



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103533950 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 22

(21) 申请号 201280005207. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 01. 11

A61K 38/18 (2006. 01)

A61P 27/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/432, 245 2011. 01. 13 US

61/434, 836 2011. 01. 21 US

61/561, 957 2011. 11. 21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 07. 12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/020855 2012. 01. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/097019 EN 2012. 07. 19

(71) 申请人 瑞泽恩制药公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 G · D · 扬科普洛斯

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 张建 黄革生

权利要求书2页 说明书13页

序列表3页 附图1页

(54) 发明名称

VEGF 拮抗剂在治疗血管生成眼病中的用途

(57) 摘要

本发明提供了治疗血管生成眼病的方法, 通过对患者依次施用多剂量的 VEGF 拮抗剂来进行。本发明的方法包括以每隔 8 周或 8 周以上一次的频率给患者施用多剂量的 VEGF 拮抗剂。本发明的方法用于治疗血管生成眼病, 例如与年龄相关的黄斑变性、糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿、视网膜中央静脉闭塞和角膜新血管生成。

1. 治疗患者血管生成眼病的方法,该方法包括对所述患者依次施用单一初始剂量的 VEGF 拮抗剂,然后施用一种或多种第二期剂量的 VEGF 拮抗剂,然后施用一种或多种第三期剂量的 VEGF 拮抗剂;

其中在即刻在先剂量后 2-4 周各自施用第二期剂量;且

其中在即刻在先剂量后至少 8 周各自施用第三期剂量。

2. 权利要求 1 的方法,其中仅对患者施用单一第二期剂量,且其中在初始剂量的 VEGF 拮抗剂后 4 周施用单一第二期剂量。

3. 权利要求 1 的方法,其中仅对患者施用两次第二期剂量,且其中在即刻在先剂量后 4 周各自施用第二期剂量。

4. 权利要求 3 的方法,其中在即刻在先剂量后 8 周各自施用第三期剂量。

5. 权利要求 1 的方法,其中对患者施用至少 5 次第三期剂量的 VEGF 拮抗剂,且其中在即刻在先剂量施用后 8 周施用前 4 次第三期剂量,且其中在即刻在先剂量后 8 或 12 周各自施用随后的第三期剂量。

6. 权利要求 1 的方法,其中所述血管生成眼病选自:与年龄相关的黄斑变性、糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿、视网膜中央静脉闭塞和角膜新血管生成。

7. 权利要求 6 的方法,其中所述血管生成眼病是与年龄相关的黄斑变性。

8. 权利要求 1 的方法,其中所述 VEGF 拮抗剂是抗-VEGF 抗体或其片段、抗-VEGF 受体抗体或其片段或基于 VEGF 受体的嵌合分子。

9. 权利要求 8 的方法,其中所述 VEGF 拮抗剂是基于 VEGF 受体的嵌合分子。

10. 权利要求 9 的方法,其中基于 VEGF 受体的嵌合分子包含由 SEQ ID NO:1 的核酸序列编码的 VEGFR1R2-Fc Δ C1(a)。

11. 权利要求 9 的方法,其中基于 VEGF 受体的嵌合分子包含:(1) 包含 SEQ ID NO:2 的氨基酸 27-129 的 VEGFR1 成分;(2) 包含 SEQ ID NO:2 的氨基酸 130-231 的 VEGFR2 成分;和 (3) 包含 SEQ ID NO:2 的氨基酸 232-457 的多聚化成分。

12. 权利要求 1 的方法,其中通过局部施用或通过眼内施用对患者施用全部剂量的 VEGF 拮抗剂。

13. 权利要求 12 的方法,其中通过眼内施用对患者施用全部剂量的 VEGF 拮抗剂。

14. 权利要求 13 的方法,其中眼内施用是玻璃体内施用。

15. 权利要求 11 的方法,其中通过局部施用或通过眼内施用对患者施用全部剂量的 VEGF 拮抗剂。

16. 权利要求 15 的方法,其中通过眼内施用对患者施用全部剂量的 VEGF 拮抗剂。

17. 权利要求 16 的方法,其中眼内施用是玻璃体内施用。

18. 权利要求 17 的方法,其中 VEGF 拮抗剂的全部剂量包含约 0.5mg-约 2mg 的 VEGF 拮抗剂。

19. 权利要求 18 的方法,其中 VEGF 拮抗剂的全部剂量包含 0.5mg 的 VEGF 拮抗剂。

20. 权利要求 18 的方法,其中 VEGF 拮抗剂的全部剂量包含 2mg 的 VEGF 拮抗剂。

21. 用于治疗患者中血管生成眼病的方法中的 VEGF 拮抗剂,其中方法包括对所述患者依次施用单一初始剂量的 VEGF 拮抗剂,然后施用一种或多种第二期剂量的 VEGF 拮抗剂,然后施用一种或多种第三期剂量的 VEGF 拮抗剂;

其中在即刻在先剂量后 2-4 周各自施用第二期剂量 ; 且

其中在即刻在先剂量后至少 8 周各自施用第三期剂量。

22. 权利要求 21 的 VEGF 拮抗剂, 其中仅对患者施用单一第二期剂量, 且其中在初始剂量的 VEGF 拮抗剂后 4 周施用单一第二期剂量。

23. 权利要求 21 的 VEGF 拮抗剂, 其中仅对患者施用两次第二期剂量, 且其中在即刻在先剂量后 4 周各自施用第二期剂量。

24. 权利要求 21-23 任一项的 VEGF 拮抗剂, 其中在即刻在先剂量后 8 周各自施用第三期剂量。

25. 权利要求 21-23 任一项的 VEGF 拮抗剂, 其中对患者施用至少 5 次第三期剂量的 VEGF 拮抗剂, 且其中在即刻在先剂量后 8 周施用前 4 次第三期剂量, 且其中在即刻在先剂量后 8 或 12 周各自施用第三期剂量。

26. 权利要求 21-25 任一项的 VEGF 拮抗剂, 其中所述血管生成眼病选自 : 与年龄相关的黄斑变性、糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿、视网膜中央静脉闭塞和角膜新血管生成。

27. 权利要求 26 的 VEGF 拮抗剂, 其中所述血管生成眼病是与年龄相关的黄斑变性。

28. 权利要求 21-27 任一项的 VEGF 拮抗剂, 其中 VEGF 拮抗剂是抗 -VEGF 抗体或其片段、抗 -VEGF 受体抗体或其片段或基于 VEGF 受体的嵌合分子。

29. 权利要求 28 的 VEGF 拮抗剂, 其中所述 VEGF 拮抗剂是基于 VEGF 受体的嵌合分子。

30. 权利要求 29 的 VEGF 拮抗剂, 其中基于 VEGF 受体的嵌合分子包含由 SEQ ID NO : 1 的核酸序列编码的 VEGFR1R2-Fc Δ C1 (a)。

31. 权利要求 29 的 VEGF 拮抗剂, 其中基于 VEGF 受体的嵌合分子包含 : (1) 包含 SEQ ID NO : 2 的氨基酸 27-129 的 VEGFR1 成分 ; (2) 包含 SEQ ID NO : 2 的氨基酸 130-231 的 VEGFR2 成分 ; 和 (3) 包含 SEQ ID NO : 2 的氨基酸 232-457 的多聚化成分。

32. 权利要求 21-31 任一项的 VEGF 拮抗剂, 其中通过局部施用或眼内施用对患者施用全部剂量的 VEGF 拮抗剂。

33. 权利要求 32 的 VEGF 拮抗剂, 其中通过眼内施用对患者施用全部剂量的 VEGF 拮抗剂。

34. 权利要求 33 的 VEGF 拮抗剂, 其中眼内施用是玻璃体内施用。

35. 权利要求 34 的 VEGF 拮抗剂, 其中 VEGF 拮抗剂的全部剂量包含约 0.5mg- 约 2mg 的 VEGF 拮抗剂。

36. 权利要求 35 的 VEGF 拮抗剂, 其中 VEGF 拮抗剂的全部剂量包含 0.5mg 的 VEGF 拮抗剂。

37. 权利要求 35 的 VEGF 拮抗剂, 其中 VEGF 拮抗剂的全部剂量包含 2mg 的 VEGF 拮抗剂。

VEGF 拮抗剂在治疗血管生成眼病中的用途

发明领域

[0001] 本发明涉及眼病的治疗领域。更具体地,本发明涉及施用 VEGF 拮抗剂以治疗因血管发生导致或与之相关的眼病。

[0002] 背景

[0003] 几种眼病涉及病理性血管发生。例如,与年龄相关的黄斑变性 (AMD) 的发生与称作脉络膜新血管生成 (CNV) 的过程相关。因 CNV 造成的渗漏导致黄斑水肿和黄斑下流体聚集,从而导致视力丧失。糖尿病性黄斑水肿 (DME) 是另一种具有血管生成要素的眼病。DME 是具有糖尿病的患者中最普遍的中度视力丧失的原因并且是糖尿病性视网膜病即影响视网膜血管的疾病的常见并发症。当流体渗漏入黄斑中心、负责清晰直接视觉的视网膜感光部分时,临床显著的 DME 发生。黄斑中的流体可以导致严重的视力丧失或失明。与异常血管发生相关的另一种眼病是视网膜中央静脉闭塞 (CRVO)。CRVO 因造成视网膜中血液和流体贮存的中心视网膜静脉阻塞导致。视网膜还可以变成局部缺血性的,导致新的不适当的血管生长,其可以导致进一步的视力丧失和更严重性的并发症。血管内皮生长因子 (VEGF) 的释放促成眼内血管渗透性增加和不适当的新血管生长。因此,抑制 VEGF 的促血管生成特性显然是治疗血管生成眼病的有效策略。

[0004] FDA- 批准的血管生成眼病例如 AMD 和 CRVO 的治疗方法包括通过玻璃体内注射基于每个月施用抗 -VEGF 抗体,称作雷珠单抗 (**Lucentis®**, Genentech, Inc.)。

[0005] 使用 VEGF 拮抗剂治疗眼病的方法在例如 US 7,303,746 ;US7,306,799 ;US 7,300,563 ;US 7,303,748 ;和 US 2007/0190058 中提及。但是,本领域中仍然存在对用于血管生成眼病的新施用方案的需求,尤其是那些能够以较低频率给药、同时维持高效力水平的施用方案。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明提供了治疗血管生成眼病的方法。本发明的方法包括随时间的推移对患者依次施用多剂量的 VEGF 拮抗剂。特别地,本发明的方法包括对所述患者依次施用单一初始剂量的 VEGF 拮抗剂,然后施用一种或多种第二期剂量的 VEGF 拮抗剂,然后施用一种或多种第三期剂量的 VEGF 拮抗剂。本发明的发明人已经令人意外地发现,可以通过以每隔 8 周或 8 周以上的频率对患者施用 VEGF 拮抗剂在患有血管生成眼病的患者中实现有益治疗作用,尤其是当这种剂量在以约 2-4 周的频率对患者施用约三种剂量前施用。因此,根据本发明的方法,在即刻在先剂量后 2-4 周各自施用第二期剂量的 VEGF 拮抗剂,并且在即刻在先剂量后至少 8 周各自施用第三期剂量。本发明给药方案的实例如图 1 中所示。这种给药方案的一个优点在于,对大部分治疗过程(即第三期剂量)而言,与在整个治疗过程自始至终需要每个月施用的血管生成眼病的给药方案相比,允许较低的给药频率(例如每隔 8 周一次)。(例如,参见开据**Lucentis®** [雷珠单抗] 的处方信息,Genentech, Inc.)。

[0008] 本发明的方法可以用于治疗任意的血管生成眼病,包括,例如与年龄相关的黄斑变性、糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿、视网膜中央静脉闭塞、角膜新生血管化等。

[0009] 本发明的方法包括对患者施用任意的 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”）。可以在本发明上下文中使用的典型 VEGF 拮抗剂是多聚化 VEGF- 结合蛋白，其包含两种或多种基于 VEGF 受体的嵌合分子，本文称作“VEGFR1R2-Fc Δ C1(a)”或“aflibercept”。

[0010] 关注用于本发明方法的不同施用途径，包括，例如局部施用或眼内施用（例如玻璃体内施用）。

[0011] Aflibercept (EYLEA™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc) 由 FDA 在 2011 年 11 月批准用于治疗具有新生血管（湿）与年龄相关的黄斑变性的患者，推荐剂量为每隔 4 周通过玻璃体内注射施用 2mg，首期持续 3 个月，然后每隔 8 周通过玻璃体内注射施用 2mg。

[0012] 本发明的其他实施方案从随后的详细描述的综合中显而易见。

[0013] 附图简述

[0014] 图 1 显示本发明的典型给药方案。在该方案中，在治疗方案的开始时施用单一“初始剂量”的 VEGF 拮抗剂（“VEGFT”）（即在“第 0 周”），分别在第 4 和第 8 周时施用两次“第二期剂量”，并且在此后每隔 8 周施用一次、至少 6 次的“第三期剂量”，即在第 16、24、32、40、48、56 周等）。

[0015] 发明详述

[0016] 在描述本发明前，应理解本发明不限于所述的具体方法和实验条件，因为这种方法和条件可变。还应理解本文所用的术语的目的仅在于描述具体的实施方案，而不予以起限定作用，因为本发明的范围仅由待批权利要求限定。

[0017] 除非另有定义，否则本文所用的全部技术和科学术语具有与本发明所属技术领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。本文所用的术语“约”在涉及具体描述的数值使用时是指在所述数值不超过 1% 的范围内可变。例如，本文所用的表述“约 100”包括 99 和 101 和该范围内的全部数值（例如 99.1、99.2、99.3、99.4 等）。

[0018] 尽管与本文所述类似或等效的任意方法和材料可以用于实施或测试本发明，但是现在描述的是优选的方法和材料。

[0019] 给药方案

[0020] 本发明提供了治疗血管生成眼病的方法。本发明的方法包括对患者依次施用多剂量的 VEGF 拮抗剂。本文所用的“依次施用”是指在不同时间点对患者施用每种剂量的 VEGF 拮抗剂，例如在预定间隔（例如小时、天、周或月）的不同天。本发明包括方法，其包括对患者依次施用单一初始剂量的 VEGF 拮抗剂，然后施用一种或多种第二期剂量的 VEGF 拮抗剂，然后施用一种或多种第三期剂量的 VEGF 拮抗剂。

[0021] 术语“初始剂量”、“第二期剂量”和“第三期剂量”是指 VEGF 拮抗剂的暂时的施用顺序。因此，“初始剂量”是治疗方案开始时施用的剂量（也称作“基线剂量”）；“第二期剂量”是在初始剂量后施用的剂量；而“第三期剂量”是在第二期剂量后施用的剂量。初始剂量、第二期剂量和第三期剂量均可以包含相同量的 VEGF 拮抗剂，但一般在施药频率上彼此不同。然而，在一些实施方案中，初始剂量、第二期剂量和 / 或第三期剂量中包含的 VEGF 拮抗剂的量在治疗过程中彼此不同（例如根据需要上调或下调）。

[0022] 在本发明的一个典型的实施方案中，在即刻在先剂量后 2-4 周（例如 2、2½、3、3½ 或 4）施用每种第二期剂量，在即刻在先剂量后至少 8（例如 8、8½、9、9½、10、10½、11、11½、12、12½、13、13½、14、14½ 或以上）周施用每种第三期剂量。本文所用的术语“即

刻在先剂量”是指在多次施用的顺序中,对患者施用的 VEGF 拮抗剂的剂量在紧邻的下一次剂量的施用前无插入剂量。

[0023] 在本发明的一个典型的实施方案中,在治疗方案的第一天时(即在第 0 周)对患者施用单一初始剂量的 VEGF 拮抗剂,然后在即刻在先剂量后 4 周各自施用两次第二期剂量(即在第 4 周和在第 8 周),然后在即刻在先剂量后 8 周各自施用至少 5 次第三期剂量(即在第 16、24、32、40 和 48 周)。第三期剂量在治疗方案过程中可以不确定地持续(在 8 周或 8 周以上间隔)。这种典型施药方案图示在图 1 中。

[0024] 本发明的方法可以包括对患者施用任意次数的第二期和/或第三期剂量的 VEGF 拮抗剂。例如,在一些实施方案中,仅对患者施用单一第二期剂量。在其他实施方案中,对患者施用两次或多次(例如 2、3、4、5、6、7、8 或 8 次以上)第二期剂量。同样,在一些实施方案中,仅对患者施用单一第三期剂量。在其他实施方案中,对患者施用两次或多次(例如 2、3、4、5、6、7、8 或 8 次以上)第三期剂量。

[0025] 在涉及多次第二期剂量的实施方案中,可以以与其他第二期剂量相同的频率施用每种第二期剂量。例如,在即刻在先剂量后 4 周对患者施用每种第二期剂量。类似地,在涉及多次第三期剂量的实施方案中,可以以与其他第三期剂量相同的频率施用每种第三期剂量。例如,在即刻在先剂量后 8 周对患者施用每种第三期剂量。或者,对患者施用的第二期和/或第三期剂量的频率在治疗方案过程中可变。例如,本发明包括方法,其包括对患者施用单一初始剂量的 VEGF 拮抗剂,然后施用一种或多种第二期剂量的 VEGF 拮抗剂,然后施用至少 5 次第三期剂量的 VEGF 拮抗剂,其中在即刻在先剂量后 8 周施用首批 4 次第三期剂量,且其中然后在即刻在先剂量后 8-12(例如 8、8¹/₂、9、9¹/₂、10、10¹/₂、11、11¹/₂、12)周施用每种第三期剂量。在治疗过程中还可以由临床医师在临床检查后根据个体患者的需求调整施用频率。

[0026] VEGF 拮抗剂

[0027] 本发明的方法包括根据具体的给药方案对患者施用 VEGF 拮抗剂。本文所用的表述“VEGF 拮抗剂”是指阻断、减少或干扰 VEGF 正常生物活性的任意的分子。

[0028] VEGF 拮抗剂包括干扰 VEGF 与天然 VEGF 受体相互作用的分子,例如结合 VEGF 或 VEGF 受体和预防、否则就是阻碍 VEGF 与 VEGF 受体相互作用的分子。特别典型的 VEGF 拮抗剂包括抗-VEGF 抗体、抗-VEGF 受体抗体和基于 VEGF 受体的嵌合分子(本文也称作“VEGF-Traps”)。

[0029] 基于 VEGF 受体的嵌合分子包括嵌合多肽类,其包含两种或多种 VEGF 受体例如 VEGFR1(也称作 Flt1)和/或 VEGFR2(也称作 Flk1 或 KDR)的免疫球蛋白(Ig)-样结构域,且还可以包含多聚化结构域(例如有利于两种或多种嵌合多肽类的多聚化[例如二聚化]的 Fc 结构域)。典型的基于 VEGF 受体的嵌合分子是称作 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 3 种成分:(1) 包含 SEQ ID NO:2 的氨基酸 27-129 的 EGFR1 成分;(2) 包含 SEQ ID NO:2 的氨基酸 130-231 的 VEGFR2 成分;和 (3) 包含 SEQ ID NO:2 的氨基酸 232-457 的多聚化成分(“Fc Δ C1(a)”)(SEQ ID NO:2 的 C-末端氨基酸[即 K458]可以包括在用于本发明方法的 VEGF 拮抗剂中,也可以不包括在其中;例如,参见美国专利 US 7,396,664)。SEQ ID NO:2 的氨基酸 1-26 是信号序列。

[0030] 下文举出的实施例中所用的 VEGF 拮抗剂是包含两种 VEGFR1R2-Fc Δ C1(a) 分子的

二聚化分子且在本文中称作“VEGFT”。可以在本发明上下文中使用的另外的基于 VEGF 受体的嵌合分子公开在 US 7,396,664、7,303,746 和 WO 00/75319 中。

[0031] 血管生成眼病

[0032] 本发明的方法可以用于治疗任意的血管生成眼病。本文所用的表述“血管生成眼病”是指任意的眼病,其由血管生长或增生或血管渗漏导致或与之相关。可使用本发明方法治疗的血管生成眼病的非限制性实例包括脉络膜新血管生成、与年龄相关的黄斑变性(AMD)、糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿(DME)、视网膜中央静脉闭塞(CRVO)、角膜新生血管化和视网膜新血管形成。

[0033] 药物制剂

[0034] 本发明包括方法,其中对患者施用的 VEGF 拮抗剂包含在药物制剂中。该药物制剂可以包含 VEGF 拮抗剂与至少一种非活性成分,例如药学可接受的载体。可以将其他活性剂掺入药物组合物以得到改善的转移、递送、耐受性等。术语“药学可接受的”是指由联邦或州政府管理部门批准或在美国药典或其他用于动物且更具体地是人的公认药典中举出的。术语“载体”是指与抗体一起施用的稀释剂、辅剂、赋形剂或媒介物。多种适合的制剂可以在对所有药剂师公知的处方集中找到:Remington's Pharmaceutical Sciences(第 15 版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1975),特别是其中 Blaug, Seymour 的第 87 章。这些制剂包括,例如粉剂、糊剂、软膏剂、胶冻剂、蜡、油、脂质、包含脂质(阳离子或阴离子)的囊泡(例如 LIPOFECTIN™)、DNA 缀合物、无水吸收性糊剂、水包油型和油包水型乳剂、乳剂聚乙二醇(不同分子量的聚乙二醇)、半固体凝胶和包含聚乙二醇的半固体混合物。任意上述混合物可以适合于本发明方法上下文中,条件是 VEGF 拮抗剂不被制剂失活且该制剂是生理学相容性的并且可耐受施药途径。另外参见 Powell 等人 PDA(1998) J Pharm Sci Technol. 52:238-311 和其中引述的有关涉及药剂师众所周知的赋形剂和载体的另外的信息。

[0035] 在本发明上下文中用于通过注射施用的药物制剂可以通过将 VEGF 拮抗剂溶于、混悬于常用于注射的无菌水性介质或油性介质或在其中乳化制备。作为用于注射的水性介质,例如有生理盐水、包含葡萄糖和其他助剂的等渗溶液等,其可以与如下成分联用:适合的增溶剂例如醇(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。作为油性介质,可以使用例如芝麻油、大豆油等,其可以与增溶剂例如苯甲酸苄酯、苄醇等联用。如果需要,则可以将由此制备的注射液灌入适合的安瓿。

[0036] 施用方式

[0037] 可以通过任意公知的递送系统和/或施用方法对患者施用 VEGF 拮抗剂(或包含 VEGF 拮抗剂的药物制剂)。在一些实施方案中,通过眼、眼内、玻璃体内或结膜下注射给患者施用 VEGF 拮抗剂。在其他实施方案中,通过局部施用例如通过包含 VEGF 拮抗剂的滴眼液或其他液体、凝胶、软膏剂或流体对患者施用 VEGF 拮抗剂,并且可以直接应用于眼。其他可能的施用途径包括,例如真皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜下和口服。

[0038] 施用的 VEGF 拮抗剂的量

[0039] 在治疗方案过程中对患者施用的 VEGF 拮抗剂的每种剂量可以包含相同或基本上相同量的 VEGF 拮抗剂。或者,各剂量中包含的 VEGF 拮抗剂的量可以在治疗方案过程中可

变。例如,在一些实施方案中,以初始剂量施用第一种用量的 VEGF 拮抗剂,在第二期剂量中施用第二种用量的 VEGF 拮抗剂,在第三期剂量中施用第三种用量的 VEGF 拮抗剂。本发明关注给药方案,其中各剂量中包含的 VEGF 拮抗剂的量随时间增加(例如每种随后的剂量包含多于上一次的 VEGF 拮抗剂的量)、随时间减少(例如每种随后的剂量包含少于上一次的 VEGF 拮抗剂的量)、最初增加然后减少、最初减少然后增加或在施用方案过程中保持自始至终相同。

[0040] 在每种剂量中对患者施用的 VEGF 拮抗剂的量的大部分情况中是治疗有效量。本文所用的术语“治疗有效量”是指在血管生成眼病的一种或多种症状或标志中导致可检测到的改善的 VEGF 拮抗剂剂量或抑制、预防、减轻或延迟血管生成眼病发展的 VEGF 拮抗剂剂量。就抗-VEGF 抗体或基于 VEGF 受体的嵌合分子例如 VEGFR1R2-Fc Δ C1(a) 而言,治疗有效量可以约为 0.05mg-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。

[0041] 各剂量中包含的 VEGF 拮抗剂的量可以表示为毫克抗体/千克患者体重(即 mg/kg)。例如,可以对患者施用约 0.0001-约 10mg/kg 患者体重的 VEGF 拮抗剂。

[0042] 治疗群体和效力

[0043] 本发明的方法用于治疗已经诊断为血管生成眼病或处于患有其风险中的患者中的血管生成眼病。一般而言,本发明的方法在治疗方案开始的 104 周内显示效力(在“第 0 周”使用初始剂量),例如在第 16 周结束时、在第 24 周结束时、在第 32 周结束时、在第 40 周结束时、在第 48 周结束时、在第 56 周结束时等。在治疗血管生成眼病例如 AMD、CRVO 和 DME 的方法的范围内,“效力”是指距离治疗开始,患者显示在早期治疗糖尿病性视网膜病研究(ETDRS)视力表上 15 或 15 以下个字母缺失。在一些实施方案中,“效力”是指距离治疗开始时 ETDRS 表上增加一个或多个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 11 个以上)字母。

实施例

[0044] 举出下列实施例是为了给本领域技术人员提供如何构成和施用本发明的方法和组合物的完整公开内容和描述,而不予以限制发明人有关其发明的范围。已经进行了尝试以确保在所有数值方面的精确性(例如量、温度等),但应考虑到一些实验误差和偏差。除非另有指示,否则份数为重量份,分子量为平均分子量,温度以摄氏度计,压力是大气压或接近大气压。

[0045] 用于如下举出的全部实施例的典型 VEGF 拮抗剂是具有两个功能性 VEGF 结合单元的二聚化分子。每个功能性结合单元由来自 VEGFR1 的 Ig 结构域 2 与来自 VEGFR2 的 Ig 结构域 3 融合组成,由此与人 IgG1Fc 结构域的铰链区融合(VEGFR1R2-Fc Δ C1(a));其由 SEQ

ID NO :1) 编码。这种 VEGF 拮抗剂在如下实施例称作“ VEGFT” 。就如下实施例的目的而言, “ 每个月” 给药等同于每隔 4 周给药 1 次。

[0046] 实施例 1 :在具有新生血管 AMD 的受试者中玻璃体内施用的基于 VEGF 受体的嵌合分子 (VEGFT) 的 I 期临床试验

[0047] 在这种 I 期研究中,21 位具有新生血管 AMD 的受试者接受单一玻璃体内 (IVT) 剂量的 VEGFT。5 组的各 3 位受试者各自接受 0.05、0.15、0.5、2 或 4mg VEGFT,6 组的各 6 位受试者接受 1mg。未报道与研究药物相关的严重不良反应且无可鉴定的眼内炎症。前期结果显示,在注射 VEGFT 后,观察到中心凹厚度和黄斑体积快速减小,维持至 6 周。在第 43 天时的全部剂量组中,光学相干层析成像 (OCT) 上的平均过度的视网膜厚度 [过度的视网膜厚度 = (视网膜厚度 -179 μ)] 从 119 μ 降至 27 μ ,正如通过快速黄斑扫描所评价的 ;且正如使用单一后极扫描所评价的,从 194 μ 降至 60 μ 。最佳矫正视力 (BCVA) 中的平均增加为 4.75 个字母且 BCVA 是稳定的或在 95% 的受试者中改善。在 2 个最高剂量组 (2 和 4mg) 中,BCVA 的平均增加为 13.5 个字母,其中 6 位受试者中有 3 位显示 ≥ 3 线的改善。

[0048] 实施例 2 :在具有新生血管 AMD 的受试者中玻璃体内施用的重复剂量的基于 VEGF 受体的嵌合分子 (VEGFT) 的 II 期临床试验

[0049] 本研究是在 4- 周和 / 或 12- 周给药间隔时测试的 3 种剂量 (0.5、2 和 4mg) 的 VEGFT 双盲随机化研究。在本研究存在 5 个治疗分支,如下 :1) 每隔 4 周 0.5mg ;2) 每隔 12 周 0.5mg ;3) 每隔 4 周 2mg ;4) 每隔 12 周 2mg ;和 5) 每隔 12 周 4mg。在固定间隔给药于受试者,持续前 12 周,此后,每隔 4 周对他们评价一次,持续 9 个月,在此过程中,基于预先的特定标准施用另外的剂量。然后在最后剂量的 VEGFT 后对全部受试者随访 1 年。来自预先计划的中期分析的前期数据显示在 12 周后于基线相比,VEGFT 在视网膜厚度方面满足其具有统计学意义减少的初步终点 (合并全部组,减少 135 μ , $p < 0.0001$)。来自视敏度基线的平均改变即研究的关键二次终点也显示具有统计学意义的改善 (合并全部组,增加 5.9 个字母, $p < 0.0001$)。此外,在仅接受单剂量的剂量组中的患者显示在 12 周时过度的视网膜厚度平均减小 ($p < 0.0001$) 且视敏度增加 ($p = 0.012$)。不存在与药物相关的严重不良反应事件,且用 VEGF 拮抗剂治疗一般得到充分耐受。最常见的不良反应是一般地与玻璃体内注射相关的那些。

[0050] 实施例 3 :在具有新生血管 AMD 的受试者中全身施用的基于 VEGF 受体的嵌合分子 (VEGFT) 的 I 期临床试验

[0051] 本研究是通过在具有新生血管 AMD 的受试者通过 IV 输注 VEGFT 的安慰剂 - 对照的、连续 - 组、剂量 - 递增安全性、耐受性和生物效应研究。指定满足与 AMD 相关的中心凹下脉络膜新血管生成 (CNV) 的合格标准的 8 位受试者的组在 8- 周期限内接受 4 次 0.3、1 或 3mg/kg 剂量水平的 VEGFT 或安慰剂 IV 注射。

[0052] 归因于 VEGFT 的大部分不良反应事件在严重性方面是轻度到中度的,但用 3mg/kg 治疗的 5 位受试者中有 2 位发生剂量限制性毒性 (DLT) (1 位具有 4 级高血压,1 位具有 2 级蛋白尿) ;因此,3mg/kg 剂量组中的全部受试者不进入本研究。过度视网膜厚度的平均百分比改变为 :就安慰剂而言为 -12%、-10%、-66%和 -60% ;在第 15 天时 0.3、1 和 3mg/kg 剂量组 (ANOVA $p < 0.02$) ;就安慰剂而言,-5.6%、+47.1%和 -63.3%,在第 71 天时为 0.3 和 1mg/kg 剂量组 (ANOVA $p < 0.02$)。在用 VEGFT 治疗的受试者中 BCVA 存在具体数值的改

善。正如在这种小型研究中可以预计的,结果不具有统计学显著性。

[0053] 实施例 4:在具有新生血管的与年龄相关的黄斑变性的受试者中玻璃体内施用的重复剂量的 VEGFT 的效力、安全性和耐受性的 III 期临床试验

[0054] A. 目标、推定和终点

[0055] 进行两种平行的 III 期临床试验以研究 VEGFT 在治疗具有新生血管形式的与年龄相关的黄斑变性中的用途(研究 1 和研究 2)。这些研究的主要目的在于以非劣效性方式评价 IVT 施用的 VEGFT 与雷珠单抗(**Lucentis®**, Genentech, Inc.) 相比在具有所有亚型的新生血管 AMD 的受试者中预防中度视力丧失的效力。

[0056] 次要目的在于:(a) 在具有所有亚型的新生血管 AMD 的受试者中评价重复 IVT 施用 VEGFT 至多 2 年期限的安全性和耐受性;和(b) 在具有所有亚型的新生血管 AMD 的受试者中评价重复 IVT 施用 VEGFT 对与视力相关的生活质量(QOL) 的效果。

[0057] 这些研究的初步推定在于用 VEGFT 治疗的具有稳定或改善的 BCVA(< 15 个字母缺失) 的受试者比例与用雷珠单抗治疗的具有稳定或改善的 BCVA 的比例类似,由此证实非劣效性。

[0058] 这些研究的主要终点在于在 52 周时,与基线相比,预防 ETDRS 表上大于或等于 15 个字母的视力丧失。次要终点如下:(a) ETDRS 表上字母评分基线至第 52 周的改变;(b) ETDRS 表上基线至第 52 周 15 个字母或以上的增加;(c) 基线至第 52 周总体 NEI VFQ-25 评分的改变;和(d) 基线至第 52 周 CNV 区域中的改变。

[0059] B. 研究设计

[0060] 对每次研究而言,将受试者随机按照 1 : 1 : 1 : 1 的比例指定 4 种给药方案中的 1 种:(1) 每隔 4 周施用 2mg VEGFT(2Q4);(2) 每隔 4 周施用 0.5mg VEGFT(0.5Q4);(3) 每隔 4 周施用 2mg VEGFT- 第 8 周、然后每隔 8 周施用(其中在不施用研究药物时,在中期的 4- 周随访时假拟注射(2Q8));和(4) 每隔 4 周施用 0.5mg 雷珠单抗(RQ4)。指定为(2Q8) 的受试者在前 52 周研究过程中接受每隔 4 周 2mg 注射- 第 8 周,然后在中期 4- 周随访时假拟注射(当不施用研究药物时)(在第 52 周时不给予假拟注射)。

[0061] 对每位受试者的研究期限安排为 96 周 + 录入期。就前 52 周(第 1 年)而言,受试者每隔 4 周接受研究眼内的 IVT 或假拟注射(在第 52 周时不给予假拟注射)。在研究的第二年过程中,每隔 4 周评价受试者并且在具体施药标准确定的间隔时接受研究药物的 IVT 注射,但至少每隔 12 周进行。(在第二年研究过程中,不给予假拟注射)。在该期限过程中,可以给予每隔 4 周的注射频率,但不少于每隔 12 周的频率,根据如下标准:(i) 与正如光学相干层析成像(OCT) 测定的最低在先值相比中心视网膜厚度增加 $\geq 100 \mu m$;或(ii) 从至少 5 个 ETDRS 字母的最佳在先字母评分缺失与如 OCT 所示的返回流体;或(iii) 如 OCT 所示的新的或持久性流体;或(iv) 使用荧光素血管造影术(FA) 的新发类型的新血管形成或新的或持久性渗漏;或(v) 新的黄斑出血;或(vi) 自在先注射以来已经过去了 12 周。根据本发明的方案,受试者必须接受至少每隔 12 周一一次的注射。

[0062] 使用 4 米 ETDRS 方案评价受试者在 4 周间隔时的安全性和最佳矫正视力(BCVA)。使用 NEI VFQ-25 问卷评价生活质量(QOL)。定期进行 OCT 和 FA 检查。

[0063] 录入约 1200 位受试者,其中每个治疗分支的目标录入量为 300 位受试者。

[0064] 为了在本研究中合格,要求受试者具有 AMD 继发性中心凹下脉络膜新血管生成

(CNV)。将“中心凹下” CNV 定义为存在通过 FA 记录的中心凹下新血管生成或存在血管造影定位的近中心凹、而且损害了凹的损害。基于随机化前血管造影标准证实受试者合格。

[0065] 仅将一只眼指定为研究眼。对两只眼都满足合格标准的受试者而言,将具有更为恶化的 VA 的眼选作研究眼。如果两只眼都具有等同的 VA,则选择具有最澄清晶状体和眼介质和最少量中心凹下疤痕或地理性萎缩的眼。如果没有用于选择研究眼的目的基础,例如眼优势这样的因素,则在进行选择中考虑其他眼病理学和受试者的偏好。

[0066] 两次研究的录入标准如下:(i) 签名的知情同意书;(ii) 至少 50 岁年龄;(iii) 继发于 AMD 的活动性原发性中心凹下 CNV 损害,包括影响研究眼中 FA 证实的凹的近中心凹损害;(iv) CNV 至少 50% 的总体损害大小;(v) 早期治疗糖尿病性视网膜病研究 (ETDRS) 最佳矫正视力:研究眼中 20/40-20/320 (73-25 的字母评分);(vi) 愿意、承诺和能够返回全部临床随访和完成与所有研究相关的程序;和 (vii) 能够阅读、理解和愿意在知情同意表格上签字(或如果因视力受损而不能阅读,则由给予知情许可的人或家族成员逐字阅读)。

[0067] 两个研究的排除标准如下:1. 用于新生血管 AMD 的任意在先的眼(在研究眼中)或全身治疗或手术,除外膳食补充剂或维生素。2. 在研究眼中另一种治疗新生血管 AMD 的研究活性剂的任意在先或伴随疗法,除外膳食补充剂或维生素。3. 用抗-VEGF 剂在先治疗如下:(a) 不允许用抗-VEGF 疗法在研究眼中先治疗;(b) 在本研究首次剂量前,允许用抗-VEGF 疗法在另一侧眼中用研究活性剂在先治疗(未经 FDA 批准,例如贝伐珠单抗)至多 3 个月,且在本研究中不允许这种治疗。允许用经批准的抗-VEGF 疗法在另一侧眼中在先治疗;(c) 在首次剂量前,仅允许在先全身抗-VEGF 疗法、研究或 FDA/Health Canada 批准的疗法至多 3 个月,在本研究过程中不允许。4. 总体损害大小 > 12 个盘形区域 (30.5mm², 包括血液、疤痕和新生血管形成),正如在研究眼中通过 FA 评价的。5. 视网膜下出血为 50% 或以上的总损害区域或如果血液在凹下且在研究眼中为 1 或以上的盘形区域(如果血液在凹下,则凹必须被可见的 CNV 以 270 度包围)。6. 疤痕或纤维化构成 > 50% 的研究眼中的总损害。7. 涉及凹中心的疤痕、纤维化或萎缩。8. 涉及研究眼中黄斑的视网膜色素上皮撕裂或裂痕存在。9. 研究眼中随访 1 前 4 周内任何玻璃体出血史。10. 存在其他原因的 CNV,包括研究眼中病理性近视(球面镜片等值 -8 屈光度或以上的负值或轴长 25mm 或以上)、眼组织胞浆菌病综合征、血管样条纹症、脉络膜破裂或多病灶脉络膜炎。11. 任一眼中非 AMD 的糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿或影响视网膜的任意其他血管疾病史或临床证据。12. 研究眼中在先玻璃体切除术。13. 研究眼中视网膜脱离或治疗或视网膜脱落手术史。14. 研究眼中任意 2 级和以上的黄斑裂洞史。15. 研究眼上 3 个月内的第 1 天的任何眼内或眼周手术,除外眼睑手术,在 1 个月内的第 1 天可能不发生,条件是干扰注射。16. 研究眼内的在先小梁切除术或其他过滤外科手术。17. 在研究眼中的不受控制的青光眼(定义为尽管用抗青光眼药物治疗,但是眼内压仍然大于或等于 25mm Hg)。18. 活动性眼内炎症信息。19. 任一眼中活动性眼或眼周感染。20. 任一眼中筛选前最后 2 周内的任意眼或眼周感染。21. 任一眼中的任何眼色素层炎史。22. 任一眼中的活动性巩膜炎或表层巩膜炎。23. 任一眼中巩膜软化存在或病史。24. 研究眼中无晶状体或假晶状体且不存在晶状体后囊(除非作为钕铝石榴石 [YAG] 晶状体后囊切开术结果出现)。25. 研究眼区域中在先进行治疗性辐射。26. 研究眼中角膜移植或角膜营养不良史。27. 研究眼中显著的间质混浊,包括白内障,可能干扰视敏度、安全性评价或眼底照相术。28. 研究人员的选择中研究

眼中任意伴随的眼内病症（例如白内障）可能需要在 96 周研究期限过程中医疗或手术干预。29. 研究人员的选择中研究眼中任意伴随的眼内病症可能使受试者增加根据眼内注射标准方法预测的风险，否则就是可能干扰注射过程或效力或安全性评价。30. 其他疾病史、代谢功能障碍、产生合理的疾病或病症怀疑的禁忌使用研究药物或可能影响研究结果解释或使得受试者处于高风险中的治疗并发症的体格检查所见或临床实验室所见。31. 第 1 天前 12 周内作为受试者参与任何临床研究。32. 第 1 天前经过的 3 个月中用研究活性剂的任意全身或眼治疗。33. 在第 1 天前 6 个月内全身或眼内应用长效类固醇。34. 对聚维酮碘的任何过敏史。35. 对血管造影术中注射用荧光素钠的已知严重过敏反应。36. 存在任何 FDA 批准的雷珠单抗商标(**Lucentis®**)中所示的禁忌症。37. 妊娠、人乳喂养或可能分娩、在本研究自始至终不愿意实施足够的避孕的女性。足够的避孕措施包括口服避孕药（筛选前稳定使用 2 或以上个周期）；IUD；**Depo-Provera®**；**Norplant®**系统植入物；双侧管的结扎；输精管切除术；避孕套或隔膜 + 避孕海绵、泡沫体或胶冻。

[0068] 不允许受试者接受非指定的用如方案中具体化的 VEGFT 或雷珠单抗研究治疗的任意标准或研究活性剂治疗其研究眼中的 AMD，直到他们完成完全 / 早期终止随访评价为止。这包括局部施用药物（例如 IVT、局部、近巩膜或眼周围途径）以及目的在于治疗研究和 / 或对侧眼的全身施用的那些。

[0069] 将研究方法概述如下：

[0070] 最佳矫正视力：在 4 米处使用 ETDRS 方案（早期治疗糖尿病性视网膜病研究组）评价研究眼和对侧眼的视觉功能。视敏度检查者合乎标准以确保一致性的 BCVA 测量。需要 VA 检查者对指定治疗保持双盲。

[0071] 光学相干层析成像：使用 OCT 对研究眼评价视网膜和损害特征。在筛选随访（随访 1）时，俘获影像并且对双眼传输。使用具有 3 或以上版本的软件的 Zeiss Stratus OCT™ 俘获全部 OCT 影像。将 OCT 影像输送至独立的读取中心，其中由双盲读取者在随访时读取影像，其中需要 OCT。所有 OCT 进行电子化存档于各试验点作为源文件的一部分。读取 OCT 影像的分组。需要由读取中心确认 OCT 技术人员合格以确保影像中的一致性和质量。进行足够的尝试以确保 OCT 技术人员在所述试验点对指定治疗保持双盲。

[0072] 眼底照相术和荧光素血管造影术 (FA)：通过眼底镜检查、眼底照相术和 FA 评价研究眼的视网膜脉管系统的解剖学状态。在筛选随访（随访 1）时，俘获眼底镜检查、眼底照相术和 FA 结果并且对双眼传输。将眼底照相和血管造影影像传送至独立的读取中心，其中由双盲读取者读取影像。读取中心证实基于随机化前血管造影标准的受试者合格。将全部 FA 和眼底照片作为源文件的组成部分在试验点存档。需要由读取中心确认摄影师合格以确保影像获取中的一致性和质量。进行足够的尝试以确保全部摄影师在所述地址对指定治疗保持双盲。

[0073] 与视力相关的生活质量：使用国立眼科研究所 25- 项视觉功能问卷 (NEI VFQ-25) 在给予交谈者的表格中评价与视力相关的 QOL。由合乎标准的人员在简单的呼叫中心给予 NEI VFQ-25。在筛选随访时，各试验点协助受试者且启动第一次呼叫到呼叫中心以采集全部受试者的联系信息并且用电话完成第一张 NEI VFQ-25，然后进行随机化和 IVT 注射。就全部随后的随访而言，呼叫中心用电话呼叫受试者，然后进行 IVT 注射，以完成问卷。

[0074] 眼内压：使用压平眼压测量法或 Tonopen 测定研究的眼的眼内压 (IOP)。相同 IOP

测量方法在本研究自始至终用于每位受试者。

[0075] C. 结果概述 (52 周数据)

[0076] 在本研究中对于全部 3 个 VEGFT 组 (2Q4、0.5Q4 和 2Q8) 都满足主要终点 (如上述所定义的预防中度或重度视力丧失)。将来自两项研究的结果概述在表 1 中。

[0077] 表 1

[0078]

	雷珠单抗 每个月 0.5 mg (RQ4)	VEGFT 每个月 0.5 mg (0.5Q4)	VEGFT 每个月 2 mg (2Q4)	VEGFT 每隔 8 周 2 mg ^[a] (2Q8)
在第 52 周时与基线相比视力维持* (缺失<15 个字母的患者%)				
研究 1	94.4%	95.9%**	95.1%**	95.1%**
研究 2	94.4%	96.3%**	95.6%**	95.6%**
在第 52 周时与基线相比视力的平均改善*(字母)(与 RQ4 相比的 p-值)***				
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)

[0079] ^[a]3 次初始的每个月剂量后。

[0080] * 将视敏度测定为早期治疗糖尿病性视网膜病研究 (ETDRS) 视力表上正确读取的字母总数。

[0081] ** 基于 10% 的非劣效性边界、使用置信区间方法的统计学非劣效性 (研究 1 和研究 2 分别为 95.1% 和 95%)。

[0082] *** 优越性测试。

[0083] NS = 无显著性。

[0084] 在研究 1 中, 接受 VEGFT 每个月 2mg (2Q4) 的患者在第 52 周时与基线相比获得了具有大于雷珠单抗每个月 0.5mg (RQ4) 的统计学显著性的平均改善 (次要终点); 接受 VEGFT 每个月 2mg 的患者平均得到了 10.9 个字母的增加, 与之相比, 使用每个月给药雷珠单抗 0.5mg 得到了平均 8.1 个字母的增加 ($p < 0.01$)。在研究 1 的所有其他 VEGFT 剂量组和研究 2 中的所有剂量组在这种次要终点方面与雷珠单抗相比没有统计学差异。

[0085] 对 VEGFT 和雷珠单抗一般观察到有利的安全性。眼治疗突然出现的不良反应事件发生率在两项研究中的所有 4 个治疗组中保持平衡, 其中最常见的眼不良反应事件与注射方法、隐晦的疾病和 / 或衰老过程相关。最常见的眼不良反应事件是结膜出血、黄斑变性、眼痛、视网膜出血和玻璃体飘浮物。最常见的严重性非眼的不良反应事件是在接受玻璃体内治疗湿 AMD 的这种中老年群体中报道的那些典型情况; 最频繁报道的不良反应事件是跌倒、肺炎、心肌梗死、心房颤动、乳腺癌和急性冠脉综合征。在研究分支中无显著性差异。

[0086] 实施例 5: 在具有糖尿病性黄斑水肿 (DME) 的受试者中 VEGFT 的 II 期临床试验

[0087] 在本研究中, 随机选择 221 位具有临床显著性 DME 与牵连中心黄斑的患者, 在 5 个组中用平衡分布的方式治疗 219 位患者。对照组在基线接受黄斑激光疗法, 进行反复激光

治疗的患者是合格的,但不多于 16 周间隔频率。其余的 4 个组通过如下玻璃体内注射接受 VEGFT:2 个组接受 0.5 或 2mg VEGFT,在 12- 个月给药期限自始至终每隔 4 周一次(分别为 0.5Q4 和 2Q4)。2 个组接受 3 次初始剂量的 2mg VEGFT,每隔 4 周一次(即在基线和第 4 和 8 周),然后至第 52 周每隔 8 周施用一次(2Q8) 或根据需要使用极为严格的重复给药标准给药(PRN)。视敏度与基线对比的平均增加如表 2 中所示。

[0088] 表 2

[0089]

	n	在第 24 周时与基线相比 视敏度的平均改变(字母)	在第 52 周时与基线相比 视敏度的平均改变(字母)
激光	44	2.5	-1.3
VEGFT 每个月 0.5 mg(0.5Q4)	44	8.6**	11.0**
VEGFT 每个月 2 mg(2Q4)	44	11.4**	13.1**
VEGFT 每隔 8 周 2mg ^[a] (2Q8)	42	8.5**	9.7**
VEGFT 根据需 要 2mg ^[a] (PRN)	45	10.3**	12.0**

[0090] ^[a]3 次初始每个月剂量后

[0091] ** 与激光相比 $p < 0.01$

[0092] 在本研究中,在全部 VEGFT 研究组中,在第 24 周时施用 VEGFT 得到的视敏度的平均改变(字母)得以维持或在数值上改善至在第 52 周时研究完成,包括隔月给药的 2mg。

[0093] 正如上述实施例显示的,在单一初始剂量和 4 周间隔施用的 2 次第二期剂量后,对患有血管生成眼病(例如 AMD 和 DME)的患者以每隔 8 周一的频率施用 VEGFT 导致中度或重度视力丧失得到明显预防或视敏度改善。

[0094] 实施例 6:在具有 CRVO 继发性黄斑水肿的初次治疗实验患者中的随机化、多中心、双盲试验

[0095] 在这种随机化、双盲 3 期研究中,患者每个月接受 6 次 2mg 玻璃体内 VEGFT 注射(114 位患者)或假拟注射(73 位患者)。从第 24 周到第 52 周,全部患者根据需要、按照再治疗标准接受 2mg VEGFT(PRN)。因此,“假拟治疗的患者”是指从第 0 周到第 20 周每隔 4 周接受一次假拟注射、然后根据需要从第 24 周到第 52 周接受玻璃体内 VEGFT 的患者。“VEGFT- 治疗的患者”是指从第 0 周到第 20 周每隔 4 周接受一次 VEGFT 玻璃体内注射、然后根据需要从第 24 周到第 52 周接受玻璃体内 VEGFT 的患者。主要终点是在第 24 周时与基线相比得到 ≥ 15 个 ETDRS 字母增加的患者比例。还评价了第 24 周和第 52 周时二次视力、解剖学和生活质量 NEI VFQ-25 结果。

[0096] 在第 24 周时,与 12.3% 的假拟治疗的患者相比 56.1% 的 VEGFT- 治疗的患者与基线相比得到了 ≥ 15 个 ETDRS 字母增加($P < 0.0001$)。类似地,在第 52 周时,与 30.1% 的假拟治疗的患者相比,55.3% 的 VEGFT- 治疗的患者得到了 ≥ 15 个 ETDRS 字母增加(P

< 0.01)。在第 52 周时,与 3.8 个字母的假拟治疗的患者相比, VEGFT- 治疗的患者得到了 16.2 个字母增加的平均值 ($P < 0.001$)。注射平均次数为 VEGFT- 治疗的患者 2.7 次,与之相比,假拟治疗的患者 3.9 次。中心视网膜厚度平均改变为 VEGFT- 治疗的患者 $-413.0 \mu\text{m}$,与之相比,假拟治疗的患者 $-381.8 \mu\text{m}$ 。在第 24 周时具有眼新生血管生成的患者比例分别为 VEGFT- 治疗的患者 0%,假拟治疗的获自 6.8%;在接受 VEGFT PRN 后第 52 周时,VEGFT- 治疗的患者和假拟治疗的患者比例为 0%和 6.8%。在第 24 周时,VFQ-25 总体评分中从基线的平均改变为 VEGFT- 治疗组为 7.2,与之相比,假拟治疗组为 0.7;在第 52 周时,VEGFT- 治疗组和假拟治疗组的评分为 7.5 与 5.1。

[0097] 本实施例证实每个月施用 2mg 玻璃体内 VEGFT 注射在第 24 周时导致视敏度具有统计学显著性改善,与假拟 PRN 治疗相比,这一结果维持至第 52 周。VEGFT 一般是充分耐受的且具有一般有利的安全性。

[0098] 序列

[0099] SEQ ID NO :1(具有 1377 个核苷酸的 DNA 序列):

[0100] ATGGTCAGCTACTGGGACACCGGGTCTGCTGTGCGCGCTGCTCAGCTGTCTGCTTCTCACAGGATCT
AGTTCCGGAAGTGATACCGGTAGACCTTTCGTAGAGATGTACAGTGAAATCCCCGAAATTATACACATGACTGAAGG
AAGGGAGCTCGTCATTCCCTGCCGGTTACGTCACCTAACATCACTGTTACTTTAAAAAAGTTTCCACTTGACACTT
TGATCCCTGATGGAAAACGCATAATCTGGGACAGTAGAAAGGGCTTCATCATATCAAATGCAACGTACAAAGAAATA
GGGCTTCTGACCTGTGAAGCAACAGTCAATGGGCATTTGTATAAGACAACTATCTCACACATCGACAAACCAATAC
AATCATAGATGTGGTTCTGAGTCCGTCTCATGGAATTGAACTATCTGTTGGAGAAAAGCTTGTCTTAAATTGTACAG
CAAGAACTGAACTAAATGTGGGGATTGACTTCAACTGGGAATACCCTTCTCGAAGCATCAGCATAAGAACTTGTA
AACCGAGACCTAAAAACCCAGTCTGGGAGTGAGATGAAGAAATTTTTGAGCACCTTAACTATAGATGGTGTAAACCCG
GAGTGACCAAGGATTGTACACCTGTGCAGCATCCAGTGGGCTGATGACCAAGAAGAACAGCACATTTGTCAGGGTCC
ATGAAAAGGACAAAACCTCACACATGCCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGA
AGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC
AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC
ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT
CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

[0101] SEQ ID NO :2(具有 458 个氨基酸的多肽序列):

[0102] MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSDTGRPFVEMYSEIPEI IHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLK
KFPLDTLIPDGKRI IWDSRKGFII SNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGE
KLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRLDKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMT
KKNSTFVRVHEKDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

[0103] 本发明不限于本文所述的具体实施方案的范围。实际上,除本文所述的那些外,根据上述描述和附图对本发明的各种变型对本领域技术人员而言显而易见。指定这种变型属于待批权利要求的范围内。

[0001]

序 列 表

<110>瑞泽恩制药公司 (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.)

<120> VEGF 拮抗剂在治疗血管生成眼病中的用途

<130> 725A-WO

<140> 待指定

<141> 同时提交

<150> 61/432, 245

<151> 2011-01-13

<150> 61/434, 836

<151> 2011-01-21

<150> 61/561, 957

<151> 2011-11-21

<160> 2

<170> FastSEQ, 用于 Windows 4.0 版

<210> I

<211> I377

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1

```
atggtcagct actgggacac cggggtcctg ctgtgcgcgc tgetcagctg tctgcttctc 60
acaggatcta gticcgggaag tgataccggg agacctttcg tagagatgta cagtgaatac 120
cccgaaatta tacacatgac tgaaggaagg gagctcgtca ttccctgccg gggtacgtca 180
ccaaacatca ctgttacttt aaaaaagttt ccacttgaca ctttgatccc tgatggaaaa 240
cgcataatct gggacagtag aaagggttc atcatatcaa atgcaacgta caaagaaata 300
gggtttctga cctgtgaagc aacagtcaat gggcatttgt ataagacaaa ctatctcaca 360
catcgacaaa ccaatacaat catagatgtg gttctgagtc cgtctcatgg aattgaacta 420
tctgttggag aaaagcttgt cttaaattgt acagcaagaa ctgaactaaa tgtggggatt 480
gaattcaact gggaataccc ttcttcgaag catcagcata agaaacttgt aaaccgagac 540
ctaaaacccc agtctgggag tgagatgaag aaatttttga gcacctaac tatagatggt 600
gtaacccgga gtgaccaagg attgiacacc tgtgcagcat ccagtgggct gatgaccaag 660
aagaacagca cttttgtcag ggtccatgaa aaggacaaaa ctacacatg cccaccgtgc 720
ccagcacttg aactctggg gggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 780
accctcatga tctccggac ccctgaggte acatgcgtgg tggaggact gagccacgaa 840
gacctgagg tcaaglteaa ctggtaagtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 900
aagccgaggg agggagcagta caacagcacg taecgtgtgg tcagcgtect caccgtctcg 960
caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcagg tctccaacaa agccctccca 1020
gcccccatg aganaacct ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1080
```

[0002]

```

accctgcccc catcccgga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1140
aaaggcttct atccacagca catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac 1200
aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tcgacggct cctcttctct ctacagcaag 1260
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1320
gaggctctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaatga 1377

```

<210> 2

<211> 458

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 2

```

Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser
 1          5          10          15
Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Ser Asp Thr Gly Arg Pro
          20          25          30
Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu
          35          40          45
Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr
          50          55          60
Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys
65          70          75          80
Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr
          85          90          95
Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His
          100          105          110
Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr Ile Ile
          115          120          125
Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu
          130          135          140
Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile
          145          150          155          160
Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu
          165          170          175
Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe
          180          185          190
Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu
          195          200          205
Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr
          210          215          220
Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
          225          230          235          240
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
          245          250          255
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
          260          265          270
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
          275          280          285

```

[0003]

Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
290						295						300			
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
305					310					315					320
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
			325						330					335	
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
			340						345					350	
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
		355						360				365			
Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
	370						375					380			
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
385					390					395					400
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
				405					410					415	
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
			420					425					430		
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
		435					440					445			
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
	450					455									

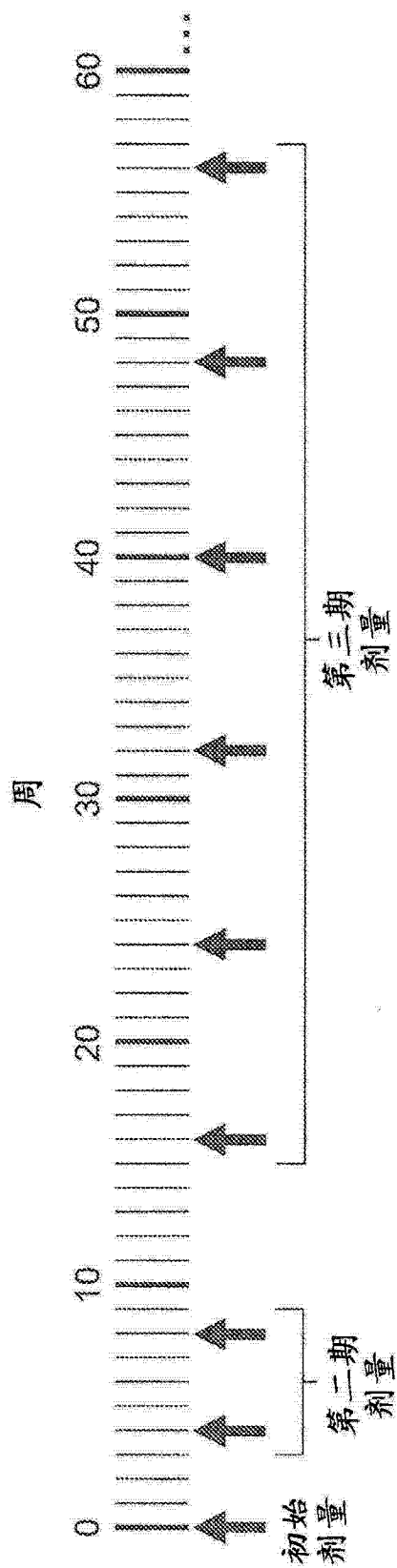


图 1