q8.R

HAWK和HARRIER兩者的CSR表14.2-15.1、表14.2-18.1（LOCF，FAS）

[1]正態變量的模擬平均值和觀測平均值與模擬SE的標準差的差異的雙尾檢驗的P值

【0195】[表12].在第48週和第36週至第48週期間對模擬和觀測平均BCVA相對於基線的變化進行的比較。

研究	時間/時間間隔	模擬BCVA變化（SE），字母	觀測BCVA變化（SE），字母	差異的P值
HAWK	第48週	7.7（0.61）	7.2（0.79）	0.42
	第36-48週	7.4（0.55）	7.2（0.73）	0.68
HARRIER	第48週	8.1（0.63）	7.5（0.57）	0.35
	第36-48週	7.9（0.60）	6.9（0.57）	0.1

來源：/vob/CRTH258A/mas/mas_2/model/pgm_001/ftva/sim_2q6load_q12q8.R

HAWK和HARRIER兩者的CSR表14.2-1.3、表14.2-2.3（MMRM，FAS）

[1]正態變量的模擬平均值和觀測平均值與模擬SE的標準差的差異的雙尾檢驗的P值

討論：

【0196】 圖4和圖5證明，CSFT和BCVA的聯合PK/PD模型可充分模擬q8w方案下的阿柏西普治療一年的數據。此外，在選擇用於治療時間間隔個體化的模擬DA評估的臨床相關CSFT閾值後，該模型很好地再現了HAWK和HARRIER研究的布洛賽珠單抗6 mg治療組的3個q4w負荷劑量後個體化q8w/q12w治療的CSFT和BCVA療效結果（圖8、圖9）。模擬了兩個q6w負荷劑量和在第12週視需要的第三劑量隨後是q12w/q8w維持，其由與複製HAWK和HARRIER試驗的布洛賽珠單抗6 mg治療組的模擬中相同的DA評估規則來控制。這導致在BCVA改善和CSFT降低方面與試驗中觀察到的相似的療效結果。計算出分別與HARRIER和HAWK研究相比，第48週遵循q12w維持的患者比例相同或僅少約5%。在第12週需要第三負荷劑量的模擬患者的百分比（SE）為20.4（1）。

結論：

【0197】 預計在負荷期期間將布洛賽珠單抗6 mg治療從3個q4w劑量減少至2或3個q6w劑量將導致相似的療效，代價係遵循q12w維持治療的患者減少<5%。

【符號說明】

【0198】 無

【生物材料寄存】

【0199】 無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C253808SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-03-
15">
 <ApplicantFileReference>PAT059254</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/320796</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2021-03-17</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">瑞士商諾華公司(Novartis AG)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>Novartis AG</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="en">Methods For Treating Neovascular Age-Related
Macular Degeneration</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="zh">治療新生血管性年齡相關性黃斑點退化之方法
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>10</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic heavy chain variable
domain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成重鏈可變結構域</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q2">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLTDYYYMTWVRQAPGKGLEWVGFIDPDDDPYYAT
WAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGDHNSGWGLDIWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="2">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q3">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic light chain variable
domain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成輕鏈可變結構域</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q4">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVMTQSPSTLSASVGDRVIITCQASEIIHSWLAWYQQKPGKAPKLLIYLASTLASGVPSRF
SGSGSGAEFTLTISSLQPDDFATYYCQNVYLASTNGANFGQGTKLTVLG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="3">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>251</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..251</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q5">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic single-chain
antibody</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成單鏈抗體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..251</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q6">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVMTQSPSTLSASVGDRVIITCQASEIIHSWLAWYQQKPGKAPKLLIYLASTLASGVPSRF
SGSGSGAEFTLTISSLQPDDFATYYCQNVYLASTNGANFGQGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL
VQPGGSLRLSCTASGFSLTDYYYMTWVRQAPGKGLEWVGFIDPDDDPYYATWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT
AVYYCAGGDHNSGWGLDIWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="4">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>252</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..252</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q7">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic single-chain
antibody</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成單鏈抗體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..252</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q8">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MEIVMTQSPSTLSASVGDRVIITCQASEIIHSWLAWYQQKPGKAPKLLIYLASTLASGVPSR
FSGSGSGAEFTLTISSLQPDDFATYYCQNVYLASTNGANFGQGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGG
LVQPGGSLRLSCTASGFSLTDYYYMTWVRQAPGKGLEWVGFIDPDDDPYYATWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCAGGDHNSGWGLDIWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="5">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q9">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CDRL1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q10">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QASEIIHSWLA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="6">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q11">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CDRL2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q12">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>LASTLAS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q13">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CDRL3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q14">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QNVYLASTNGAN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q15">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CDRH1</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q16">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFSLTDYYYMT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q17">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CDRH2</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q18">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FIDPDDDPYYATWAKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q19">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CDRH3</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q20">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GDHNSGWGLDI</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】VEGF拮抗劑在製造用於治療患者的新生血管性年齡相關性黃斑點退化（nAMD）的藥物中之用途，其中該用途包括：

(a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的VEGF拮抗劑作為負荷期，以及

(b) 在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度，例如，在該負荷期的該第二劑量後≥ 0與≤ 6週之間評估該患者的疾病活動度。

【請求項2】 如請求項1所述之用途，其中如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則該用途進一步包括在該第二劑量後6週向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑作為該負荷期的一部分。

【請求項3】 如請求項1或2所述之用途，該用途包括在該負荷期後向該患者投與一或多個附加單獨劑量的該VEGF拮抗劑的維持期，其中每個附加劑量以至少每8週一次（q8w方案），例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）的投與時間間隔投與。

【請求項4】 如請求項1或2所述之用途，該用途包括在該負荷期後向該患者投與一或多個附加單獨劑量的該VEGF拮抗劑的維持期，其中每個附加劑量以至少每12週一次（q12w方案）的投與時間間隔投與。

【請求項5】 如請求項1或2所述之用途，該用途包括在該維持期期間評估該患者的疾病活動度，並且當觀察到疾病活動度時，以每8週一次的投與時間間隔（q8w方案）向該患者投與附加劑量，並且當未觀察到疾病活動度時，以每12週一次的投與時間間隔（q12w方案）向該患者投與附加劑量。

【請求項6】VEGF拮抗劑在製造用於治療患者的新生血管性年齡相關性黃斑

點退化（nAMD）的藥物中之用途，其中該用途包括：

(a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的VEGF拮抗劑；以及

(b) 向該患者投與一或多個附加劑量的該VEGF拮抗劑，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【請求項7】 如請求項6所述之用途，其中該用途包括：

(a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的VEGF拮抗劑；以及

(b) 在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後評估該患者的疾病活動度，例如在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後≥ 0與≤ 6週之間評估該患者的疾病活動度；以及

(c) 向該患者投與一或多個附加劑量的該VEGF拮抗劑，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【請求項8】 如請求項7所述之用途，其中如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則該用途進一步包括在投與該第二劑量後6週（q6w方案）向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑。

【請求項9】 如請求項1、2和6-8中任一項所述之用途，其中該用途不包括在小於8週的投與時間間隔內向該患者投與超過3個劑量，例如，其中該用途不包括在6週的投與時間間隔內向該患者投與超過3個劑量。

【請求項10】 如請求項1、2和6-8中任一項所述之用途，其中該用途進一步包括在投與每個q8w或q12w劑量的該VEGF拮抗劑之前或之後評估該患者的疾病

活動度。

【請求項11】如請求項10所述之用途，其中如果在該VEGF拮抗劑的q12w劑量後鑒定出疾病活動度的存在，則將該患者切換至該VEGF拮抗劑的q8w方案。

【請求項12】如請求項1、2、7和8中任一項所述之用途，其中基於以下項中的一或多項來評估該疾病活動度：

(i) 最佳校正視敏度（BCVA），

(ii) 視敏度（VA），

(iii) 中央子區厚度（CSFT），和/或

(iv) 視網膜內囊腫/視網膜內積液的存在。

【請求項13】如請求項12所述之用途，其中該疾病活動度的存在包括以下項中的一或多項：

(i) 最佳校正視敏度（BCVA）的下降，

(ii) 視敏度（VA）的下降，

(iii) 中央子區厚度（CSFT）增加或不減小，

(iv) 新發或持續或復發的視網膜內囊腫（IRC）和/或視網膜內積液（IRF）和/或視網膜下積液（SRF）。

【請求項14】如請求項1、2和6-8中任一項所述之用途，其中該VEGF拮抗劑係抗VEGF抗體，例如，單鏈抗體（scFv）或Fab片段。

【請求項15】如請求項1、2和6-8中任一項所述之用途，其中該抗VEGF拮抗劑包含SEQ ID NO: 1和SEQ ID NO: 2的序列。

【請求項16】如請求項12所述之用途，其中該VEGF拮抗劑係包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 4的序列的抗VEGF抗體。

【請求項17】 如請求項12所述之用途，其中該抗VEGF拮抗劑係布洛賽珠單抗。

【請求項18】如請求項1、2和6-8中任一項所述之用途，其中該VEGF拮抗劑藉由注射，例如，玻璃體內注射投與。

【請求項19】如請求項1、2和6-8中任一項所述之用途，其中該VEGF拮抗劑的劑量係從約3 mg至約6 mg，例如約3 mg或約6 mg，例如6 mg。

【請求項20】如請求項1、2和6-8中任一項所述之用途，其中該患者係人。

【請求項21】包含VEGF拮抗劑的藥物組成物在製造用於治療患者的新生血管性年齡相關性黃斑點退化（nAMD）的藥物中之用途，其中該藥物組成物在負荷期以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量投與於該患者，隨後在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度，例如在該負荷期的該第二劑量後≥0與≤ 6週之間評估該患者的疾病活動度，以及

視需要，其中如果在該第二劑量的該藥物組成物後鑒定出疾病活動度的存在，則在該第二劑量後6週向該患者投與第三劑量的該藥物組成物作為該負荷期的一部分。

【請求項22】如請求項21所述的用途，其中，在該負荷期後，將一或多個附加單獨劑量的該藥物組成物投與於該患者作為維持期，其中每個附加劑量以至少每8週一次（q8w方案），每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）的投與時間間隔投與。

【請求項23】VEGF拮抗劑在製備用於治療患者的新生血管性年齡相關性黃斑點退化（nAMD）的藥物中之用途，其中該用途包括

(a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的該VEGF拮抗劑作為負荷期，以及

(b) 在該負荷期的第二劑量後評估該患者的疾病活動度，例如，在該負荷期的該第二劑量後≥ 0與≤ 6週之間評估該患者的疾病活動度，以及

(c) 視需要，如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存

在，則該用途進一步包括在該第二劑量後6週向該患者投與第三劑量的該VEGF拮抗劑作為該負荷期的一部分。

【請求項24】如請求項23所述之用途，其中該用途進一步包括在該負荷期後向該患者投與一或多個附加單獨劑量的該VEGF拮抗劑的維持期，其中每個附加劑量以至少每8週一次（q8w方案），例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）的投與時間間隔投與。

【請求項25】 包含VEGF拮抗劑的藥物組成物在製造用於治療患者的新生血管性年齡相關性黃斑點退化（nAMD）的藥物中之用途，其中：

(a) 以6週時間間隔（q6w方案）作為兩個單獨劑量向該患者投與該藥物組成物；

(b) 視需要，隨後在該第二劑量的該藥物組成物後評估該患者的疾病活動度，例如在該第二劑量的該藥物組成物後≥0與≤6週之間評估該患者的疾病活動度；以及視需要，如果在該第二劑量的該藥物組成物後鑒定出疾病活動度的存在，則在投與該第二劑量後6週（q6w方案）向該患者投與第三劑量的該藥物組成物；

(c) 隨後是一或多個附加劑量，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

【請求項26】 VEGF拮抗劑在製備用於治療患者的新生血管性年齡相關性黃斑點退化（nAMD）的藥物中之用途，該用途包括：

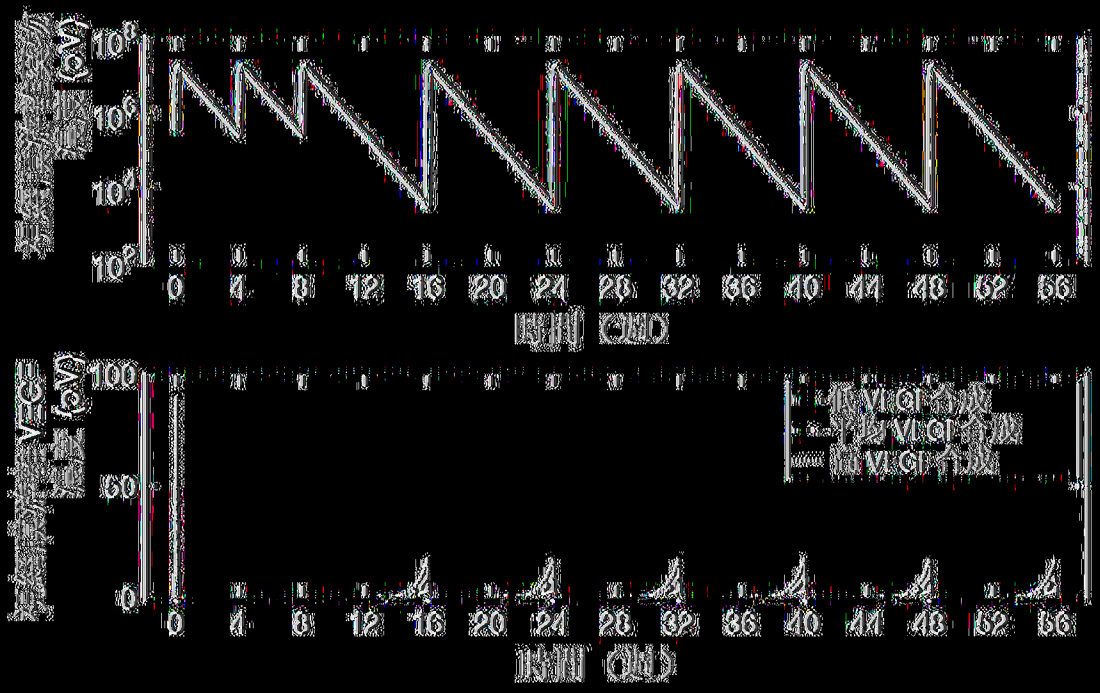
(a) 以6週時間間隔（q6w方案）向該患者投與兩個單獨劑量的該VEGF拮抗劑；

(b) 視需要，隨後在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後評估該患者的疾病活動

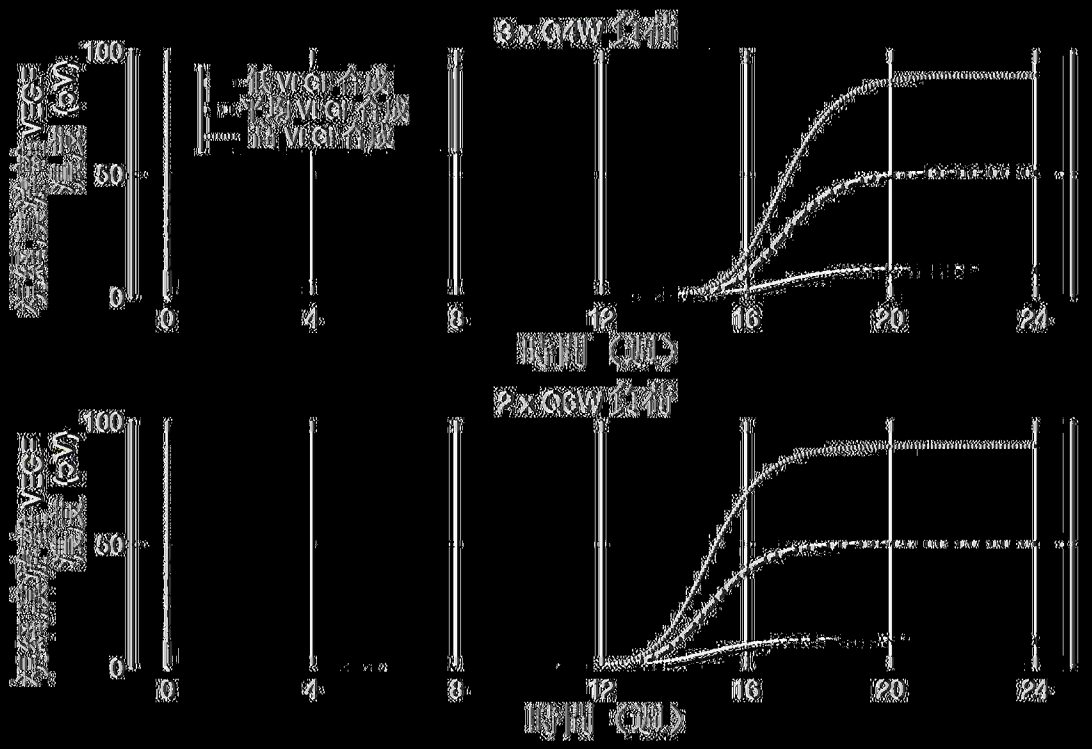
度，例如在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後≥ 0與≤ 6週之間評估該患者的疾病活動度；以及視需要，如果在該第二劑量的該VEGF拮抗劑後鑒定出疾病活動度的存在，則在投與該第二劑量後6週（q6w方案）投與第三劑量的該VEGF拮抗劑；以及

(c) 向該患者投與一或多個附加劑量的該VEGF拮抗劑，其中每個附加劑量在緊接的前一劑量後以至少8週的投與時間間隔，例如每8週一次（q8w方案）至每12週一次（q12w方案），例如每8週一次（q8w方案）或每12週一次（q12w方案）投與。

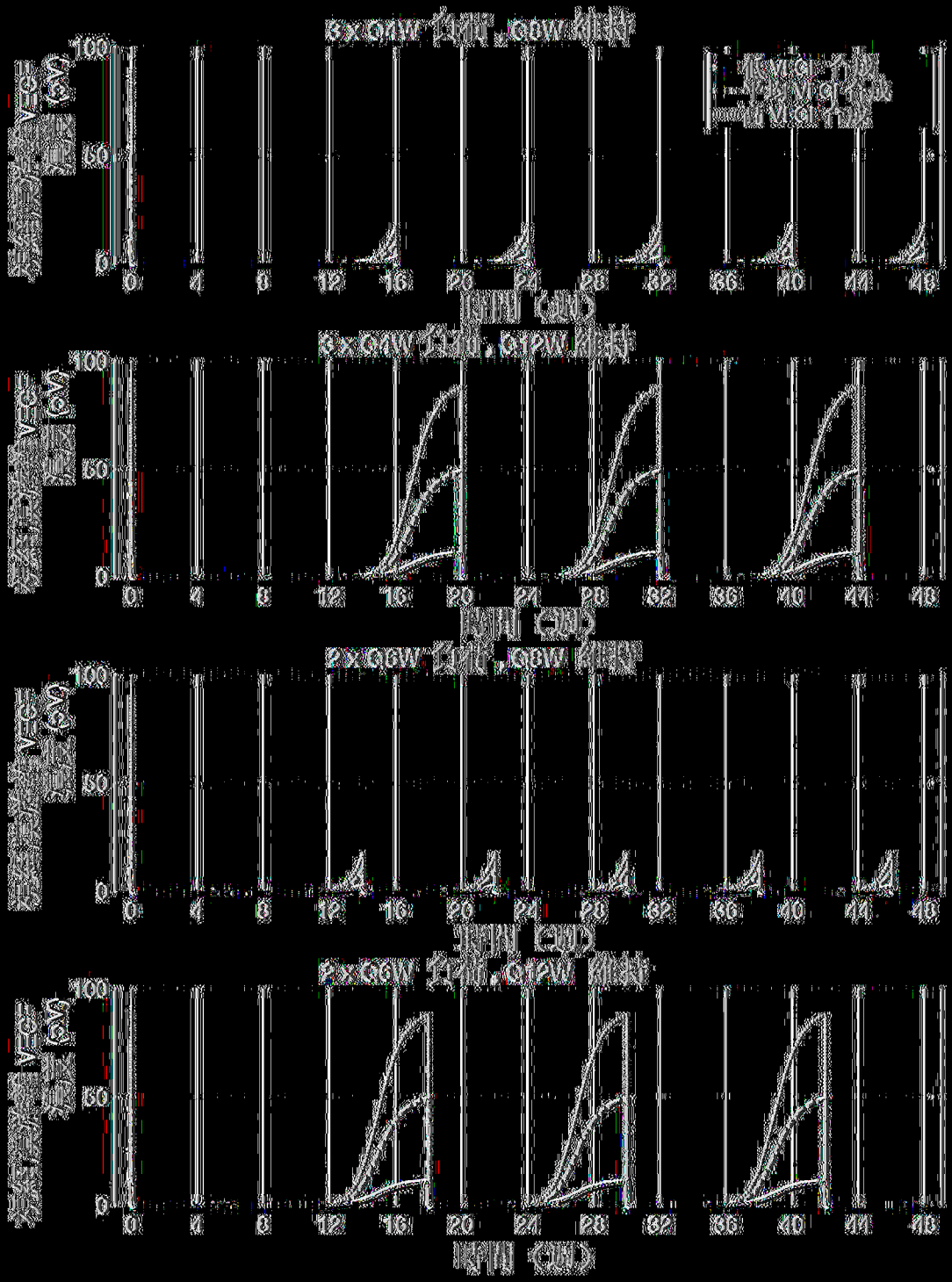
[(發明)]


10^8
10^6
10^4
10^2
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
52
56
時間（週）
100
50
0
低 VL CI 者率
中等 VL CI 者率
高 VL CI 者率
時間（週）

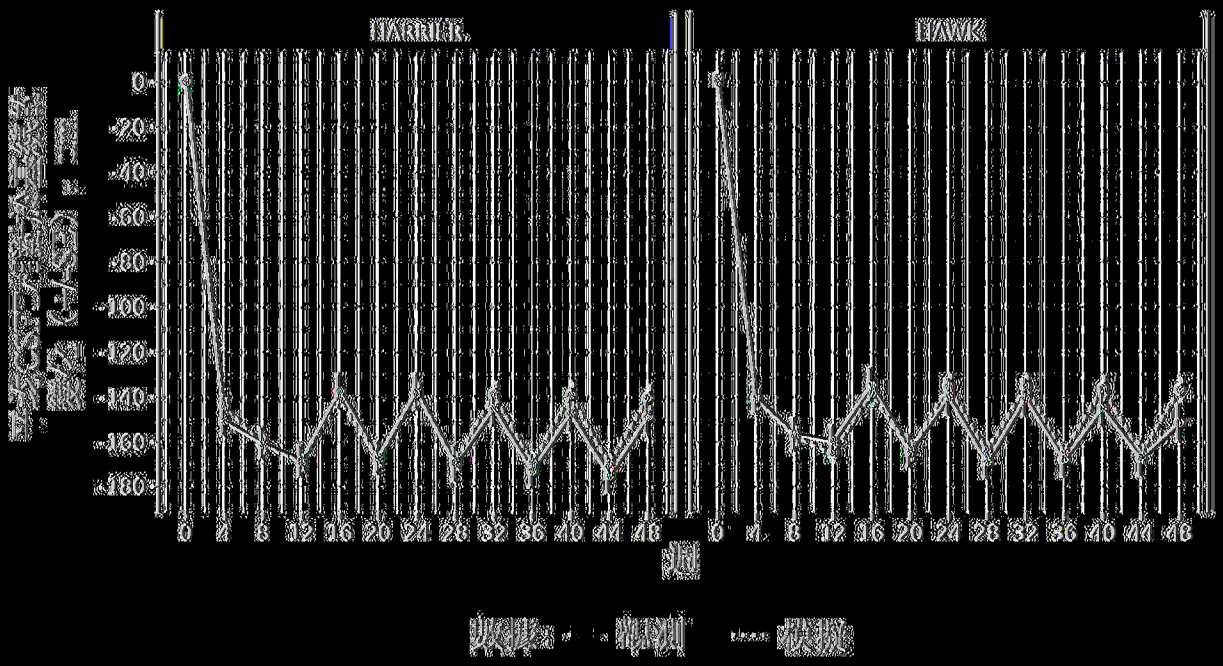
[(圖1)]



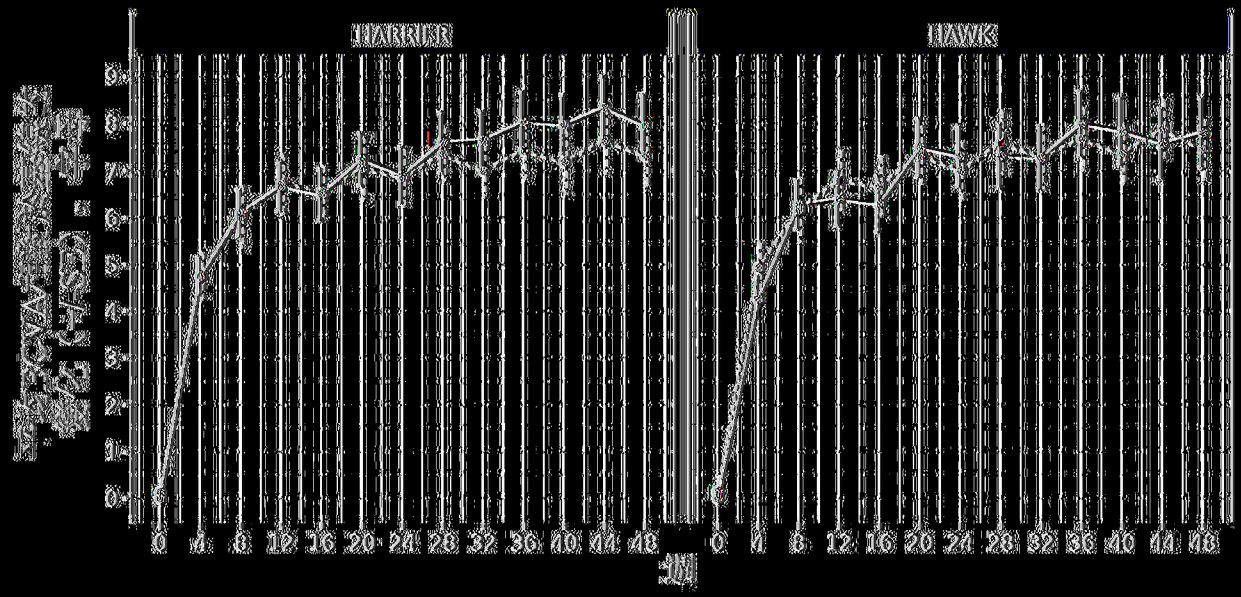
[圖2]


3x04W 白光，66W 維持
100
80
60
0
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
時間 (秒)
3x04W 白光，12Hz，61PW 維持
時間 (秒)
2x06W 白光，66W 維持
時間 (秒)
2x06W 白光，61PW 維持
時間 (秒)

[圖3]


HARRIER
HAWK
0
-20
-40
-60
-80
-100
-120
-140
-160
-180
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48
週

[圖4]


HARRIER
HAWK
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48

圖(圖5)

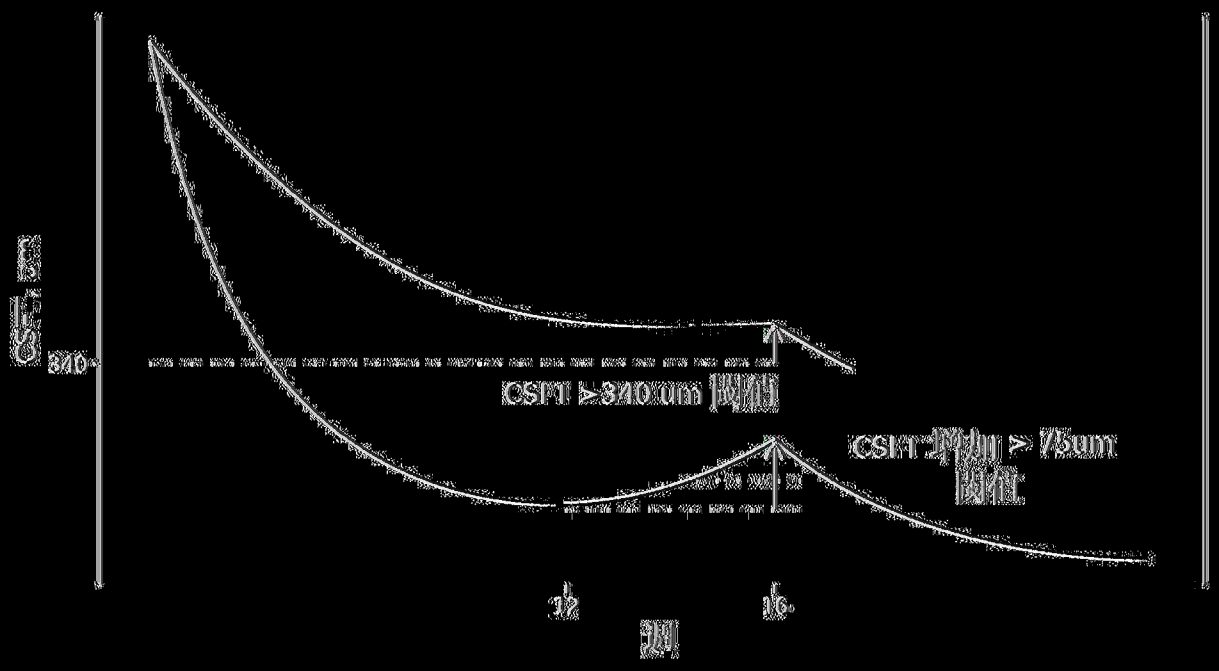
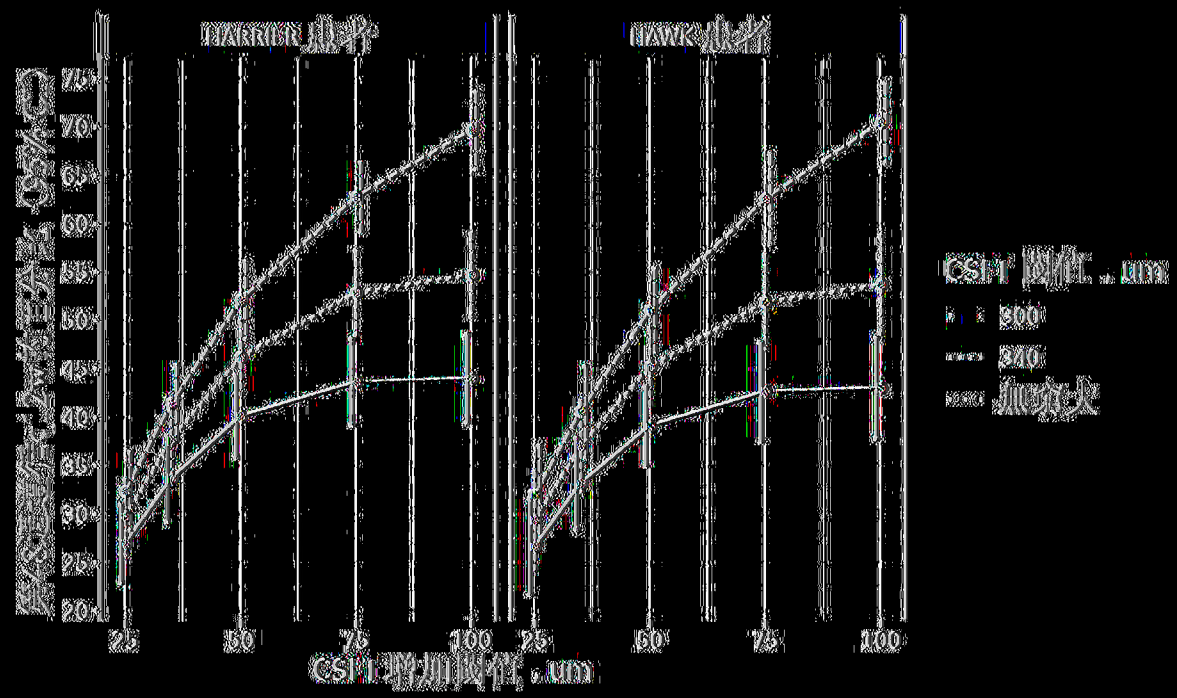
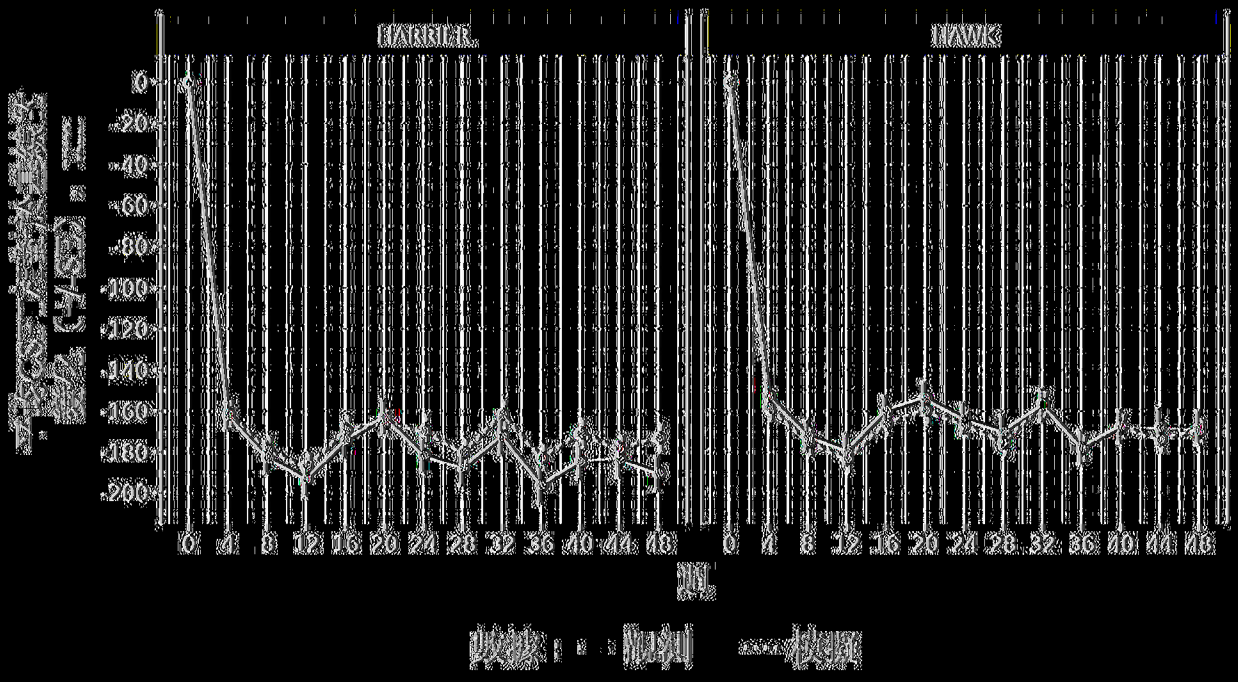


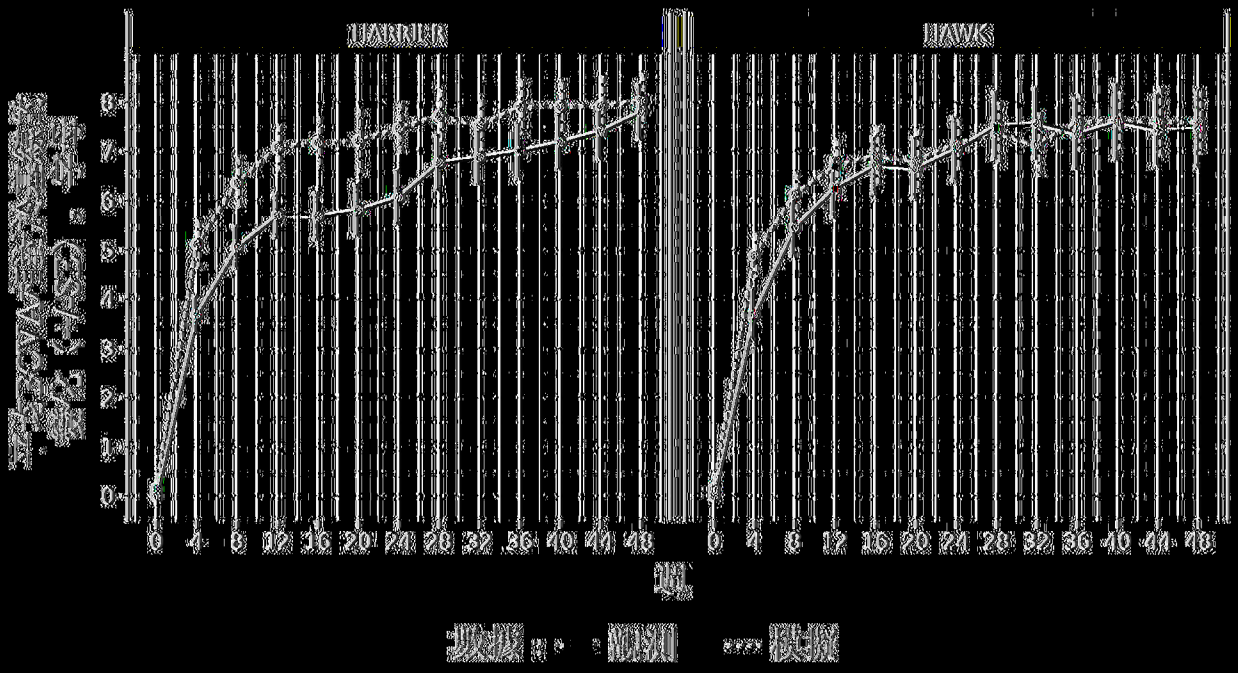
圖6



[圖7]


BARRIER
HAWK
0
-20
-40
-60
-80
-100
-120
-140
-160
-180
-200
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48
dBm
頻率 (GHz)
—模擬

[圖8]


HARRIER
HAWK
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48

圖(圖9)



圖10

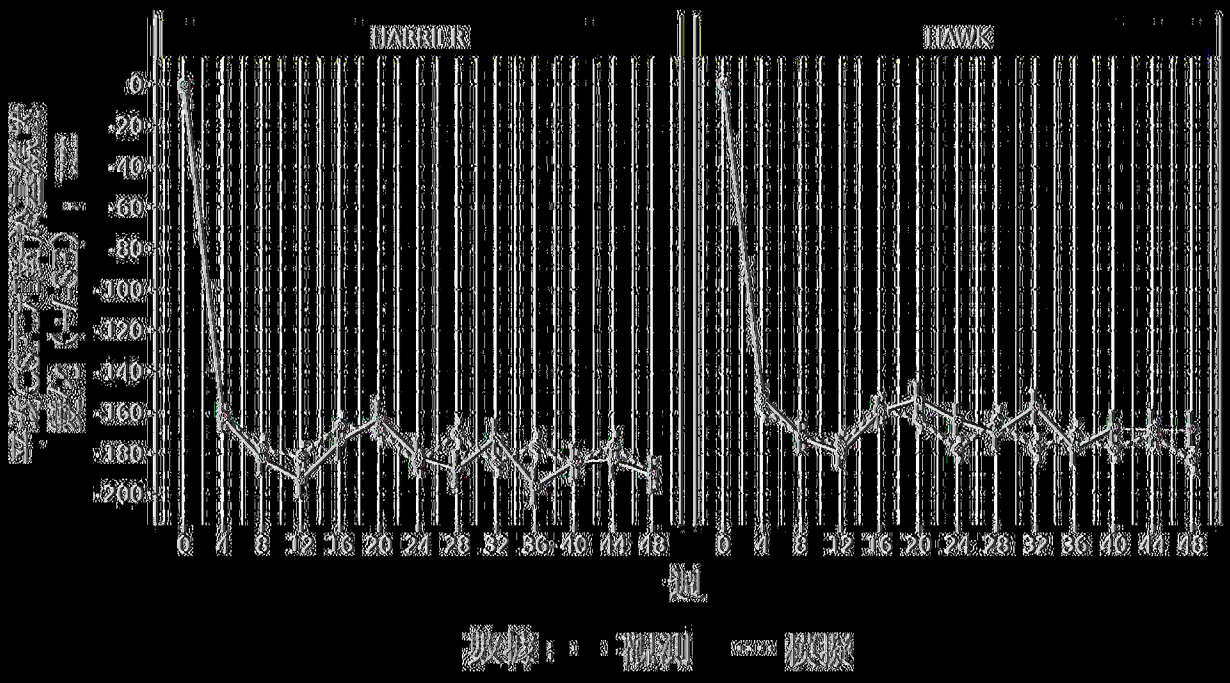
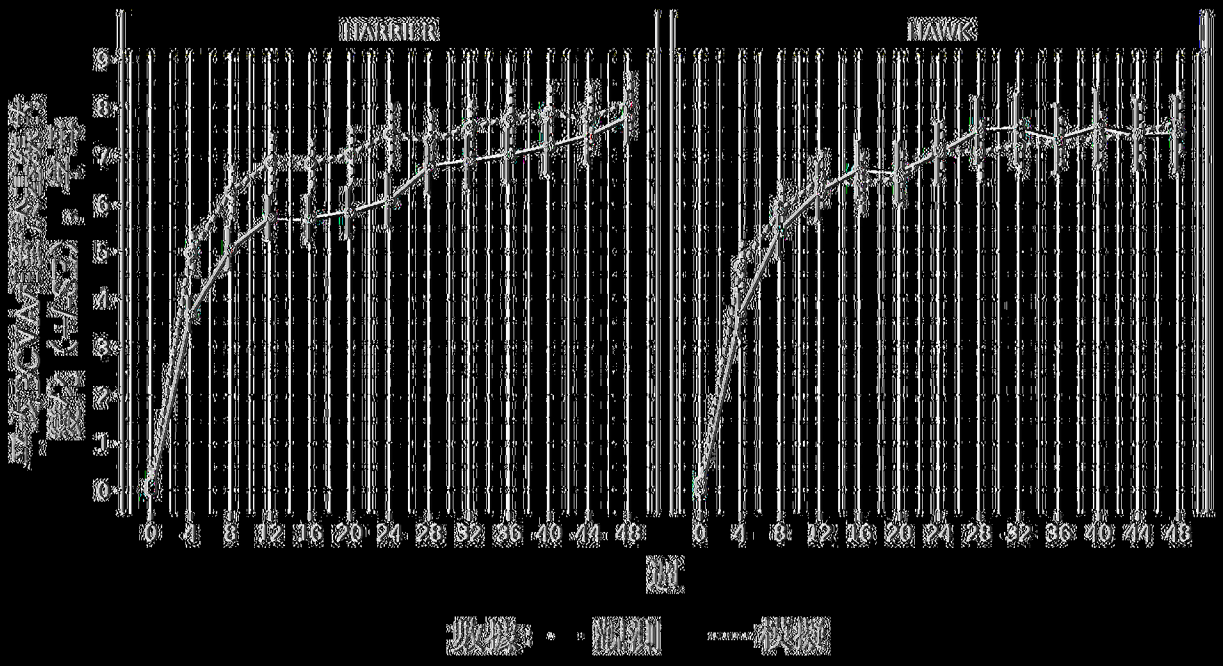

HARRIER
HAWK
0
-20
-40
-60
-80
-100
-120
-140
-160
-180
-200
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48

圖11

[圖11]


MARKER
HAWK
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48
速度

[圖12]