República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020010659-3 A2

(22) Data do Depósito: 29/11/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 10/11/2020

(54) Título: USO DE UM ANTAGONISTA DO VEGF PARA TRATAR DISFUNÇÕES OFTALMOLÓGICAS ANGIOGÊNICAS

(51) Int. Cl.: A61K 38/17; A61P 27/02.

(30) Prioridade Unionista: 17/03/2018 US 62/644,425; 22/10/2018 US 62/748,782; 30/11/2017 US 62/593,033.

(71) Depositante(es): REGENERON PHARMACEUTICALS, INC..

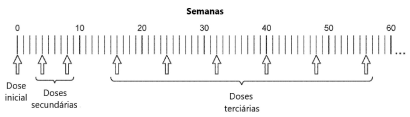
(72) Inventor(es): ROBERT L. VITTI; ALYSON J. BERLINER; KAREN CHU.

(86) Pedido PCT: PCT US2018063025 de 29/11/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/108770 de 06/06/2019

(85) Data da Fase Nacional: 27/05/2020

(57) Resumo: A presente invenção fornece métodos para o tratamento ou prevenção da retinopatia diabética, por exemplo, retinopatia diabética não proliferativa, pela administração sequencial de múltiplas doses de um antagonista do VEGF a um paciente. Os métodos da presente invenção incluem a administração de 2 mg de aflibercept por injeção intravitreal a cada 8 semanas após três ou cinco doses mensais iniciais (2 a cada 8 semanas) ou 2 mg a cada 16 semanas após três doses mensais iniciais e um intervalo de 8 semanas (2 a cada 16 semanas). Além disso, a presente invenção fornece métodos para a reversão ou interrupção da progressão da RDNP para RDP (por exemplo, de modo que a DRSS seja reduzida em 2 ou 3 níveis) ou prevenção da ocorrência ou recorrência de uma complicação ameaçadora da visão pela administração de aflibercept de acordo com os regimes de dosagem aqui indicados.



USO DE UM ANTAGONISTA DO VEGF PARA TRATAR DISFUNÇÕES OFTALMOLÓGICAS ANGIOGÊNICAS

[0001] Este pedido reivindica o benefício do pedido de patente provisório norte americano nos. 62/593.033, depositado em 30 de novembro de 2017; 62/644.425, depositado em 17 de março de 2018; e 62/748.782, depositado em 22 de outubro de 2018; cada um dos quais é aqui incorporado por referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] A presente invenção se refere ao campo dos tratamentos terapêuticos das disfunções oftálmicas. Mais especificamente, a invenção se refere à administração de antagonistas do VEGF para tratar disfunções oftálmicas causadas por ou associadas com a angiogênese.

ANTECEDENTES

[0003] Diversas disfunções oftálmicas estão associadas à angiogênese patológica. Por exemplo, o desenvolvimento de degeneração macular relacionada à idade (DMRI) está associado a um processo denominado neovascularização de coroide (CNV). O vazamento a partir da CNV causa edema macular e coleta de fluido abaixo da mácula resultando em perda da visão. O edema macular diabético (EMD) é outra disfunção oftálmica com um componente angiogênico. O EMD é a causa mais prevalente de perda de visão moderada em pacientes com diabetes e é uma complicação comum da retinopatia diabética, uma doença que afeta os vasos sanguíneos da retina. O EMD clinicamente significativo ocorre quando o fluido vaza para o centro da mácula, a parte sensível à luz da retina responsável pela visão nítida e direta. O fluido na mácula pode causar perda

severa da visão ou cegueira. Ainda, outra disfunção oftálmica associada com a angiogênese anormal é oclusão da veia central da retina (OVCR). A OVCR é causada pela obstrução da veia central da retina que leva a um refluxo de sangue e fluido na retina. A retina também pode se tornar isquêmica, resultando no crescimento de novos vasos sanguíneos inadequados, os quais podem causar perda de visão adicional e complicações mais graves. A liberação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) contribui para a permeabilidade vascular aumentada no olho e crescimento inadequado de novos vasos. Logo, a inibição das propriedades de promoção angiogênica do VEGF parece ser uma estratégia eficaz para o tratamento de disfunções oftálmicas angiogênicas.

[0004] Os tratamentos das disfunções oftálmicas angiogênicas aprovados pelo FDA, tais como DMRI e OVCR, incluem a administração de um anticorpo anti-VEGF denominado ranibizumab (Lucentis®, Genentech, Inc.) mensalmente por injeção intravitreal.

[0005] Métodos para o tratamento de disfunções oftálmicas usando os antagonistas do VEGF são mencionados em, *por exemplo*, US 7,303,746; US 7,306,799; US 7,300,563; US 7,303,748; e US 2007/0190058. No entanto, continua havendo a necessidade na arte de novos regimes de administração de disfunções oftálmicas angiogênicas, especialmente aqueles os quais permitem uma dosagem menos frequente, mantendo um alto nível de eficácia.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0006] A presente invenção fornece métodos para o tratamento de disfunções oftálmicas angiogênicas (*por*

exemplo, retinopatia diabética, *por exemplo*, retinopatia diabética não proliferativa). Os métodos da invenção compreende a administração sequencial de múltiplas doses de um antagonista do VEGF a um paciente ao longo do tempo. Em particular, os métodos da invenção compreendem a administração sequencial ao paciente de uma única dose inicial de um antagonista do VEGF, seguidas por uma ou mais doses secundárias do antagonista do VEGF, seguidas por uma ou mais doses terciárias dos antagonistas do VEGF. Os presentes inventores descobriram, de forma surpreendente, que efeitos terapêuticos benéficos podem ser alcançados em pacientes que sofrem de disfunções oftálmicas angiogênicas pela administração de um antagonista do VEGF a um paciente em uma frequência de uma vez a cada 8 ou mais semanas, especialmente quando as referidas doses são precedidas por cerca de três doses administradas ao paciente em uma frequência de cerca de 2 a 4 semanas. Logo, de acordo com os métodos da presente invenção, cada dose secundária de antagonista do VEGF é administrada de 2 a 4 semanas após a dose imediatamente precedente, e cada dose terciária é administrada pelo menos 8 semanas após a dose imediatamente precedente. Um exemplo de um regime de dosagem da presente invenção é mostrado na Figura 1. Uma vantagem do referido regime de dosagem é que, para a maior parte do curso do tratamento (*isto é*, as doses terciárias), ele permite uma menor frequência de dosagem (*por exemplo*, uma vez a cada 8 semanas) em comparação com regimes de administração anteriores para disfunções oftálmicas angiogênicas as quais requerem administrações mensais ao longo de todo o curso de tratamento. (*Vide*, *por exemplo*, a informação da prescrição

para Lucentis® [ranibizumab], Genentech, Inc.).

[0007] Os métodos da presente invenção podem ser usados para tratar qualquer disfunção oftálmica angiogênica, incluindo, *por exemplo*, degeneração macular relacionada à idade, retinopatia diabética, edema macular diabético, oclusão da veia central da retina, neovascularização da córnea, *etc.*

[0008] Os métodos da presente invenção compreendem a administração de qualquer antagonista do VEGF ao paciente (*por exemplo*, por injeção intravitreal). Em uma modalidade, o antagonista do VEGF compreende uma ou mais moléculas quiméricas baseadas em receptores da VEGF (também aqui referidas como um "VEGF-Trap" ou "VEGFT"). Um exemplo de antagonista do VEGF que pode ser usado no contexto da presente invenção é uma proteína multimérica de ligação ao VEGF compreendendo duas ou mais moléculas quiméricas baseadas em receptores da VEGF aqui referidas como "VEGFR1R2-FcΔC1(a)" ou "aflibercept".

[0009] Diversas vias de administração estão contempladas para uso nos métodos da presente invenção, incluindo, *por exemplo*, administração tópica ou administração intraocular (*por exemplo*, administração intravitreal).

[0010] Aflibercept (EYLEA™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc) foi aprovado pelo FDA em novembro de 2011, para o tratamento de pacientes com degeneração macular relacionada à idade neovascular (úmida), com uma dose recomendada de 2 mg administrados por injeção intravitreal a cada 4 semanas pelos primeiros três meses, seguidas por 2 mg administrados por injeção intravitreal uma vez a cada 8 semanas.

[0011] A presente invenção fornece um método para o tratamento de retinopatia diabética de qualquer nível de severidade, por exemplo, retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) (*por exemplo*, RDNP moderadamente severa a severa, por exemplo, caracterizada por um nível de cerca de 47 – 53 na Escala de Severidade da Retinopatia Diabética, *por exemplo*, 47 ou 53) em um paciente (*por exemplo*, um humano, por exemplo, 18 anos de idade ou mais velho, *por exemplo*, apresentando diabetes do tipo 1 ou 2) com necessidade do referido tratamento, o referido método compreendendo administrar (*por exemplo*, por injeção intravitreal), a um olho de um paciente,

(i) 3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16) e continua em seguida a cada 16 semanas (*por exemplo*, em que uma dose é dada na semana 32, 48, 64, *etc.*) (vide, *por exemplo*, a Figura 2), ou

(ii) 3 ou 4 ou 5 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 8 semanas, em que as doses secundárias se iniciam 8 semanas após o final das 3 ou 4 ou 5 doses mensais e continua com uma dose dada a cada 8 semanas depois disso;

de cerca de 2 mg de antagonista do VEGF o qual é, por exemplo, uma molécula quimérica baseada em um receptor de VEGF, por exemplo, a qual compreende (1) um componente VEGFR1 compreendendo os aminoácidos 27 a 129 da SEQ ID NO: 2; (2) um componente VEGFR2 compreendendo os aminoácidos 130 - 231 da SEQ ID NO: 2; e (3) um componente de multimerização compreendendo os aminoácidos 232 - 457 da

SEQ ID NO: 2.

[0012] Por exemplo, em uma modalidade da invenção, o antagonista do VEGF é Aflibercept. Em uma modalidade da invenção, o antagonista do VEGF compreende VEGFR1R2-FcΔC1(a) codificado pela sequência de ácido nucleico da SEQ ID NO: 1. Em uma modalidade da invenção, o paciente é caracterizado como não sofrendo de edema macular diabético; apresentando uma pontuação das letras ETDRS para acuidade visual com melhor correção na linha de base (BCVA) de 69 ou mais; apresentando visão caracterizada pela acuidade visual de Snellen de 20/40 ou melhor; não sofre de neovascularização da retina; não sofre de neovascularização do segmento anterior (NSA); não sofre de hemorragia vítrea; e / ou não sofre de descolamento tracional da retina. Em uma modalidade da invenção, o "tratamento" da RDNP em um paciente, tal como aqui discutido, se refere a trazer uma melhora de cerca de pelo menos 2 etapas na DRSS (Escala de Severidade da Retinopatia Diabética) a partir da linha de base (antes da administração do primeiro antagonista do VEGF), por exemplo, pela semana 24 ou 48 ou 52 (em relação ao início da administração do primeiro antagonista do VEGF).

[0013] A presente invenção fornece um método para o tratamento ou prevenção de retinopatia diabética proliferativa (RDP) em um paciente (*por exemplo*, um humano) com necessidade do referido tratamento ou prevenção; ou para evitar a progressão da retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) para retinopatia diabética proliferativa, neovascularização do segmento anterior (NSA), edema macular diabético (EMD) ou edema macular

diabético que envolve o centro (CI-EMD), em que o paciente é inicialmente tratado para retinopatia diabética não proliferativa (*por exemplo*, em que o paciente apresenta diabetes do tipo 1 ou 2; apresenta uma hemoglobina A1c de cerca de 8.5; apresenta uma pontuação ETDRA de BCVA de cerca de 82; apresenta uma espessura central da retina de cerca de 247 µm; apresenta uma pontuação de severidade de retinopatia diabética de 47 ou 53; e / ou tem cerca de 56 anos de idade), o referido método compreendendo administrar, a um olho de um paciente (*por exemplo*, por injeção intravitreal),

(i) 3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16), ou

(ii) 3 ou 4 ou 5 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 8 semanas;

de cerca de 2 mg de antagonista do VEGF, *por exemplo*, o qual compreende (1) um componente VEGFR1 compreendendo os aminoácidos 27 a 129 da SEQ ID NO: 2; (2) um componente VEGFR2 compreendendo os aminoácidos 130 - 231 da SEQ ID NO: 2; e (3) um componente de multimerização compreendendo os aminoácidos 232 - 457 da SEQ ID NO: 2 (*por exemplo*, aflibercept). Por exemplo, em uma modalidade da invenção, o paciente é tratado por pelo menos cerca de 24 semanas, 52 semanas ou 100 semanas, *por exemplo*, em que o paciente recebe cerca de 3 a cerca de 5 injeções ao longo do período de 24 semanas. Em uma modalidade da invenção, o paciente é tratado, *por exemplo*, por cerca de 24 ou mais semanas, e alcança um ou mais dos seguintes benefícios:

(i) pelo menos uma melhora de 2 etapas a partir da linha de base na pontuação da Escala de Severidade da Retinopatia Diabética (DRSS);

(ii) pelo menos uma melhora de 3 etapas a partir da linha de base na pontuação da Escala de Severidade da Retinopatia Diabética (DRSS);

(iii) uma melhora na acuidade visual com melhor correção de pelo menos cerca de 1.9 letras;

(iv) não experimenta uma redução na acuidade visual com melhor correção de mais do que 4 letras;

(v) não desenvolve edema macular diabético;

(vi) não desenvolve edema macular diabético que envolve o centro;

(vii) não experimenta uma complicação ameaçadora da visão;

(viii) não desenvolve retinopatia diabética proliferativa;

(ix) não desenvolve neovascularização do segmento anterior;

e / ou

(x) experimenta uma redução na espessura central da retina de cerca de 19 µm.

[0014] Logo, a presente invenção também fornece métodos para fazer com que um paciente com retinopatia diabética não proliferativa alcance um ou mais dos seguintes benefícios:

(i) pelo menos uma melhora de 2 etapas a partir da linha de base na pontuação da Escala de Severidade da Retinopatia Diabética (DRSS);

(ii) pelo menos uma melhora de 3 etapas a partir da

linha de base na pontuação da Escala de Severidade da Retinopatia Diabética (DRSS);

(iii) uma melhora na acuidade visual com melhor correção de pelo menos cerca de 1.9 letras;

(iv) não experimente uma redução na acuidade visual com melhor correção de mais do que 4 letras;

(v) não desenvolva edema macular diabético;

(vi) não desenvolva edema macular diabético que envolve o centro;

(vii) não experimente uma complicação ameaçadora da visão;

(viii) não desenvolva retinopatia diabética proliferativa;

(ix) não desenvolva neovascularização do segmento anterior;

e / ou

(x) experimente uma redução na espessura central da retina de cerca de 19 µm; pela administração de um antagonista do VEGF de acordo com o regime de dosagem indicado acima.

[0015] Por exemplo, a presente invenção fornece um método para causar uma redução ou prevenção de um aumento no nível da Escala de Severidade da Retinopatia Diabética (DRSS) (vide *por exemplo*, Figura 18) (*por exemplo*, de pelo menos 2 ou 3 níveis) da retinopatia diabética não proliferativa em um paciente compreendendo administrar, a um olho de um paciente (*por exemplo*, por injeção intravitreal),

(i) 3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose

secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16), ou

(ii) 3 ou 4 ou 5 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 8 semanas;

de cerca de 2 mg de antagonista do VEGF, *por exemplo*, o qual compreende (1) um componente VEGFR1 compreendendo os aminoácidos 27 a 129 da SEQ ID NO: 2; (2) um componente VEGFR2 compreendendo os aminoácidos 130 - 231 da SEQ ID NO: 2; e (3) um componente de multimerização compreendendo os aminoácidos 232 - 457 da SEQ ID NO: 2 (*por exemplo*, aflibercept).

[0016] A presente invenção também fornece um método para o tratamento ou prevenção da ocorrência ou recorrência de uma complicação ameaçadora da visão ou cegueira no olho de um indivíduo (*por exemplo*, um humano) cujo olho apresenta retinopatia diabética não proliferativa compreendendo administrar (*por exemplo*, por injeção intravitreal), a um olho de um indivíduo (*por exemplo*, por injeção intravitreal),

(i) 3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16), ou

(ii) 3 ou 4 ou 5 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 8 semanas;

de cerca de 2 mg de antagonista do VEGF que é uma molécula quimérica baseada em um receptor de VEGF.

[0017] Opcionalmente, o antagonista do VEGF é também administrado no outro olho do indivíduo mesmo se não tão afetado, afetado com DRSS em um nível mais baixo ou afetado

com outra disfunção oftálmica angiogênica. Por exemplo, em uma modalidade da invenção, o antagonista do VEGF é uma molécula quimérica baseada em um receptor de VEGF a qual

(i) compreende (1) um componente VEGFR1 compreendendo os aminoácidos 27 a 129 da SEQ ID NO: 2; (2) um componente VEGFR2 compreendendo os aminoácidos 130 - 231 da SEQ ID NO: 2; e (3) um componente de multimerização compreendendo os aminoácidos 232 - 457 da SEQ ID NO: 2;

(ii) compreende (1) um domínio 2 tipo imunoglobina (Ig) de um primeiro receptor de VEGF e (2) domínio 3 de Ig de um segundo receptor de VEGF, e (3) um componente de multimerização;

(iii) é aflibercept; ou

(iv) é conbercept.

[0018] Um aspecto da invenção é uma embalagem compreendendo:

um recipiente de fármaco; e

instruções para o uso do fármaco para o tratamento ou prevenção da retinopatia diabética em um paciente com necessidade do referido tratamento, as instruções indicando um uso do fármaco pela a administração do fármaco a um olho de um paciente,

(i) 3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16), ou

(ii) 3 ou 5 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 8 semanas; de cerca de 2 mg de antagonista do VEGF que é uma molécula quimérica baseada em um receptor de VEGF.

[0019] Outro aspecto da invenção é uma embalagem em que o antagonista do VEGF

(i) compreende (1) um componente VEGFR1 compreendendo os aminoácidos 27 a 129 da SEQ ID NO: 2; (2) um componente VEGFR2 compreendendo os aminoácidos 130 - 231 da SEQ ID NO: 2; e (3) um componente de multimerização compreendendo os aminoácidos 232 - 457 da SEQ ID NO: 2;

(ii) compreende (1) um domínio 2 tipo imunoglobina (Ig) de um primeiro receptor de VEGF e (2) domínio 3 de Ig de um segundo receptor de VEGF, e (3) um componente de multimerização;

(iii) é aflibercept; ou

(iv) é conbercept.

[0020] Outro aspecto da invenção é uma embalagem em que as instruções indicam que o fármaco é administrado por injeção intravitreal.

[0021] Outro aspecto da invenção é uma embalagem em que as instruções indicam que o fármaco é administrado em 3 ou 5 doses mensais seguidas por uma ou mais doses a cada 8 semanas.

[0022] Outro aspecto da invenção é uma embalagem em que as instruções indicam que o fármaco é administrado em 3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16).

[0023] Outro aspecto da invenção é uma embalagem em que as instruções indicam que o fármaco é administrado em uma dose a cada 8 semanas.

[0024] Um aspecto da invenção é uma embalagem compreendendo:

um recipiente de fármaco; e

instruções para o uso do fármaco para o tratamento ou prevenção de retinopatia diabética proliferativa em um paciente com necessidade do referido tratamento, as instruções indicando um uso do fármaco pela a administração do fármaco a um olho de um paciente,

(i) 3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16), ou

(ii) 3 ou 5 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 8 semanas; de cerca de 2 mg de antagonista do VEGF que é uma molécula quimérica baseada em um receptor de VEGF.

[0025] Outro aspecto da invenção é uma embalagem em que o antagonista do VEGF

(i) compreende (1) um componente VEGFR1 compreendendo os aminoácidos 27 a 129 da SEQ ID NO: 2; (2) um componente VEGFR2 compreendendo os aminoácidos 130 - 231 da SEQ ID NO: 2; e (3) um componente de multimerização compreendendo os aminoácidos 232 - 457 da SEQ ID NO: 2;

(ii) compreende (1) um domínio 2 tipo imunoglobina (Ig) de um primeiro receptor de VEGF e (2) domínio 3 de Ig de um segundo receptor de VEGF, e (3) um componente de multimerização;

(iii) é aflibercept; ou

(iv) é conbercept.

[0026] Outras modalidades da presente invenção se tornarão evidentes a partir da revisão da descrição detalhada a seguir.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0027] A Figura 1 mostra um exemplo de regime de dosagem da presente invenção. Neste regime, uma única "dose inicial" do antagonista do VEGF ("VEGFT") é administrada no início do regime de tratamento (*isto é*, na "semana 0"), duas "doses secundárias" são administradas nas semanas 4 e 8, respectivamente, e pelo menos seis "doses terciárias" são administradas uma vez a cada 8 semanas depois disso, *isto é*, nas semanas 16, 24, 32, 40, 48, 56, *etc.*). Estes regimes de dosagem do antagonista do VEGF fazem parte da presente invenção.

[0028] A Figura 2 mostra um segundo exemplo de regime de dosagem da presente invenção. Neste regime, três doses mensais ("doses Q4wk" ou "doses a cada 4 semanas") de um antagonista do VEGF são administradas no início do regime de tratamento (isto é, nas semanas 0, 4 e 8), uma única dose é, então, administrada 8 semanas após a última dose "a cada 4 semanas" ("doses Q8wk" ou "dose a cada 8 semanas") (isto é, na semana 16), seguidas por três ou mais doses adicionais administradas 16 semanas após a "dose a cada 8 semanas" e uma vez a cada 16 semanas depois disso ("doses Q16wk" ou "dose a cada 16 semanas") (isto é, nas semanas 32, 48, 64, *etc.*). Este regime de dosagem do antagonista do VEGF faz parte da presente invenção.

[0029] A Figura 3 resume a fase 3, duplamente marcada, randomizada, controlada do desenho do estudo PANORAMA. Pacientes com RDNP moderadamente severa a severa receberam (i) uma injeção fictícia ("fictício"), (ii) 3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8

semanas após a terceira dose mensal (semana 16) (“Grupo 1”), ou (iii) 5 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 8 semanas (“Grupo 2”).

[0030] A Figura 4 resume a agenda de dosagem do PANORAMA dos grupos fictício, Grupo 1 e Grupo 2. X = Injeções ativas; O = injeções fictícias.

[0031] A Figura 5 descreve a disposição e demografia da população do estudo PANORAMA na linha de base em cada grupo de dosagem incluindo: fictício, Grupo 1, Grupo 2 e a combinação do Grupo 1 e Grupo 2 (todos IAI). IAI = injeção intravitreal de aflibercept.

[0032] A Figura 6 descreve as características da doença na linha de base da população do estudo PANORAMA em cada grupo de dosagem incluindo: fictício, Grupo 1, Grupo 2 e a combinação do Grupo 1 e Grupo 2 (todos IAI).

[0033] A Figura 7 indica o número de injeções recebidas pelos indivíduos do PANORAMA em cada grupo de dosagem (fictício, Grupo 1, Grupo 2 e a combinação do Grupo 1 e Grupo 2: “todos IAI”).

[0034] A Figura 8 mostra a proporção (%) dos pacientes do PANORAMA em cada grupo de dosagem (fictício, Grupo 1, Grupo 2 e todos IAI (Grupo 1 e Grupo 2 combinados)) que alcançaram uma melhora de mais do que 2 etapas a partir da linha de base na Escala de Severidade da Retinopatia Diabética (DRSS).

[0035] A Figura 9 mostra a proporção (%) dos pacientes do PANORAMA em cada grupo de dosagem (fictício, Grupo 1, Grupo 2 e todos IAI (Grupo 1 e Grupo 2 combinados)) que alcançaram uma melhora de mais do que 3 etapas a partir da linha de base na Escala de Severidade da Retinopatia

Diabética (DRSS).

[0036] A Figura 10 mostra a proporção (%) de pacientes do PANORAMA em cada grupo de dosagem (fictício, Grupo 1, Grupo 2 e todos IAI (Grupo 1 e Grupo 2 combinados)) que experimentaram complicações ameaçadoras da visão (VTC; retinopatia diabética proliferativa (RDP), neovascularização do segmento anterior (NSA))) e / ou edema macular diabético que envolve o centro (CI-EMD) ao longo da semana 24.

[0037] A Figura 11 resume a mudança média na pontuação da acuidade visual com melhor correção (BCVA) (estudo das letras (ETDRS) no tratamento precoce da retinopatia diabética) de cada grupo de dosagem do PANORAMA (fictício, Grupo 1, Grupo 2 e a combinação do Grupo 1 e Grupo 2: "todos IAI") até 24 semanas.

[0038] A Figura 12 resume a mudança média na espessura central da retina (CRT, µm) de cada grupo de dosagem do PANORAMA (fictício, Grupo 1, Grupo 2 e todos IAI (Grupo 1 e Grupo 2 combinados)) ao longo da Semana 24.

[0039] A Figura 13 resume os eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) oftalmológico no olho do estudo nos grupos do PANORAMA fictício e todos IAI (Grupo 1 e Grupo 2 combinados) ao longo da semana 24. FAS / SAF = conjunto de análise completa / conjunto de análise de segurança.

[0040] A Figura 14 resume os eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) oftalmológico grave no olho do estudo nos grupos do PANORAMA fictício e todos IAI (Grupo 1 e Grupo 2 combinados) ao longo da semana 24. FAS / SAF = conjunto de análise completa / conjunto de análise de

segurança.

[0041] A Figura 15 resume a inflamação intraocular no olho do estudo experimentada pelos grupos do PANORAMA fictício e todos IAI (Grupo 1 e Grupo 2 combinados) ao longo da semana 24.

[0042] A Figura 16 resume os eventos de colaboração antiplaquetária de participantes (APTC) experimentados pelos grupos do PANORAMA fictício e todos IAI (Grupo 1 e Grupo 2 combinados) ao longo da semana 24.

[0043] A Figura 17 resume as mortes dos indivíduos do PANORAMA ao longo da semana 24.

[0044] A Figura 18 é uma tabela clínica internacional detalhada da Escala de Severidade da doença Retinopatia Diabética (DRSS).

[0045] A Figura 19 é um resumo dos resultados do ensaio PANORAMA após 52 semanas - porcentagem de pacientes em cada grupo de tratamento que experimentaram uma melhora de pelo menos 2 etapas na DRSS e a porcentagem de indivíduos que desenvolveram uma complicação ameaçadora da visão (VTC) e / ou edema macular diabético que envolve o centro (CI-EMD).

[0046] A Figura 20 resume o número de injeções ativas dadas aos indivíduos nos grupos de tratamento fictício, 2 a cada 16 semanas (fora de 6) e 2 a cada 8 semanas (fora de 9) ao longo da semana 52.

[0047] A Figura 21 resume a proporção de pacientes, nos grupos fictício, 2 a cada 16 semanas e 2 a cada 8 semanas, com uma melhora de pelo menos 2 etapas, a partir da linha de base da DRSS na semana 52. LOCF = última observação prospectiva realizada ao longo da semana 52.

[0048] A Figura 22 resume a porcentagem de indivíduos em cada grupo de tratamento (fictício, 2 a cada 16 semanas e 2 a cada 8 semanas) com uma melhora de pelo menos 2 etapas, a partir da linha de base da DRSS nas semanas 8, 12, 24, 40 e 52.

[0049] A Figura 23 resume a porcentagem de pacientes em cada grupo de tratamento (fictício, 2 a cada 16 semanas e 2 a cada 8 semanas) que desenvolveram uma complicação ameaçadora da visão (VTC) e / ou edema macular diabético que envolve o centro (CI-EMD) ao longo da semana 52.

[0050] A Figura 24 é um gráfico Kaplan-Meier da probabilidade de desenvolvimento de uma complicação ameaçadora da visão ao longo do tempo para os indivíduos em cada grupo de tratamento (fictício, 2 a cada 16 semanas e 2 a cada 8 semanas). VTE = olho VEGF-Trap. VTC = complicação ameaçadora da visão.

[0051] A Figura 25 resume o tempo para os indivíduos em cada grupo de tratamento (fictício, 2 a cada 16 semanas e 2 a cada 8 semanas) para desenvolver CI-EMD.

[0052] A Figura 26 resume a mudança média na acuidade visual com melhor correção (letras ETDRS) para os indivíduos em cada grupo de tratamento (fictício, 2 a cada 16 semanas e 2 a cada 8 semanas) ao longo de 52 semanas.

[0053] A Figura 27 resume a espessura central da retina (µm) para os indivíduos em cada grupo de tratamento (fictício, 2 a cada 16 semanas e 2 a cada 8 semanas) ao longo de 52 semanas.

[0054] A Figura 28 resume a incidência de eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) oftalmológico experimentada pelos indivíduos, no olho do tratamento, em

cada grupo de tratamento (fictício, 2 a cada 16 semanas e 2 a cada 8 semanas) após 52 semanas.

[0055] A Figura 29 resume a incidência de eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) oftalmológico grave experimentada pelos indivíduos, no olho do tratamento, em cada grupo de tratamento (fictício, 2 a cada 16 semanas e 2 a cada 8 semanas) após 52 semanas.

[0056] A Figura 30 resume a incidência de inflamação ocular experimentada pelos indivíduos, no olho do tratamento, em cada grupo de tratamento (fictício, 2 a cada 16 semanas e 2 a cada 8 semanas) após 52 semanas.

[0057] A Figura 31 resume a incidência de eventos de colaboração antiplaquetária de participantes (APTC) experimentada pelos indivíduos, no olho do tratamento, em cada grupo de tratamento (fictício, 2 a cada 16 semanas e 2 a cada 8 semanas) após 52 semanas.

[0058] A Figura 32 resume a proporção de pacientes com uma melhora de três etapas ou mais em cada grupo de tratamento (fictício, 2 a cada 16 semanas e 2 a cada 8 semanas) após 52 semanas.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0059] A presente invenção inclui um método excepcionalmente eficaz para a prevenção da progressão da retinopatia diabética não proliferativa sem edema macular diabético em um paciente para mais avançado e disfunções ameaçadoras da visão tais como retinopatia diabética proliferativa, edema macular diabético e / ou neovascularização do segmento anterior do olho. De fato, pacientes com retinopatia diabética não proliferativa moderadamente severa a severa em regimes de dosagem de

aflibercept da presente invenção experimentaram uma reversão da progressão da doença alcançando uma melhora de duas ou mais etapas no nível da DRSS. Os olhos dos indivíduos nos regimes de dosagem da presente invenção também experimentaram uma redução na ocorrência de complicações ameaçadoras da visão em relação aos olhos não tratados. Esta prevenção pode ser alcançada pela administração de um antagonista do VEGF, tal como aflibercept, ao olho de um paciente usando os regimes de dosagem aqui indicados.

[0060] Antes de a presente invenção ser descrita, deve ser entendido que esta invenção não está limitada aos métodos particulares e condições experimentais descritas, uma vez que os referidos métodos e condições podem variar. Também deve ser entendido que a terminologia aqui utilizada é para fins de descrição das modalidades particular apenas, e não pretende ser limitativa, uma vez que o escopo da presente invenção será limitado apenas pelas reivindicações anexas.

[0061] Salvo definição em contrário, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados apresentam o mesmo significado tal como comumente entendido por um técnico no assunto ao qual esta invenção pertence. Tal como aqui utilizado, o termo “cerca de”, quando utilizado em referência a um valor numérico particular recitado, significa que o valor pode variar a partir do valor recitado por não mais do que 1 %. Por exemplo, tal como aqui utilizado, a expressão “cerca de 100” inclui 99 e 101 e todos os valores entre os mesmos (*por exemplo*, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, *etc.*).

[0062] Embora quaisquer métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles aqui descritos possam ser usados na prática ou teste da presente invenção, os métodos e materiais preferidos são agora descritos.

[0063] Um indivíduo ou um paciente pode ser um mamífero, por exemplo, um humano (*por exemplo*, um humano 50, 55, 60, 65 ou 70 anos de idade ou mais velho), coelho, camundongo, primata não humano, macaco ou rato. Em uma modalidade da invenção, o indivíduo ou paciente recebeu previamente um tratamento diferente para a DR, *por exemplo*, RDP (*por exemplo*, terapia de fotocoagulação panretiniana (laser)). Em uma modalidade da invenção, o tratamento prévio falhou em tratar suficientemente a DR. Em uma modalidade da invenção, o paciente ou indivíduo não sofre de EMD e / ou CI-EMD. Em uma modalidade da invenção, o indivíduo ou paciente apresenta diabetes (*por exemplo*, tipo 1 ou tipo 2).

REGIMES DE DOSAGEM

[0064] A presente invenção fornece métodos para o tratamento de disfunções oftálmicas angiogênicas tais como retinopatia diabética de qualquer nível de severidade, por exemplo, retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) ou proliferativa, *por exemplo*, RDNP moderadamente severa ou RDNP severa. Os métodos da invenção compreendem a administração sequencial de múltiplas doses de um antagonista do VEGF (*por exemplo*, aflibercept) ao olho de um indivíduo ou paciente (*por exemplo*, um humano tal como um humano de 18 anos de idade ou mais velho). Em uma modalidade da invenção, o paciente apresenta diabetes (*por exemplo*, tipo 1 ou tipo 2). Tal como aqui utilizado,

"administração sequencial" significa que cada dose do antagonista do VEGF é administrada ao olho de um paciente em um diferente ponto no tempo, *por exemplo*, em diferentes dias separados por um intervalo pré-determinado (*por exemplo*, horas, dias, semanas ou meses). A presente invenção inclui métodos os quais compreendem a administração sequencial ao olho de um paciente de uma única dose inicial de um antagonista do VEGF, seguidas por uma ou mais doses secundárias do antagonista do VEGF, seguidas por uma ou mais doses terciárias do antagonista do VEGF.

[0065] A presente invenção fornece métodos para o tratamento ou prevenção de uma disfunção oftálmica angiogênica (*por exemplo*, RDNP); prevenção da progressão da DR (*por exemplo*, RDNP) para uma forma mais severa ou complicação da mesma, *por exemplo*, para RDP, NSA, EMD e / ou CI-EMD; causando uma redução na DRSS de RDNP; tratamento ou prevenção da ocorrência ou recorrência de uma VTC ou cegueira, em um indivíduo, compreendendo administrar, ao olho do indivíduo, três ou quatro ou cinco doses iniciais mensais de antagonista do VEGF (*por exemplo*, aflibercept) seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada oito semanas. Em uma modalidade da invenção, é administrado o antagonista ao olho que sofre da disfunção e, opcionalmente, o outro olho é também tratado com o mesmo regime de dosagem ou com um regime de dosagem diferente mesmo que a disfunção não tenha se manifestado naquele olho ou se uma forma menos severa da disfunção tenha se manifestado ou se outra disfunção oftálmica angiogênica afligir o outro olho. A presente invenção, logo, fornece

métodos incluindo a administração de uma dose de 0.5 ou 2 mg de antagonista do VEGF (*por exemplo*, por injeção intravitreal) a um olho de um indivíduo (*por exemplo*, um humano) como 3 ou 4 ou 5 doses mensais seguidas por uma dose a cada 8 semanas contada a partir da última das 3 ou 4 ou 5 doses mensais iniciais. Em uma modalidade da invenção, o antagonista é administrado ao olho que sofre da disfunção e, opcionalmente, o outro olho é também tratado com o mesmo regime de dosagem ou com um regime de dosagem diferente mesmo que a disfunção não tenha se manifestado naquele olho ou se uma forma menos severa da disfunção tenha se manifestado ou se outra disfunção oftálmica angiogênica afligir o outro olho. Em um exemplo de modalidade da presente invenção, uma única dose inicial de um antagonista do VEGF (*por exemplo*, 2 mg) é administrada ao olho de um paciente (*por exemplo*, por injeção intravitreal) no primeiro dia do regime de tratamento (*isto é*, na semana 0), seguidas por duas doses secundárias, cada uma administrada quatro semanas após a dose imediatamente precedente (*isto é*, na semana 4 e na semana 8), seguidas por pelo menos 5 doses terciárias, cada uma administrada oito semanas após a dose imediatamente precedente (*isto é*, nas semanas 16, 24, 32, 40 e 48). As doses terciárias podem continuar (em intervalos de 8 ou mais semanas) indefinidamente durante o curso do regime de tratamento. Este exemplo de regime de administração é mostrado graficamente na Figura 1.

[0066] A presente invenção também inclui métodos para o tratamento ou prevenção de uma disfunção oftálmica angiogênica (*por exemplo*, RDNP); prevenção da progressão de DR (*por exemplo*, RDNP) para uma forma mais severa ou

complicação da mesma, *por exemplo*, para RDP, NSA, EMD e / ou CI-EMD; causando uma redução na DRSS da RDNP; tratamento ou prevenção da ocorrência ou recorrência de uma VTC ou cegueira, em um indivíduo, os métodos compreendendo administrar (*por exemplo*, por injeção intravitreal) a um olho de um indivíduo:

(A) três doses iniciais mensais (*por exemplo*, uma vez a cada 4 semanas ou "Q4wk") de um antagonista do VEGF (*por exemplo*, 2 mgs); seguidas por

(B) a administração ao olho do indivíduo de uma única dose (*por exemplo*, 2 mg) do antagonista do VEGF 8 semanas após a dose imediatamente precedente ("Q8wk"); seguidas por

(C) a administração ao olho do indivíduo de uma ou mais doses adicionais (manutenção) (*por exemplo*, 2 mg) do antagonista do VEGF (*por exemplo*, aflibercept) 16 semanas após a dose imediatamente precedente e uma vez a cada 16 semanas ("Q16wk") depois disso (nas semanas 32, 48 e 64, *etc.*, contada a partir da primeira das doses iniciais mensais). Vide, por exemplo, a Figura 2. Um método da presente invenção compreende a administração de um antagonista do VEGF como (i) 3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16). Em uma modalidade da invenção, o antagonista é administrado ao olho que sofre da disfunção e, opcionalmente, o outro olho é também tratado com o mesmo regime de dosagem ou com um regime de dosagem diferente mesmo que a disfunção não tenha se manifestado naquele olho ou se uma forma menos severa da disfunção tenha se manifestado ou se outra disfunção oftálmica

angiogênica afligir o outro olho.

[0067] Em um exemplo de modalidade da presente invenção, após uma dose inicial primária, cada dose secundária é administrada 2 a 4 (*por exemplo*, 2, 2½, 3, 3½, ou 4) semanas após a dose imediatamente precedente, e cada dose terciária é administrada pelo menos 8 (*por exemplo*, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, ou mais) semanas após a dose imediatamente precedente. Alternativamente, após as doses secundárias, o antagonista do VEGF é administrado tal como necessário / *pro re nata* (PRN), com base nos resultados visuais e / ou anatômicos tal como avaliado por um médico ou outro profissional médico qualificado.

[0068] A presente invenção também inclui métodos para o tratamento ou prevenção de uma disfunção oftálmica angiogênica (*por exemplo*, RDNP); prevenção da progressão de DR (*por exemplo*, RDNP) para uma forma mais severa ou complicação da mesma, *por exemplo*, para RDP, NSA, EMD e / ou CI-EMD; causando uma redução na DRSS da RDNP; tratamento ou prevenção da ocorrência ou recorrência de uma VTC ou cegueira, em um indivíduo, os métodos compreendendo administrar (*por exemplo*, por injeção intravitreal) a um olho de um indivíduo:

(A) três doses iniciais mensais (*por exemplo*, uma vez a cada 4 semanas ou "Q4wk") de um antagonista do VEGF (*por exemplo*, aflibercept ou conbercept, *por exemplo*, 0.5 mg ou 2.0 mg); seguidas por

(B) a administração do antagonista do VEGF ao olho do indivíduo em uma ou mais doses do antagonista do VEGF 3 meses após a dose imediatamente precedente (ou a cada 12

semanas ou trimestralmente); ou

(C) a administração do antagonista do VEGF ao olho do indivíduo tal como necessário / *pro re nata* (PRN), com base nos resultados visuais e / ou anatômicos tal como avaliado por um médico ou outro profissional médico qualificado.

[0069] Os termos "dose inicial", "doses secundárias", e "doses terciárias" se referem à sequência temporal da administração do antagonista do VEGF. Logo, a "dose inicial" é a dose a qual é administrada no início do regime de tratamento (também referida como "dose na linha de base"); as "doses secundárias" são as doses as quais são administradas após a dose inicial; e as "doses terciárias" são as doses as quais são administradas após as doses secundárias. As doses inicial, secundária e terciária podem, todas, conter a mesma quantidade do antagonista do VEGF, porém, irão diferir uma da outra em termos de frequência da administração. Em determinadas modalidades, no entanto, a quantidade de antagonista do VEGF contida nas doses inicial, secundária e / ou terciária irá variar uma da outra (*por exemplo*, ajustada para mais ou para menos, como adequado) durante o curso do tratamento.

[0070] A frase "a dose imediatamente precedente", tal como aqui utilizado, significa, em uma sequência de múltiplas administrações, a dose de antagonista do VEGF a qual é administrada ao olho de um paciente antes da administração da dose imediatamente a seguir na sequência, sem doses intermédias.

[0071] Em uma modalidade da invenção, o antagonista do VEGF regime de dosagem é conduzido ao longo do curso de 24, 48, 52, 96 ou 100 semanas (ou mais).

[0072] Em uma modalidade da invenção, pacientes (*por exemplo*, que sofrem de RDNP) que recebem o referido regime de dosagem exibem pelo menos uma melhora de 2 etapas na DRSS (Escala de Severidade da Retinopatia Diabética) a partir da linha de base (antes que o tratamento comece) na semana 24 ou 48 ou 52 no olho. Em uma modalidade da invenção, uma melhora de 3 etapas é experimentada no olho.

[0073] Os métodos da invenção podem compreender a administração ao olho de um paciente de qualquer número de doses secundárias e / ou terciárias de um antagonista do VEGF. Por exemplo, em determinadas modalidades, apenas uma única dose secundária é administrada ao olho do paciente. Em outras modalidades, duas ou mais (*por exemplo*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ou mais) doses secundárias são administradas ao olho do paciente. Da mesma forma, em determinadas modalidades, apenas uma única dose terciária é administrada ao olho do paciente. Em outras modalidades, duas ou mais (*por exemplo*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ou mais) doses terciárias são administradas ao olho do paciente.

[0074] Em modalidades as quais envolvem múltiplas doses secundárias, cada dose secundária pode ser administrada na mesma frequência das outras doses secundárias. Por exemplo, cada dose secundária pode ser administrada ao olho do paciente 4 semanas após a dose imediatamente precedente. De forma similar, em modalidades que envolvem múltiplas doses terciárias, cada dose terciária pode ser administrada na mesma frequência que as outras doses terciárias. Por exemplo, cada dose terciária pode ser administrada ao olho do paciente 8 semanas após a dose imediatamente precedente. Alternativamente, a

frequência na qual as doses secundárias e / ou terciárias são administradas ao olho de um paciente podem variar ao longo do curso do regime de tratamento. Por exemplo, a presente invenção inclui métodos os quais compreendem a administração ao olho do paciente de uma única dose inicial de um antagonista do VEGF, seguidas por uma ou mais doses secundárias do antagonista do VEGF, seguidas por pelo menos 5 doses terciárias do antagonista do VEGF, em que as primeiras quatro doses terciárias são administradas 8 semanas após a dose imediatamente precedente, e em que cada dose terciária subsequente é administrada de 8 a 12 (*por exemplo*, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12) semanas após a dose imediatamente precedente. A frequência da administração pode também ser ajustada durante o curso de tratamento por um médico dependendo das necessidades individuais do paciente após o exame clínico.

[0075] Em uma modalidade da invenção, um antagonista do VEGF é administrado a um indivíduo de acordo com um regime de dosagem da presente invenção em associação com um agente terapêutico adicional (*por exemplo*, uma vitamina ou suplemento alimentar) ou procedimento terapêutico (por exemplo, terapia com laser ou cirurgia). Por exemplo, em uma modalidade da invenção, o indivíduo recebe terapia com laser, tal como terapia de fotocoagulação panretiniana (laser), em associação com o antagonista do VEGF. Em uma modalidade da invenção, o indivíduo recebe a terapia com laser previamente, por exemplo, para tratar DR (*por exemplo*, RDP), porém trocada por um regime de dosagem de um antagonista do VEGF de acordo com a presente invenção.

[0076] O termo “em associação com” indica que os

componentes, um antagonista do VEGF junto com um agente terapêutico adicional, podem ser formulados em uma única composição, *por exemplo*, para a distribuição simultânea, ou formulados separadamente em duas ou mais composições (*por exemplo*, um kit). Cada componente pode ser administrado a um indivíduo em um tempo diferente daquele no qual o outro componente é administrado; por exemplo, cada administração pode ser dada não simultaneamente (por exemplo, separadamente ou sequencialmente) em intervalos ao longo de um determinado período de tempo. Além disso, os componentes separados podem ser administrados a um indivíduo pela mesma via ou por uma via diferente.

ANTAGONISTAS DO VEGF

[0077] Os métodos da presente invenção compreendem a administração de um antagonista do VEGF ao olho de um paciente de acordo com os regimes de dosagem específicos aqui indicados. Tal como aqui utilizado, a expressão "antagonista do VEGF" significa qualquer molécula que bloqueia, reduz ou interfere na atividade biológica normal do VEGF.

[0078] Os antagonistas do VEGF incluem moléculas as quais interferem com a interação entre VEGF e um receptor de VEGF natural, *por exemplo*, moléculas as quais se ligam ao VEGF ou a um receptor de VEGF e evitam ou, de outra forma, impedem a interação entre o VEGF e um receptor de VEGF. Exemplos específicos de antagonistas do VEGF incluem anticorpos anti-VEGF e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos (*por exemplo*, Fab ou $F(ab)_2$), anticorpos do receptor anti-VEGF e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, anticorpos anti-VEGF e do receptor anti-VEGF de

cadeia única, anticorpos biespecíficos anti-VEGF e do receptor anti-VEGF e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, DARPins (proteínas de repetição de anquirina projetadas) anti-VEGF e do receptor anti-VEGF e moléculas quiméricas baseadas no receptor de VEGF (também aqui referidas como "VEGF-Traps").

[0079] Moléculas quiméricas baseadas no receptor de VEGF incluem polipeptídeos quiméricos os quais compreendem dois ou mais domínios tipo imunoglobulinas (Ig) de um receptor de VEGF tal como VEGFR1 (também referido como Flt1) e / ou VEGFR2 (também referida como Flk1 ou KDR), e podem também conter um domínio de multimerização (*por exemplo*, um domínio Fc o qual facilita a multimerização [*por exemplo*, dimerização] de dois ou mais polipeptídeos quiméricos). Um exemplo de molécula quimérica baseada no receptor de VEGF é uma molécula referida como VEGFR1R2-FcΔC1(a), a qual é codificada pela sequência de ácido nucleico da SEQ ID NO: 1. VEGFR1R2-FcΔC1(a) compreende três componentes: (1) um componente VEGFR1 compreendendo os aminoácidos 27 a 129 da SEQ ID NO: 2; (2) um componente VEGFR2 compreendendo os aminoácidos 130 a 231 da SEQ ID NO: 2; e (3) um componente de multimerização ("FcΔC1(a)") compreendendo os aminoácidos 232 a 457 da SEQ ID NO: 2 (o aminoácido C-terminal da SEQ ID NO: 2 [*isto é*, K458] o qual pode ou não estar incluído no antagonista do VEGF usado nos métodos da invenção; *vide por exemplo*, patente norte americana US 7.396.664). Os aminoácidos 1 - 26 da SEQ ID NO: 2 são a sequência sinal.

[0080] O antagonista do VEGF usado nos Exemplos aqui indicados abaixo é uma molécula compreendendo a molécula

VEGFR1R2-FcΔC1(a) (por exemplo, um homodímero da mesma) e é aqui referida como "VEGFT". Moléculas quiméricas baseadas no receptor de VEGF adicionais às quais podem ser usadas no contexto da presente invenção são descritos em US 7.396.664, 7.303.746 e WO 00/75319.

[0081] Em uma modalidade da invenção, o antagonista do VEGF é uma molécula quimérica baseada no receptor de VEGF a qual é um polipeptídeo (ou um homodímero da mesma) o qual compreende:

(1) um domínio 2 tipo imunoglobina (Ig) de um primeiro receptor de VEGF (*por exemplo*, VEGFR1);

(2) um domínio 3 de Ig de um segundo receptor de VEGF (*por exemplo*, VEGFR2); e

(3) um componente de multimerização (*por exemplo*, um Fc ou variante do mesmo).

[0082] Em uma modalidade da invenção, o antagonista do VEGF é uma molécula quimérica baseada no receptor de VEGF que é um polipeptídeo (ou um homodímero da mesma) o qual compreende:

(1) um domínio 2 tipo imunoglobina (Ig) de um primeiro receptor de VEGF (*por exemplo*, VEGFR1);

(2) um domínio 3 de Ig de um segundo receptor de VEGF (*por exemplo*, VEGFR2);

(3) um domínio 4 tipo imunoglobina (Ig) do segundo receptor de VEGF (*por exemplo*, VEGFR2); e

(4) um componente de multimerização (*por exemplo*, um Fc ou variante do mesmo).

[0083] Exemplos de antagonistas do VEGF os quais podem ser usados no contexto da presente invenção incluem, *por exemplo*, VEGF mini-Trap (vide, *por exemplo*, US 7087411),

aflibercept, um DARPin anti-VEGF tal como o DARPin Abicipar Pegol), um anticorpo anti-VEGF de cadeia única (*por exemplo*, VL-VH) tal como brolucizumab (RTH258), um anticorpo anti-VEGF monoespecífico, multiespecífico ou biespecífico ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, *por exemplo*, o qual também se liga ao ANG2, tal como RG7716, ranibizumab (LUCENTIS) ou bevacizumab (AVASTIN) e conbercept.

DISFUNÇÕES OFTÁLMICAS ANGIOGÊNICAS

[0084] Os métodos da presente invenção podem ser usados para tratar ou prevenir qualquer disfunção oftálmica angiogênica pela administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de antagonista do VEGF (*por exemplo*, 2 mg de aflibercept) ao olho do indivíduo, de acordo com um regime de dosagem o qual é aqui indicado. A expressão "disfunção oftálmica angiogênica", tal como aqui utilizado, significa qualquer doença do olho a qual é causada por ou está associada com o crescimento ou proliferação dos vasos sanguíneos ou pelo vazamento dos vasos sanguíneos. Exemplos não limitativos de disfunções oftálmicas angiogênicas as quais são tratáveis usando os métodos da presente invenção incluem degeneração macular relacionada à idade (*por exemplo*, DMRI úmida, DMRI exudativa, *etc.*), oclusão da veia da retina (RVO), oclusão da veia central da retina (OVCR; *por exemplo*, edema macular após o OVCR), oclusão da veia da retina do ramo (BRVO), edema macular diabético (EMD), neovascularização de coroide (CNV; *por exemplo*, CNV miópica), neovascularização da íris, glaucoma neovascular, fibrose pós-cirúrgica no glaucoma, vitreoretinopatia proliferativa (PVR), neovascularização do

disco óptico, neovascularização da córnea, neovascularização da retina, neovascularização vitreal, pannus, pterygium, retinopatia vascular e retinopatias diabéticas tais como retinopatia diabética não proliferativa e retinopatia diabética proliferativa.

[0085] Retinopatia diabética é uma condição progressiva a qual pode ocorrer em pessoas as quais tem diabetes. Tipicamente, ela causa dano progressivo à retina, o revestimento sensível à luz na parte de trás do olho. A retinopatia diabética é uma séria complicação da diabetes ameaçadora da visão. Ao longo do tempo, a diabetes danifica os vasos sanguíneos na retina e a retinopatia diabética ocorre quando estes pequenos vasos sanguíneos vazam sangue e outros fluidos. A condição afeta tipicamente qualquer um dos olhos. Quanto mais tempo a pessoa apresentar diabetes, é mais provável que ela irá desenvolver retinopatia diabética. Se deixada sem tratamento, a retinopatia diabética pode causar cegueira.

[0086] Os sintomas da retinopatia diabética podem incluir:

- Ver pontos ou focos de flutuação

- Visão borrada

- Ter uma mancha escura ou vazia no centro da sua visão

- Dificuldade em ver bem à noite

[0087] Logo, a fim de preservar a visão, é crítico deter ou impedir a progressão da retinopatia diabética para os seus estágios mais ameaçadores da visão, *por exemplo*, retinopatia diabética proliferativa, edema macular diabético e / ou neovascularização do segmento anterior

(NSA). Klein *et al.*, *Mudanças no diâmetro dos vasos da retina e incidência e progressão da retinopatia diabética*, Arch. Opthamol. 130(6): 749 - 755 (2012).

[0088] A neovascularização do segmento anterior é a neovascularização da íris, e / ou a neovascularização definitiva do ângulo iridocorneal.

[0089] À medida que a retinopatia diabética progride, ela alcança estágios mais avançados, incluindo:

1. Retinopatia não proliferativa leve. Esta fase é caracterizada por pequenas áreas de inchaço tipo balão na retina, denominadas microaneurismas. Estes microaneurismas podem vazar fluido para a retina; então

2. Retinopatia moderada não proliferativa. À medida que a doença progride, os vasos sanguíneos que nutrem a retina podem inchar e distorcer. Podem também perder sua capacidade de transportar sangue. Ambas as condições causam alterações características na aparência da retina e podem contribuir para o edema macular diabético; então

3. Retinopatia não proliferativa severa. Nesta fase, muitos mais vasos sanguíneos são bloqueados, privando o suprimento de sangue para as áreas da retina. Estas áreas secretam fatores de crescimento que sinalizam a retina para o crescimento de novos vasos sanguíneos; e então

4. Retinopatia diabética proliferativa (RDP). Vide abaixo.

[0090] A retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) é uma retinopatia precoce em pacientes diabéticos a qual não é caracterizada pela neovascularização e cujo estágio pode também ser classificado de acordo com a Escala de Severidade da Retinopatia Diabética (DRSS). As

classificações da RDNP incluem, por exemplo, precoce, moderada, moderadamente severa e severa. Em uma modalidade da invenção, RDNP moderadamente severa a severa é atribuído um nível de severidade de 47 a 53 (*por exemplo*, 47 ou 53). Em uma modalidade da invenção, um paciente com RDNP moderadamente severa a severa (*por exemplo*, um humano, por exemplo, com 18 anos de idade ou mais velho com diabetes tipo 1 ou tipo 2) é caracterizada com um ou mais dos seguinte:

- sem edema macular (*por exemplo*, ameaçando o centro da mácula);

- pode seguramente adiar a fotocoagulação panretiniana por pelo menos 6 meses;

- apresenta uma pontuação das letras ETDRS para acuidade visual com melhor correção na linha de base (BCVA) de 69 ou maior (*por exemplo*, acuidade visual de Snellen de 20/40 ou melhor);

- sem neovascularização da retina;

- sem neovascularização do segmento anterior (NSA);

- sem hemorragia vítrea; e / ou

- sem descolamento tracional da retina.

[0091] A retinopatia diabética proliferativa (RDP) é a forma mais avançada de retinopatia diabética. Neste estágio, novos vasos sanguíneos frágeis podem começar a crescer na retina e dentro do vítreo, o fluido tipo gel que preenche a parte de trás do olho. Os novos vasos sanguíneos podem vazar sangue dentro do vítreo, turvando a visão.

[0092] Logo, a presente invenção inclui métodos para o tratamento ou prevenção da retinopatia diabética em um olho de um indivíduo, se o olho do indivíduo apresenta RDNP

moderadamente severa (retinopatia diabética não proliferativa) ou RDNP severa (*por exemplo*, RDNP moderadamente severa a severa) ou RDP (retinopatia diabética proliferativa), *por exemplo*, em que a DRSS para a retinopatia diabética dos indivíduos é 47 ou 53, pela administração de um antagonista do VEGF (*por exemplo*, 2 mg de aflibercept) ao olho do indivíduo sob um regime de dosagem aqui indicado. Em uma modalidade da invenção, o indivíduo não sofre de edema macular diabético (EMD) e / ou edema macular diabético que envolve o centro (CI-EMD). Em um paciente com uma retinopatia diabética não proliferativa, os regimes de dosagem aqui indicados podem ser usados para evitar a progressão do paciente para uma forma mais severa de RDNP ou para uma retinopatia diabética proliferativa, NSA, EMD e / ou CI-EMD. De fato, os regimes de dosagem da presente invenção podem ser usados para reverter um aumento na (ou evitar um aumento na) DRSS em um paciente que sofre de RDNP (*por exemplo*, o qual não sofre de EMD e / ou CI-EMD) por tanto quanto, por exemplo, 2 níveis ou mais, *por exemplo*, 3 níveis.

[0093] A Escala clínica internacional de Severidade da doença Retinopatia Diabética (DRSS), incluindo os níveis da mesma, é detalhada na tabela indicada na Figura 18.

[0094] Os indivíduos que sofrem de RDNP estão em risco de sofrer de diversas complicações ou eventos ameaçadores da visão (VTCs) e cegueira (*por exemplo*, cegueira secundária à referida VTC). Complicações ameaçadoras da visão são definidas como o resultado conjunto da RDP (inclusive de pacientes os quais apresentam hemorragia vítrea ou descolamento tracional da retina que se acredita

ser devido à RDP) e NSA. NSA é definida como a neovascularização da íris (pelo menos 2 horas cumulativas), e / ou neovascularização definitiva do ângulo iridocorneal. Os regimes de dosagem reduzem a incidência das referidas VTCs e / ou cegueira em indivíduos que sofrem de RDNP. Logo, a presente invenção fornece métodos para a prevenção da ocorrência ou recorrência (após uma ou mais ocorrências iniciais) de uma VTC e / ou cegueira em um indivíduo o qual, por exemplo, sofre de RDNP ou RDP pela administração, ao olho do indivíduo, um antagonista do VEGF (aflibercept, *por exemplo*, 2.0 mg) sob um regime de dosagem aqui indicado. Os referidos métodos podem incluir não apenas a etapa de tratamento de um olho que sofre de uma VTC, porém também o tratamento do outro olho mesmo se nenhuma VTC e / ou cegueira tenha ocorrido no outro olho de modo a evitar uma VTC e / ou cegueira.

FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

[0095] A presente invenção inclui métodos nos quais o antagonista do VEGF que é administrado ao olho do paciente está contido dentro de uma formulação farmacêutica. A formulação farmacêutica pode compreender o antagonista do VEGF junto com pelo menos um ingrediente inativo tal como, *por exemplo*, um carreador farmaceuticamente aceitável. Outros agentes podem ser incorporados na composição farmacêutica para fornecer transferência, distribuição, tolerância melhoradas, e similares. O termo "farmaceuticamente aceitável" significa aprovado por uma agência regulatória do governo federal ou estadual ou listado na Farmacopeia norte americana ou outra farmacopeia geralmente reconhecida para uso em animais, e mais

particularmente, em humanos. O termo “carreador” se refere a um diluente, adjuvante, excipiente, ou veículo com o qual o anticorpo é administrado. Uma multiplicidade de formulações adequadas pode ser encontrada no formulário conhecido de todos os químicos farmacêuticos: As Ciências Farmacêuticas de Remington (15ª edição, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1975), particularmente o Capítulo 87 por Blaug, Seymour, no mesmo. Estas formulações incluem, por exemplo, pós, pastas, unguentos, geleias, ceras, óleos, lipídeos, vesículas contendo lipídeos (catiônicas ou aniônicas) (tal como LIPOFECTIN™), conjugados de DNA, pastas de absorção anidras, emulsões óleo-em-água e água-em-óleo, emulsões carbowax (polietileno glicóis de diversos pesos moleculares), géis semissólidos e misturas semissólidas contendo carbowax. Quaisquer das misturas acima podem ser adequadas no contexto dos métodos da presente invenção, desde que o antagonista do VEGF não é inativado pela formulação e a formulação é fisiologicamente compatível e tolerável com a via de administração. Vide também Powell *et al*. PDA (1998) J Pharm Sci Technol. 52: 238 - 311 e as citações do mesmo para informações adicionais relacionadas a excipientes e carreadores bem conhecidos dos químicos farmacêuticos.

[0096] As formulações farmacêuticas úteis para administração por injeção no contexto da presente invenção podem ser preparadas pela dissolução, suspensão ou emulsificação de um antagonista do VEGF em um meio aquoso estéril ou um meio oleoso convencionalmente usado para injeções. Como o meio aquoso para injeções, existem, por exemplo, salina fisiológica, uma solução isotônica contendo

glicose e outros agentes auxiliares, *etc.*, os quais podem ser usados em combinação com qualquer agente de solubilização adequado, tal como um álcool (*por exemplo*, etanol), um poli álcool (*por exemplo*, propileno glicol, polietileno glicol), um tensoativos não iônico [*por exemplo*, polissorbato 80, HCO-50 (polioxietileno (50 mol) aduto de óleo de rícino hidrogenado)], *etc.* Como o meio oleoso, podem ser empregados, *por exemplo*, óleo de gergelim, óleo de soja, *etc.*, os quais podem ser usados em combinação com um agente de solubilização tal como benzil benzoato, benzil álcool, *etc.* A injeção logo preparada pode ser preenchida em uma ampola adequada se desejado.

[0097] Em uma modalidade da invenção, a formulação farmacêutica administrada a um indivíduo compreende aflibercept, *por exemplo*, cerca de 40 mg / mL de aflibercept, em 10 mM de fosfato de sódio, 40 mM de cloreto de sódio, 0.03 % de polissorbato 20 e 5 % de sacarose, pH 6.2.

[0098] Em uma modalidade da invenção, a formulação farmacêutica administrada a um indivíduo compreende um antagonista do VEGF (*por exemplo*, aflibercept ou conbercept, por exemplo, 40 mg / ml do mesmo) e:

(a) pirofosfato (*por exemplo*, 5 mM - 250 mM). Em uma modalidade da invenção, a formulação ainda inclui NaCl, citrato de sódio, ácido cítrico, manitol e polissorbato 80, *por exemplo*, pH 5.2;

(b) um tampão tal como um sal de histidina tal como histidina - HCl ou histidina - acetato (*por exemplo*, de 10 mM a 50 mM), *por exemplo*, pH 5.7 a 6.2; um açúcar tal como sacarose, trehalose, manitol ou glicose (*por exemplo*, mais

do que 6 %, porém não mais do que 10 %, por exemplo, 2.5 % a 10 %); e um tensoativo tal como polissorbato 20 e polissorbato 80 (*por exemplo*, 0 % ou 0.01 % a 0.03 %);

(c) um tampão contendo histidina tal como L-histidina / hidrocloreto de histidina; um tensoativo não iônico tal como polissorbato 20 (*por exemplo*, 0.03 %), um sal inorgânico tal como NaCl (*por exemplo*, 40 mM) e um carboidrato tal como sacarose (*por exemplo*, 5 %), *por exemplo* pH 6.0 - 6.5 (*por exemplo*, 6.2 ou 6.5);

(d) um tampão consistindo de um sal de histidina (*por exemplo*, em que o sal de histidina é histidina - HCl ou histidina - acetato, por exemplo, 10 mM a 50 mM) e apresentando um pH que varia de 5.7 a 6.2; um açúcar selecionado do grupo que consiste em sacarose, trehalose, manitol e glicose (*por exemplo*, mais do que 6 %, porém não mais do que 10 %); um tensoativo selecionado do grupo que consiste em polissorbato 20 e polissorbato 80 (*por exemplo*, 0 % a 0.1 %);

(e) ácido cítrico (*por exemplo*, 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM ou 30 mM), sacarose (*por exemplo*, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 % ou 10 %), arginina (*por exemplo*, 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM ou 50 mM ou 100 mM), e polissorbato 20 (*por exemplo*, 0.01 %, 0.02 %, 0.03 %, 0.04 %, 0.05 %, 0.06 %, 0.07 %, 0.08 %, 0.09 % ou 0.10 %);

(f) um tampão tal como fosfato, histidina, acetato, succinato, citrato, glutamato e / ou lactato (*por exemplo*, a 5 - 20 ou 5 - 50 mM); um tensoativo não iônico tal como um polissorbato (*por exemplo*, PS20 ou PS80), um polietileno glicol dodecil éter, um poloxâmero, 4-(1,1,3,3-tetrametil

butil)fenil-polietileno glicol, um alquil sacarídeo ou um alquil glicosídeo, um agente de tonificação tal como um poliol ou um aminoácido, por exemplo, sacarose, trehalose, sorbitol, manitol, glicerol, prolina, arginina, metionina, glicina ou lisina, em que a formulação apresenta uma osmolalidade final de cerca de 300 mOsm / kg, e em que a concentração de ânion cloreto é menor do que cerca de 10 mM; pH 5.0 - 6.5;

(g) acetato de sódio (*por exemplo*, 10 - 15 mM); sacarose (*por exemplo*, 7 %) ou trehalose (*por exemplo*, 8 %); e polissorbato 20 (*por exemplo*, 0.03 %), pH 5.5; ou

(h) qualquer um de: 10 mM de fosfato de sódio, 40 mM de cloreto de sódio, 5 % (p / v) de sacarose, 0.03 % (p / v) de polissorbato 20, pH 6.2; 10 mM de fosfato de sódio, 9 % (p / v) de sacarose, 0.03 % (p / v) de polissorbato 20, pH 6.2; 10 mM de fosfato de sódio, 40 mM de cloreto de sódio, 2 % (p / v) de prolina, 0.03 % (p / v) de polissorbato 20, pH 6.2; 10 mM de fosfato de sódio, 3 % (p / v) de prolina, 0.03 % (p / v) de polissorbato 20, pH 6.2; 10 mM de fosfato de sódio, 9 % (p / v) de trehalose, 0.03 % (p / v) de polissorbato 20, pH 6.2; 10 mM de histidina, 3 % (p / v) de prolina, 0.03 % (p / v) de polissorbato 20, pH 6.2; 10 mM de histidina, 9 % (p / v) de sacarose, 0.03 % (p / v) de polissorbato 20, pH 6.2; ou 10 mM de acetato, 9 % (p / v) de sacarose, 0.03 % (p / v) de polissorbato 20, pH 5.2.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

[0099] O antagonista do VEGF (ou a formulação farmacêutica compreendendo o antagonista do VEGF) pode ser administrado ao paciente por qualquer sistema de

distribuição e / ou método de administração conhecido. Em determinadas modalidades, o antagonista do VEGF é administrado ao paciente por injeção ocular, intraocular, intravitreal ou subconjuntival. Em outras modalidades, o antagonista do VEGF pode ser administrado ao paciente por administração tópica, *por exemplo*, por meio de gotas oftálmicas ou outro líquido, gel, unguento ou fluido o qual contém o antagonista do VEGF e pode ser diretamente aplicado ao olho. A administração ao olho de um paciente ou indivíduo se refere a qualquer método aceitável para a distribuição de um antagonista do VEGF (*por exemplo*, aflibercept) aos tecidos do olho do paciente ou indivíduo (*por exemplo*, injeção intravitreal). Em uma modalidade da invenção, a administração ao olho do indivíduo ou paciente se refere à distribuição de um antagonista do VEGF a um olho que sofre de uma disfunção oftálmica angiogênica (*por exemplo*, tal como aqui discutido), tal como RDNP, e, opcionalmente, à distribuição ao outro olho mesmo se não tão afligido. Em uma modalidade da invenção, a administração é injeção intravitreal usando uma seringa com um calibre de 30, agulha de injeção de ½ polegada (1,27 cm). Por exemplo, em uma modalidade da invenção, cerca de 50 µl é injetado intravitrealmente para distribuir cerca de 2 mg de antagonista do VEGF (*por exemplo*, aflibercept; por exemplo, em uma formulação farmacêutica incluindo aflibercept, *por exemplo*, cerca de 40 mg / mL de aflibercept, em 10 mM de fosfato de sódio, 40 mM de cloreto de sódio, 0.03 % de polissorbato 20, e 5 % de sacarose, pH 6.2). Em uma modalidade da invenção, 0.5 ou 2.0 mg de conbercept em uma formulação farmacêutica compreendendo

conbercept, ácido cítrico, sacarose, arginina e polissorbato 20 é injetada no olho.

[00100]Outras possíveis vias de administração incluem, *por exemplo*, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, intranasal, epidural e oral. Se a referida via de administração é usada, a distribuição não é ao olho, porém, a outro tecido tal como a pele, tecido muscular, peritônio, veia, subcutis, passagem nasal, dura ou boca.

QUANTIDADE DE ANTAGONISTA DO VEGF ADMINISTRADA

[00101]Cada dose de antagonista do VEGF (*por exemplo*, 0.5 mg ou 2 mg, por exemplo de aflibercept) administrada ao olho do paciente ao longo do curso do regime de tratamento podem conter a mesma, ou substancialmente a mesma, quantidade de antagonista do VEGF. Alternativamente, a quantidade de antagonista do VEGF contida dentro das doses individuais pode variar ao longo do curso do regime de tratamento. Por exemplo, em determinadas modalidades, uma primeira quantidade de antagonista do VEGF é administrada na dose inicial, uma segunda quantidade de antagonista do VEGF é administrada nas doses secundárias, e uma terceira quantidade de antagonista do VEGF é administrada nas doses terciárias. A presente invenção contempla esquemas de dosagem nos quais a quantidade de antagonista do VEGF contida dentro das doses individuais aumenta ao longo do tempo (*por exemplo*, cada dose subsequente contém mais antagonista do VEGF do que a última), diminui ao longo do tempo (*por exemplo*, cada dose subsequente contém menos antagonista do VEGF do que a última), inicialmente aumenta depois diminui, inicialmente diminui depois aumenta, ou

permanece a mesma ao longo do curso do regime de administração.

[00102]A quantidade de antagonista do VEGF administrada ao olho do paciente em cada dose (*por exemplo*, 0.5 mg ou 2 mg, por exemplo de aflibercept ou conbercept) é, na maioria dos casos, uma quantidade terapeuticamente eficaz. Tal como aqui utilizado, a frase "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma dose de antagonista do VEGF que resulta em uma melhora detectável em um ou mais sintomas ou índices de uma disfunção oftálmica angiogênica, ou uma dose de antagonista do VEGF que inibe, evita, diminui ou retarda a progressão de uma disfunção oftálmica angiogênica. No caso de um anticorpo anti-VEGF ou uma molécula quimérica baseada em um receptor de VEGF tal como VEGFR1R2-FcΔC1(a), uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser de cerca de 0.05 mg a cerca de 5 mg, *por exemplo*, cerca de 0.05 mg, cerca de 0.1 mg, cerca de 0.15 mg, cerca de 0.2 mg, cerca de 0.25 mg, cerca de 0.3 mg, cerca de 0.35 mg, cerca de 0.4 mg, cerca de 0.45 mg, cerca de 0.5 mg, cerca de 0.55 mg, cerca de 0.6 mg, cerca de 0.65 mg, cerca de 0.7 mg, cerca de 0.75 mg, cerca de 0.8 mg, cerca de 0.85 mg, cerca de 0.9 mg, cerca de 1.0 mg, cerca de 1.05 mg, cerca de 1.1 mg, cerca de 1.15 mg, cerca de 1.2 mg, cerca de 1.25 mg, cerca de 1.3 mg, cerca de 1.35 mg, cerca de 1.4 mg, cerca de 1.45 mg, cerca de 1.5 mg, cerca de 1.55 mg, cerca de 1.6 mg, cerca de 1.65 mg, cerca de 1.7 mg, cerca de 1.75 mg, cerca de 1.8 mg, cerca de 1.85 mg, cerca de 1.9 mg, cerca de 2.0 mg, cerca de 2.05 mg, cerca de 2.1 mg, cerca de 2.15 mg, cerca de 2.2 mg, cerca de 2.25 mg, cerca de 2.3 mg, cerca de 2.35 mg, cerca de 2.4 mg, cerca de 2.45

mg, cerca de 2.5 mg, cerca de 2.55 mg, cerca de 2.6 mg, cerca de 2.65 mg, cerca de 2.7 mg, cerca de 2.75 mg, cerca de 2.8 mg, cerca de 2.85 mg, cerca de 2.9 mg, cerca de 3.0 mg, cerca de 3.5 mg, cerca de 4.0 mg, cerca de 4.5 mg, ou cerca de 5.0 mg do anticorpo ou molécula quimérica baseada no receptor.

[00103]A quantidade de antagonista do VEGF contida dentro das doses individuais pode ser expressa em termos de miligramas de anticorpo por quilograma do peso corporal do paciente (*isto é*, mg / kg). Por exemplo, o antagonista do VEGF pode ser administrado a um paciente em uma dose de cerca de 0.0001 a cerca de 10 mg / kg do peso corporal do paciente.

POPULAÇÃO DE TRATAMENTO e EFICÁCIA

[00104]Os métodos da presente invenção são úteis para o tratamento de disfunções oftálmicas angiogênicas em pacientes os quais foram diagnosticados com ou estão em risco de serem afligidos com uma disfunção oftálmica angiogênica. Geralmente, os métodos da presente invenção demonstram eficácia dentro de 104 semanas do início do regime de tratamento (com a dose inicial administrada na "semana 0"), *por exemplo*, no final da semana 16, no final da semana 24, no final da semana 32, no final da semana 40, no final da semana 48, no final da semana 52, no final da semana 56, *etc.*

[00105]Em uma modalidade da invenção, no contexto dos métodos para o tratamento de disfunções oftálmicas angiogênicas tais como DR, RDP, RDNP, DMRI, OVCR e EMD, "eficácia" significa que, a partir do início do tratamento, o paciente exibe:

- uma perda de 15 ou menos (*por exemplo*, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ou 1) letras no Estudo do tratamento precoce da retinopatia diabética (ETDRS) no gráfico de acuidade visual;

- um ganho de um ou mais (*por exemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou mais) letras no gráfico ETDRS;

- manutenção de ou uma melhora na pontuação DRSS, *por exemplo*, redução na DRSS de 2 ou 3 etapas;

- uma redução na incidência ou na prevenção de complicações ameaçadoras da visão (VTC) e / ou cegueira e / ou edema macular diabético que envolve o centro; e / ou

- uma redução na ou manutenção da espessura central da retina;

por exemplo, em que um ou mais dos referidos objetivos são alcançados dentro de cerca de 24 ou 52 semanas do início do tratamento.

EMBALAGENS

[00106]Um aspecto da invenção é uma embalagem compreendendo:

um recipiente de fármaco; e

instruções para o uso do fármaco para o tratamento ou prevenção da retinopatia diabética em um paciente com necessidade do referido tratamento, as instruções indicando um uso do fármaco pela a administração do fármaco a um olho de um paciente,

(i) 3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16), ou

(ii) 3 ou 5 doses mensais seguidas por uma ou mais

doses secundárias a cada 8 semanas;

de cerca de 2 mg de antagonista do VEGF que é uma molécula quimérica baseada em um receptor de VEGF.

[00107]Outro aspecto da invenção é uma embalagem em que o antagonista do VEGF

(i) compreende (1) um componente VEGFR1 compreendendo os aminoácidos 27 a 129 da SEQ ID NO: 2; (2) um componente VEGFR2 compreendendo os aminoácidos 130 - 231 da SEQ ID NO: 2; e (3) um componente de multimerização compreendendo os aminoácidos 232 - 457 da SEQ ID NO: 2;

(ii) compreende (1) um domínio 2 tipo imunoglobina (Ig) de um primeiro receptor de VEGF e (2) domínio 3 de Ig de um segundo receptor de VEGF, e (3) um componente de multimerização;

(iii) é aflibercept; ou

(iv) é conbercept.

[00108]Outro aspecto da invenção é uma embalagem em que as instruções indicam que o fármaco é administrado por injeção intravitreal.

[00109]Outro aspecto da invenção é uma embalagem em que as instruções indicam que o fármaco é administrado em 3 ou 5 doses mensais seguidas por uma ou mais doses a cada 8 semanas.

[00110]Outro aspecto da invenção é uma embalagem em que as instruções indicam que o fármaco é administrado em 3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16).

[00111]Outro aspecto da invenção é uma embalagem em que as instruções indicam que o fármaco é administrado em

uma dose a cada 8 semanas.

[00112]Um aspecto da invenção é uma embalagem compreendendo:

um recipiente de fármaco; e

instruções para o uso do fármaco para o tratamento ou prevenção de retinopatia diabética proliferativa em um paciente com necessidade do referido tratamento, as instruções indicando um uso do fármaco pela a administração do fármaco a um olho de um paciente,

(i) 3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16), ou

(ii) 3 ou 5 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 8 semanas;

de cerca de 2 mg de antagonista do VEGF que é uma molécula quimérica baseada em um receptor de VEGF.

[00113]Outro aspecto da invenção é uma embalagem em que o antagonista do VEGF

(i) compreende (1) um componente VEGFR1 compreendendo os aminoácidos 27 a 129 da SEQ ID NO: 2; (2) um componente VEGFR2 compreendendo os aminoácidos 130 - 231 da SEQ ID NO: 2; e (3) um componente de multimerização compreendendo os aminoácidos 232 - 457 da SEQ ID NO: 2;

(ii) compreende (1) um domínio 2 tipo imunoglobina (Ig) de um primeiro receptor de VEGF e (2) domínio 3 de Ig de um segundo receptor de VEGF, e (3) um componente de multimerização;

(iii) é aflibercept; ou

(iv) é conbercept.

EXEMPLOS

[00114]Os exemplos a seguir são apresentados de modo a fornecer a um técnico no assunto uma completa divulgação e descrição de como fazer e utilizar os métodos e composições da invenção, e não pretendem limitar o escopo daquilo que os inventores consideram ser a sua invenção. Esforços têm sido feitos para garantir a precisão com relação aos números utilizados (por exemplo, quantidades, temperatura, etc.), porém, alguns erros experimentais e desvios devem ser contabilizados. Salvo indicação em contrário, as partes são partes em peso, o peso molecular é o peso molecular médio, a temperatura está em graus centígrados, e a pressão é ou está próxima da atmosférica.

[00115]O exemplo de antagonista do VEGF utilizado em todos os Exemplos indicados abaixo é (salvo indicação em contrário) uma molécula dimérica apresentando duas unidades de ligação de VEGF funcionais. Cada unidade de ligação funcional compreende o domínio 2 de Ig de VEGFR1 fundido ao domínio 3 de Ig de VEGFR2, o qual é, por sua vez, fundido à região de dobra de um domínio Fc de IgG1 humano (VEGFR1R2-FcΔC1(a); codificado pela SEQ ID NO: 1). Este antagonista do VEGF é referido nos exemplos abaixo como “VEGFT”. Para fins dos Exemplos a seguir, a dosagem “mensalmente” é equivalente à dosagem uma vez a cada quatro semanas.

Exemplo 1: Ensaio clínico de Fase I da molécula quimérica baseada no receptor de VEGF (VEGFT) administrada intravitrealmente em indivíduos com DMRI neovascular

[00116]Neste estudo de fase I, 21 indivíduos com DMRI neovascular receberam uma única dose intravitreal (IVT) de VEGFT. Cinco grupos de três indivíduos cada receberam tanto

0.05, 0.15, 0.5, 2 ou 4 mg de VEGFT, e um sexto grupo de seis indivíduos recebeu 1 mg. Não foram relatados eventos adversos sérios relacionados ao fármaco em estudo e não foi relatada intrainflamação ocular identificável. Os resultados preliminares mostraram que, após a injeção do VEGFT, uma rápida diminuição da espessura foveal e do volume macular foi observada, a qual foi mantida ao longo de 6 semanas. No dia 43 em todos os grupos de doses, a espessura média do excesso da retina [espessura do excesso da retina = (espessura da retina - 179 µ)] na tomografia de coerência óptica (OCT) foi reduzida de 119 µ para 27 µ, conforme avaliado pela Varredura Macular Rápida e de 194 µ para 60 µ, tal como avaliado usando uma única varredura de pólo posterior. O aumento médio da acuidade visual com melhor correção (BCVA) foi de 4,75 letras, e a BCVA foi estável ou melhorou em 95 % dos indivíduos. Nos 2 grupos de maior dose (2 e 4 mg), o aumento médio da acuidade visual com melhor correção (BCVA) foi de 13,5 letras, com 3 dos 6 indivíduos demonstrando melhora superior ou igual a 3 linhas.

Exemplo 2: Ensaio clínico de Fase II de doses repetidas da molécula quimérica baseada no receptor de VEGF (VEGFT) administrada intravitrealmente em indivíduos com DMRI neovascular

[00117]Este estudo foi um estudo randomizado, duplamente marcado de 3 doses (0.5, 2 e 4 mg) de VEGFT testado em intervalos de dosagem de 4 semanas e / ou 12 semanas. Existiam 5 ramificações de tratamento neste estudo, como segue: 1) 0.5 mg a cada 4 semanas, 2) 0.5 mg a cada 12 semanas, 3) 2 mg a cada 4 semanas, 4) 2 mg a cada

12 semanas e 5) 4 mg a cada 12 semanas. Os indivíduos foram doseados em um intervalo fixo para as primeiras 12 semanas, após o qual eles foram avaliados a cada 4 semanas por 9 meses, durante os quais as doses adicionais foram administradas com base em critérios pré especificados. Todos os indivíduos foram, então, acompanhados por um ano após sua última dose de VEGFT. Dados preliminares de uma análise intermediária pré-planejada indicou que o VEGFT alcançou o seu ponto final primário de uma redução estatisticamente significativa na espessura da retina após 12 semanas em comparação com a linha de base (todos os grupos combinados, diminuição de 135 µ, $p < 0.0001$). A mudança média na acuidade visual a partir da linha de base, um ponto final chave secundário do estudo, também demonstrou melhora estatisticamente significativa (todos os grupos combinados, aumento de 5.9 letras, $p < 0.0001$). Além disso, os pacientes nos grupos de dose que receberam apenas uma única dose, em média, demonstraram uma diminuição na espessura do excesso da retina ($p < 0.0001$) e um aumento na acuidade visual ($p = 0.012$) em 12 semanas. Não houve eventos adversos sérios relacionados ao fármaco, e o tratamento com os antagonistas do VEGF foi, geralmente, bem tolerado. Os eventos adversos mais comuns foram aqueles tipicamente associados com injeções intravitreais.

Exemplo 3: Ensaio clínico de Fase I da molécula quimérica baseada no receptor de VEGF (VEGFT) administrada sistemicamente em indivíduos com DMRI neovascular

[00118]Este estudo foi um estudo de tolerabilidade e bioefeito, seguro com o aumento da dose, controlado por placebo, grupo sequencial, de VEGFT por infusão IV em

indivíduos com DMRI neovascular. Grupos de 8 indivíduos que atendem os critérios de eligibilidade para neovascularização de coroide (CNV) subfoveal relacionada à DMRI foram designados para receber 4 injeções IV de VEGFT ou placebo em níveis de dose de 0.3, 1 ou 3 mg / kg ao longo de um período de 8 semanas.

[00119]Os eventos mais adversos que foram atribuídos ao VEGFT foram leve a moderado em severidade, porém 2 dos 5 indivíduos tratados com 3 mg / kg experimentaram toxicidade limitante da dose (DLT) (um com hipertensão Grau 4 e um com proteinúria Grau 2); sendo assim, todos os indivíduos no grupo de dose de 3 mg / kg não entraram no estudo. As mudanças percentuais médias na espessura do excesso da retina foram: -12 %, -10 %, -66 % e -60 % para o placebo, nos grupos de dose 0.3, 1 e 3 mg / kg no dia 15 (ANOVA $p < 0.02$), e -5.6 %, +47.1 % e -63.3 % para o placebo, nos grupos de dose 0.3 e 1 mg / kg no dia 71 (ANOVA $p < 0.02$). Houve uma melhora numérica na BCVA nos indivíduos tratados com VEGFT. Como seriam esperados em um estudo tão pequeno, os resultados não foram estatisticamente significativos.

Exemplo 4: Ensaios clínicos de Fase III de eficácia, segurança e tolerabilidade de doses repetidas de VEGFT intravitreal em indivíduos com degeneração macular neovascular relacionada à idade

A. Objetivos, Hipóteses e Pontos finais

[00120]Dois ensaios clínicos paralelos de fase III foram realizados para investigar o uso de VEGFT para tratar pacientes com a forma neovascular de degeneração macular relacionada à idade (Estudo 1 e Estudo 2). O objetivo primário destes estudos foi avaliar a eficácia do VEGFT

administrado por IVT em comparação com ranibizumab (Lucentis®, Genentech, Inc.), em um paradigma de não inferioridade, na prevenção de perda de visão moderada em indivíduos com todos os subtipos de DMRI neovascular.

[00121]Os objetivos secundários foram (a) avaliar a segurança e tolerabilidade da administração IVT de VEGFT repetida em indivíduos com todos os subtipos de DMRI neovascular por períodos de até 2 anos; e (b) avaliar o efeito da administração IVT de VEGFT repetida na qualidade de vida relacionada à visão (QOL) em indivíduos com todos os subtipos de DMRI neovascular.

[00122]A hipótese primária destes estudos de que a proporção de indivíduos tratada com VEGFT com BCVA estável ou melhorado (perda < 15 letras) é similar à proporção tratada com ranibizumab os quais apresentaram BCVA estável ou melhorado, assim, demonstrando não inferioridade.

[00123]O ponto final primário para estes estudos foi a prevenção da perda de visão maior do que ou igual a 15 letras no gráfico ETDRS, em comparação com a linha de base, em 52 semanas. Ponto finais secundários foram como segue: (a) mudança a partir da linha de base na Semana 52 na classificação das letras no gráfico ETDRS; (b) ganho a partir da linha de base na Semana 52 de 15 letras ou mais no gráfico ETDRS; (c) mudança a partir da linha de base na Semana 52 na classificação NEI VFQ-25 total; e (d) mudança a partir da linha de base na Semana 52 na área da CNV.

B. Desenho do estudo

[00124]Para cada estudo, os indivíduos foram aleatoriamente atribuídos uma proporção 1:1:1:1 de 1 dos 4 regimes de dosagem: (1) 2 mg de VEGFT administrado a cada 4

semanas (2Q4); (2) 0.5 mg de VEGFT administrado a cada 4 semanas (0.5Q4); (3) 2 mg de VEGFT administrado a cada 4 semanas até a semana 8 e então a cada 8 semanas (com injeção fictícia nas visitas da semana intermediária 4 quando o fármaco em estudo não foi administrado (2 a cada 8 semanas); e (4) 0.5 mg de ranibizumab administrado a cada 4 semanas (RQ4). Os indivíduos (2 a cada 8 semanas) foram atribuídos a receber injeção de 2 mg a cada 4 semanas até a semana 8 e então uma injeção fictícia nas visitas da semana intermediária 4 (quando o fármaco em estudo não foi administrado) durante as primeiras 52 semanas dos estudos. (nenhuma injeção fictícia foi dada na semana 52).

[00125]A duração do estudo para cada indivíduo foi agendada para ser de 96 semanas mais o período de recrutamento. Para as primeiras 52 semanas (ano 1), os indivíduos receberam uma injeção IVT ou fictícia no olho do estudo a cada 4 semanas. (nenhuma injeção fictícia foi dada na semana 52). Durante o segundo ano do estudo, os indivíduos foram avaliados a cada 4 semanas e irão receber injeção IVT do fármaco em estudo em intervalos determinados por critérios de dosagem específicos, porém, pelo menos a cada 12 semanas (durante o segundo ano do estudo, as injeções fictícias não foram dadas). Durante este período, as injeções podem ser dadas tão frequentemente quanto a cada 4 semanas, porém, não menos frequentemente do que a cada 12 semanas, de acordo com os seguintes critérios: (i) aumento na espessura central da retina de ≥ 100 µm em comparação com o menor valor prévio medido por tomografia de coerência óptica (OCT); ou (ii) uma perda da melhor classificação prévia das letras de pelo menos 5 letras

ETDRS em conjunto com fluido recorrente tal como indicado por OCT; ou (iii) fluido novo ou persistente tal como indicado por OCT; ou (iv) novo início de neovascularização clássica ou vazamento novo ou persistente na angiografia com fluoresceína (FA); ou (v) nova hemorragia macular; ou (vi) 12 semanas se passaram desde a injeção prévia. De acordo com o presente protocolo, os indivíduos devem receber uma injeção pelo menos a cada 12 semanas.

[00126]Os indivíduos foram avaliados em intervalos de 4 semanas para a segurança e acuidade visual com melhor correção (BCVA) usando o protocolo ETDRS de 4 metros. A qualidade de vida (QOL) foi avaliada usando o questionário NEI VFQ-25. Exames de OCT e FA foram realizados periodicamente.

[00127]Aproximadamente 1200 indivíduos foram registrados, com um registro alvo de 300 indivíduos por ramificação do tratamento.

[00128]Para ser elegível para este estudo, os indivíduos foram requeridos apresentar neovascularização de coroide (CNV) subfoveal secundária à DMRI. A CNV "subfoveal" foi definida como a presença de neovascularização subfoveal, documentada por FA, ou presença de uma lesão a qual é justafoveal em localização angiograficamente, porém afeta a fóvea. A eligibilidade do indivíduo foi confirmada com base em critérios angiográficos antes da randomização.

[00129]Apenas um olho foi designado como o olho do estudo. Para os indivíduos os quais atenderam os critérios de eligibilidade em qualquer um dos olhos, o olho com o pior VA foi selecionado como o olho do estudo. Se qualquer

um dos olhos apresentaram VA igual, o olho com as lentes e meio ocular mais claros e menor quantidade de cicatriz subfoveal ou atrofia geográfica foi selecionado. Se não houvesse base objetiva para selecionar o olho do estudo, fatores tais como dominância ocular, outra patologia oftalmológica e preferência do indivíduo foram consideradas ao fazer a seleção.

[00130]Os critérios de inclusão para ambos os estudos são como segue: (i) assinatura do consentimento informado; (ii) pelo menos 50 anos de idade; (iii) lesões da CNV subfoveais primárias ativas secundárias à DMRI, incluindo lesões justafoveais que afetam a fóvea tal como evidenciado por FA no olho do estudo; (iv) CNV de pelo menos 50 % do tamanho total da lesão; (v) estudo do tratamento precoce da retinopatia diabética (ETDRS) com acuidade visual com melhor correção de: 20/40 a 20/320 (classificação das letras de 73 a 25) no olho do estudo; (vi) disposto, comprometido e capaz de retornar para todas as visitas clínicas e completar todos os procedimentos relacionados ao estudo; e (vii) capaz de ler, entender e disposto a assinar o formulário de consentimento informado (ou, se incapaz de ler devido a deficiência visual, ser lido na íntegra pela pessoa que administra o consentimento informado ou por um membro da família,

[00131]Os critérios de exclusão para ambos os estudos foram os seguintes: 1. Qualquer tratamento oftalmológico ou sistêmico prévio (no olho do estudo) ou cirurgia para a DMRI neovascular, exceto suplementos alimentares ou vitaminas. 2. Qualquer terapia prévia ou concomitante com outro agente investigatório para o tratamento da DMRI

neovascular no olho do estudo, exceto suplemento alimentar ou vitaminas. 3. Tratamento prévio com agentes anti-VEGF da seguinte forma: (a) Tratamento prévio com terapia anti-VEGF no olho do estudo não foi permitido; (b) Tratamento prévio com terapia anti-VEGF no olho do estudo com um agente investigatório (não aprovado pelo FDA, por exemplo, bevacizumab) foi permitido até 3 meses antes da primeira dose do estudo, e os referidos tratamentos não foram permitidos durante o estudo; (c) Tratamento prévio com uma terapia anti-VEGF aprovada no outro olho foi permitido; (d) Terapia prévia anti-VEGF sistêmica, investigatória ou aprovada pelo FDA / Health Canada, só foi permitida até 3 meses antes da primeira dose, e não foi permitida durante o estudo. 4. Tamanho total da lesão > 12 áreas de disco (30,5 mm^2, incluindo sangue, cicatrizes e neovascularização) tal como avaliado por FA no olho do estudo. 5. Hemorragia subretiniana a qual é 50 % ou mais da área total da lesão, ou se o sangue estiver abaixo da fóvea e por 1 ou mais áreas do disco em tamanho no olho do estudo (se o sangue estiver abaixo da fóvea, então a fóvea deve ser circundada por 270 graus pela CNV visível). 6. Cicatriz ou fibrose, perfazendo > 50 % da lesão total no olho do estudo. 7. Cicatriz, fibrose ou atrofia envolvendo o centro da fóvea. 8. Presença de lágrimas ou rasgos epiteliais de pigmento retiniano envolvendo a mácula no olho do estudo. 9. Histórico de qualquer hemorragia vítrea nas 4 semanas anteriores à Visita 1 no olho do estudo. 10. Presença de outras causas de CNV, incluindo miopia patológica (equivalente esférico de -8 dioptrias ou mais negativo, ou comprimento axial de 25 mm ou mais), síndrome de

histoplasmose ocular, estrias angioidais, ruptura coroidal ou coroidite multifocal no olho do estudo. 11. Histórico ou evidência clínica de retinopatia diabética, edema macular diabético ou qualquer outra doença vascular que afete a retina, além de DMRI, em qualquer um dos olhos. 12. Vitrectomia prévia no olho do estudo. 13. Histórico de descolamento de retina ou tratamento ou cirurgia para descolamento de retina no olho do estudo. 14. Qualquer histórico de furo macular em estágio 2 e acima no olho do estudo. 15. Qualquer cirurgia intraocular ou periocular dentro de 3 meses do Dia 1 no olho do estudo, exceto cirurgia da pálpebra, a qual não pode ter ocorrido dentro de 1 mês do Dia 1, desde que seja improvável que interfira com a injeção. 16. Trabeculectomia prévia ou outra cirurgia de filtração no olho do estudo. 17. Glaucoma incontrolado (definido como pressão intraocular maior do que ou igual a 25 mm Hg apesar do tratamento com medicação anti-glaucoma) no olho do estudo. 18. Inflamação intraocular ativa em qualquer um dos olhos. 19. Infecção ocular ou periocular ativa em qualquer um dos olhos. 20. Qualquer infecção ocular ou periocular dentro das últimas 2 semanas antes da triagem em qualquer um dos olhos. 21. Qualquer histórico de uveíte em qualquer um dos olhos. 22. Esclerite ou episclerite ativa em qualquer um dos olhos. 23. Presença ou histórico de escleromalácia em qualquer um dos olhos. 24. Afacía ou pseudofacía com ausência de cápsula posterior (a menos que tenha ocorrido como resultado de uma granada de ítrio de alumínio [YAG] após a capsulotomia) no olho do estudo. 25. Radiação terapêutica anterior na região do olho do estudo. 26. Histórico de transplante de córnea ou

distrofia da córnea no olho do estudo. 27. Opacidades médias significativas, incluindo catarata, no olho do estudo, as quais podem interferir com a acuidade visual, avaliação de segurança ou fotografia do fundo. 28. Qualquer condição intraocular simultânea no olho do estudo (por exemplo, catarata) a qual, na opinião do investigador, poderia requerer intervenção médica ou cirúrgica durante o período de estudo de 96 semanas. 29. Qualquer condição ocular simultânea no olho do estudo a qual, na opinião do investigador, poderia aumentar o risco para o indivíduo além daquele esperado para os procedimentos padrão de injeção intraocular, ou a qual, de outra forma, poderia interferir com o procedimento de injeção ou com a avaliação da eficácia ou segurança. 30. Histórico de outras doenças, disfunções metabólicas, descobertas no exame físico ou no exame clínico-laboratoriais, as quais forneçam a suspeita de uma doença ou condição que contraindique o uso de um fármaco investigatório ou que possa afetar a interpretação dos resultados do estudo ou colocar o indivíduo em alto risco de complicações de tratamento. 31. Participação como um indivíduo em qualquer estudo clínico nas 12 semanas anteriores ao Dia 1. 32. Qualquer tratamento sistêmico ou ocular com um agente investigatório nos últimos 3 meses antes do Dia 1. 33. Uso de esteroides de longa ação, sistemicamente ou intraocularmente, nos 6 meses que antecedem o Dia 1. 34. Qualquer histórico de alergia à iodo povidona. 35. Alergia grave conhecida à fluoresceína sódica para injeção em angiografia. 36. Presença de qualquer contraindicação indicada para a marca aprovada pelo FDA para ranibizumab (Lucentis®). 37. Mulheres as quais estavam

grávidas, amamentando ou com potencial para engravidar, não dispostas a praticar contracepção adequada ao longo do estudo. Medidas adequadas de contracepção incluem contraceptivos orais (uso estável por 2 ou mais ciclos antes da triagem); DIU; Depo-Provera®; sistemas de implantes Norplant®; ligadura tubária bilateral; vasectomia; preservativos ou diafragma associado a esponja, espuma ou gel contraceptivo.

[00132]Os indivíduos não foram autorizados a receber qualquer agente padrão ou investigatório para o tratamento da sua DMRI no olho do estudo além daquele atribuído ao tratamento do estudo com VEGFT ou ranibizumab, tal como especificado pelo protocolo, até que as avaliações das visitas de finalização / término precoce fossem completadas. Isto inclui medicações administradas localmente (*por exemplo*, vias IVT, tópica, justa-escleral ou periorbital), bem como aquelas administradas sistemicamente com a intenção de tratar o olho do estudo e / ou o outro olho.

[00133]Os procedimentos do estudo estão resumidos como segue:

- Acuidade visual com melhor correção: a função visual do olho do estudo e do outro olho foram avaliadas usando p protocolo ETDRS (o Grupo do estudo do tratamento precoce da retinopatia diabética) em 4 metros. Os examinadores da acuidade visual deveriam ser certificados para garantir a medida consistente da BCVA. Os examinadores da VA foram requeridos permanecer cegos quanto ao tratamento atribuído.

- Tomografia de coerência óptica: características da retina e das lesões foram avaliadas usando OCT no olho do

estudo. Na Visita de Triagem (Visita 1), as imagens foram capturadas e transmitidas para ambos os olhos. Todas as imagens de OCT foram capturadas usando Zeiss Stratus OCT™ com software da versão 3 ou superior. As imagens de OCT foram enviadas para um centro de leitura independente em que as imagens foram lidas por leitores cegos nas visitas em que as OCTs foram requeridas. Todas as OCTs foram eletronicamente arquivadas no local como parte da documentação fonte. Um subconjunto de imagens de OCT foram lidas. Os técnicos de OCT deveriam ser certificados pelo centro de leitura para garantir a consistência e qualidade na aquisição das imagens. Esforços adequados foram feitos para garantir que os técnicos de OCT no local permanecessem cegos quanto ao tratamento atribuído.

- Fotografia do fundo e Angiografia com fluoresceína (FA): O estado anatômico da vasculatura da retina do olho do estudo foi avaliado por exame funduscópico, fotografia do fundo e FA. Na Visita de Triagem (Visita 1), o exame funduscópico, fotografia do fundo e FA foram capturados e transmitidos para ambos os olhos. As imagens do fundo e angiográficas foram enviadas para um centro de leitura independente no qual as imagens foram lidas por leitores cegos. O centro de leitura confirmou a elegibilidade do indivíduo com base em critérios angiográficos antes da randomização. Todas as fotografias de FAs e fundo foram arquivadas no local como parte da documentação fonte. Os fotógrafos deveriam ser certificados pelo centro de leitura para garantir consistência e qualidade na aquisição da imagem. Esforços adequados foram feitos para garantir que todos os fotógrafos no local eram cegos quanto ao

tratamento atribuído.

- Qualidade de vida relacionada à visão: A qualidade de vida relacionada à visão foi avaliada usando o Questionário de Função Visual de 25 itens do Instituto Nacional do Olho (NEI VFQ-25) no formato de entrevista. NEI VFQ-25 foi administrado por funcionários certificados em uma central de atendimento contratada. Na visita de triagem, os locais auxiliaram o indivíduo e iniciaram a primeira ligação para a central de atendimento para coletar todas as informações de contato do indivíduo e completar o primeiro NEI VFQ-25 por telefone antes da randomização e injeção IVT. Para todas as visitas subsequentes, a central de atendimento ligou para o indivíduo por telefone, antes da injeção IVT, para completar o questionário.

- Pressão intraocular: a pressão intraocular (PIO) do olho do estudo foi medida usando tonometria de aplanação ou Tonopen. O mesmo método de medida da PIO foi usado em cada indivíduo ao longo do estudo.

C. Resumo dos resultados (dados da semana 52)

[00134]O ponto final primário (prevenção de perda de visão moderada ou severa tal como definido acima) foi alcançado por todos os três grupos VEGFT (2Q4, 0.5Q4 e 2Q8) neste estudo. Os resultados de ambos os estudos estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1

	0.5 mg de ranibizumab mensalmente (RQ4)	0.5 mg de VEGFT mensalmente (0.5Q4)	2 mg de VEGFT mensalmente (2Q4)	2 mg de VEGFT a cada 8 semanas[a]

				(2Q8)
Manutenção da visão* (% pacientes com perda < do que 15 letras) na semana 52 *versus* na linha de base				
Estudo 1	94.4 %	95.9 %**	95.1 %**	95.1 %**
Estudo 2	94.4 %	96.3 %**	95.6 %**	95.6 %**
Melhora média na visão* (letras) em 52 semanas *versus* na linha de base (p-valor vs RQ4)***				
Estudo 1	8.1	6.9 (NS)	10.9 (p < 0.01)	7.9 (NS)
Estudo 2	9.4	9.7 (NS)	7.6 (NS)	8.9 (NS

[a] *Após três doses iniciais mensais*

** Acuidade visual foi medida como o número total de letras lidas corretamente no gráfico do olho do Estudo do tratamento precoce da retinopatia diabética (ETDRS).*

*** Estatisticamente não inferior com base em uma margem de inferioridade de 10 %, usando a abordagem do intervalo de confiança (95.1 % e 95 % para o Estudo 1 e Estudo 2, respectivamente)*

**** Teste para superioridade*

NS = não significativo

[00135]No Estudo 1, os pacientes que receberam 2 mg de VEGFT mensalmente (2Q4) alcançaram um melhora média estatisticamente significativa maior na acuidade visual na semana 52 *versus* na linha de base (ponto final secundário), em comparação com 0.5 mg de ranibizumab mensalmente (RQ4); os pacientes que receberam 2 mg de VEGFT mensalmente

ganharam, em média, 10.9 letras, em comparação com um ganho em média de 8.1 letras com 0.5 mg de ranibizumab doseados a cada mês ($p < 0.01$). Todos os outros grupos de dose de VEGFT no Estudo 1 e todos os grupos de dose no Estudo 2 não foram estatisticamente diferentes para o ranibizumab neste ponto final secundário.

[00136]Um perfil de segurança geralmente favorável foi observado para ambos VEGFT e ranibizumab. A incidência de eventos adversos emergentes do tratamento oftalmológico foi equilibrada entre os quatro grupos de tratamentos em ambos os estudos, com os eventos mais frequentes associados ao procedimento de injeção, a doença subjacente e / ou o processo de envelhecimento. Os eventos adversos oculares mais frequentes foram hemorragia da conjuntiva, degeneração macular, dor ocular, hemorragia da retina e flutuação vítrea. Os eventos adversos não-oculares sérios mais frequentes foram típicos daqueles reportados nesta população idosa a qual recebeu tratamento intravitreal para DMRI úmida; os eventos mais frequentemente reportados foram quedas, pneumonia, infarto do miocárdio, fibrilação atrial, câncer de mama e síndrome coronariana aguda. Não houve diferenças notáveis entre as ramificações do estudo.

Exemplo 5: Ensaio clínico de fase II de VEGFT em indivíduos com edema macular diabético (EMD)

[00137]Neste estudo, 221 pacientes com EMD clinicamente significativa com envolvimento macular central foram randomizados e 219 pacientes foram tratados com uma distribuição equilibrada em cinco grupos. O grupo controle recebeu terapia com laser macular na linha de base, e os pacientes foram elegíveis para tratamentos repetidos com

laser, porém, não mais frequentemente do que um intervalo de 16 semanas. Os quatro grupos restantes receberam VEGFT por injeção intravitreal como segue: dois grupos receberam 0.5 ou 2 mg de VEGFT uma vez a cada quatro semanas ao longo de um período de dosagem de 12 meses (0.5Q4 e 2Q4, respectivamente). Dois grupos receberam três doses iniciais de 2 mg de VEGFT uma vez a cada quatro semanas (*isto é*, na linha de base e nas semanas 4 e 8), seguido ao longo da semana 52 tanto pela dosagem uma vez a cada 8 semanas (2 a cada 8 semanas) ou dosagem tal como necessário com critérios de dosagem de repetição muito severos (PRN). Os ganhos médios na acuidade visual *versus* na linha de base estão mostrados na Tabela 2:

Tabela 2

	n	Mudança média na acuidade visual na semana 24 *versus* na linha de base (letras)	Mudança média na acuidade visual na semana 52 *versus* na linha de base (letras)
Laser	44	2.5	-1.3
0.5 mg de VEGFT mensalmente (0.5Q4)	44	8.6**	11.0**
2 mg de VEGFT mensalmente (2Q4)	44	11.4**	13.1**
2 mg de VEGFT a cada 8 semanas[a]	42	8.5**	9.7**

(2Q8)			
2 mg VEGFT tal como necessário[a] (PRN)	45	10.3**	12.0**

[a] Após três doses iniciais mensais

*** p < 0.01 versus laser*

[00138]Neste estudo, os ganhos de acuidade visual alcançados com a administração de VEGFT na semana 24 foram mantidos ou numericamente melhorados até o final do estudo na semana 52 em todos os grupos de estudo com VEGFT, incluindo 2 mg doseados a cada dois meses.

[00139]Tal como demonstrados nos Exemplos acima, a administração de VEGFT aos pacientes que sofrem de disfunções oftálmicas angiogênicas (*por exemplo*, DMRI e EMD) em uma frequência de uma vez a cada 8 semanas, após uma única dose inicial e duas doses secundárias administradas quatro semanas separadas, resultaram na prevenção significativa de perda de visão moderada ou severa ou melhoras na acuidade visual.

Exemplo 6: Ensaio randomizado, multicentro, duplamente marcado no tratamento de pacientes naïve com edema macular secundário a OVCR

[00140]Neste estudo de fase 3 randomizado, duplamente marcado, os pacientes receberam mensalmente 6 injeções de 2 mg de VEGFT intravitreal (114 pacientes) ou injeções fictícias (73 pacientes). A partir da Semana 24 até a Semana 52, todos os pacientes receberam 2 mg de VEGFT tal como necessário (PRN) de acordo com os critérios de retratamento. Logo, "pacientes tratados com injeção

fictícia" significa pacientes os quais receberam injeções fictícias uma vez a cada quatro semanas a partir da Semana 0 até a Semana 20, seguidas por VEGFT intravitreal tal como necessário a partir da Semana 24 até a Semana 52. Os "pacientes tratados com VEGFT" significa os pacientes os quais receberam injeções intravitreais de VEGFT uma vez a cada quatro semanas a partir da Semana 0 até a Semana 20, seguidas por VEGFT intravitreal tal como necessário a partir da Semana 24 até a Semana 52. O ponto final primário foi a proporção de pacientes os quais ganharam ≥ 15 de letras ETDRS a partir da linha de base na Semana 24. Resultados secundários visuais, anatômicos e de qualidade de vida NEI VFQ-25 nas Semanas 24 e 52 foram também avaliados.

[00141]Na Semana 24, 56.1 % dos pacientes tratados com VEGFT ganharam ≥ 15 letras ETDRS a partir da linha de base *vs* 12.3 % de pacientes tratados com injeção fictícia ($P < 0.0001$). De forma similar, na Semana 52, 55.3 % dos pacientes tratados com VEGFT ganharam ≥ 15 letras *vs* 30.1 % de pacientes tratados com injeção fictícia ($P < 0.01$). Na Semana 52, os pacientes tratados com VEGFT ganharam uma média de 16.2 letras *vs* 3.8 letras para os pacientes tratados com injeção fictícia ($P < 0.001$). o número médio de injeções foi de 2.7 para os pacientes tratados com VEGFT *vs* 3.9 para os pacientes tratados com injeção fictícia. A mudança média na espessura central da retina foi de -413.0 µm para os pacientes tratados com VEGFT *vs* -381.8 µm para os pacientes tratados com injeção fictícia. A proporção de pacientes com neovascularização ocular na Semana 24 foi de 0 % para os pacientes tratados com VEGFT e 6.8 % para os

pacientes tratados com injeção fictícia, respectivamente; na Semana 52 após receberem VEGFT PRN, as proporções foram de 0 % e 6.8 % para os pacientes tratados com VEGFT e aqueles tratados com injeção fictícia. Na Semana 24, o mudança média a partir da linha de base na pontuação total do VFQ-25 era de 7.2 *vs* 0.7 para os grupos tratados com VEGFT e tratados com injeção fictícia; na Semana 52, as pontuações eram 7.5 *vs* 5.1 para os grupos tratados com VEGFT e tratados com injeção fictícia.

[00142]Este Exemplo confirma que a dosagem mensalmente com 2 mg de VEGFT em injeção intravitreal resultou em uma melhora estatisticamente significativa na acuidade visual na Semana 24 que foi mantida ao longo da semana 52 com a dosagem PRN quando comparada com o tratamento PRN fictício. O VEGFT foi, em geral, bem tolerado e apresentou um perfil de segurança geralmente favorável.

Exemplo 7: Regimes de dosagem

[00143]Exemplos específicos, não limitativos dos regimes de dosagem dentro do escopo da presente invenção são como segue:

[00144]2 mg de VEGFT (0.05 mL) administrado por injeção intravitreal uma vez a cada 4 semanas (mensalmente).

[00145]2 mg de VEGFT (0.5 mL) administrado por injeção intravitreal uma vez a cada 4 semanas para as primeiras 8 semanas, seguidas por 2 mg (0.05 mL) por injeção intravitreal uma vez a cada 8 semanas.

[00146]2 mg de VEGFT (0.5 mL) administrado por injeção intravitreal uma vez a cada 4 semanas para as primeiras 8 semanas, seguidas por 2 mg (0.05 mL) por injeção

intravitreal em uma base menos frequente com base nos resultados visuais e / ou anatômicos (tal como avaliado por um médico ou outro profissional médico qualificado).

[00147]2 mg de VEGFT (0.5 mL) administrado por injeção intravitreal uma vez a cada 4 semanas para as primeiras 8 semanas, seguidas por 2 mg (0.05 mL) por injeção intravitreal administrada *pro re nata* (PRN) com base nos resultados visuais e / ou anatômicos (tal como avaliado por um médico ou outro profissional médico qualificado).

[00148]2 mg de VEGFT (0.5 mL) administrado por injeção intravitreal uma vez a cada 4 semanas para as primeiras 12 semanas, seguidas por 2 mg (0.05 mL) por injeção intravitreal uma vez a cada 8 semanas.

[00149]2 mg de VEGFT (0.5 mL) administrado por injeção intravitreal uma vez a cada 4 semanas para as primeiras 12 semanas, seguidas por 2 mg (0.05 mL) por injeção intravitreal em uma base menos frequente com base nos resultados visuais e / ou anatômicos (tal como avaliado por um médico ou outro profissional médico qualificado).

[00150]2 mg de VEGFT (0.5 mL) administrado por injeção intravitreal uma vez a cada 4 semanas para as primeiras 12 semanas, seguidas por 2 mg (0.05 mL) por injeção intravitreal administrada *pro re nata* (PRN) com base nos resultados visuais e / ou anatômicos (tal como avaliado por um médico ou outro profissional médico qualificado).

[00151]2 mg de VEGFT (0.5 mL) administrado por injeção intravitreal uma vez a cada 4 semanas para as primeiras 16 semanas, seguidas por 2 mg (0.05 mL) por injeção intravitreal uma vez a cada 8 semanas.

[00152]2 mg de VEGFT (0.5 mL) administrado por injeção

intravitreal uma vez a cada 4 semanas para as primeiras 16 semanas, seguidas por 2 mg (0.05 mL) por injeção intravitreal em uma base menos frequente com base nos resultados visuais e / ou anatômicos (tal como avaliado por um médico ou outro profissional médico qualificado).

[00153]2 mg de VEGFT (0.5 mL) administrado por injeção intravitreal uma vez a cada 4 semanas para as primeiras 16 semanas, seguidas por 2 mg (0.05 mL) por injeção intravitreal administrada *pro re nata* (PRN) com base nos resultados visuais e / ou anatômicos (tal como avaliado por um médico ou outro profissional médico qualificado).

[00154]2 mg de VEGFT (0.5 mL) administrado por injeção intravitreal uma vez a cada 4 semanas para as primeiras 20 semanas, seguidas por 2 mg (0.05 mL) por injeção intravitreal uma vez a cada 8 semanas.

[00155]2 mg de VEGFT (0.5 mL) administrado por injeção intravitreal uma vez a cada 4 semanas para as primeiras 20 semanas, seguidas por 2 mg (0.05 mL) por injeção intravitreal em uma base menos frequente com base nos resultados visuais e / ou anatômicos (tal como avaliado por um médico ou outro profissional médico qualificado).

[00156]2 mg de VEGFT (0.5 mL) administrado por injeção intravitreal uma vez a cada 4 semanas para as primeiras 20 semanas, seguidas por 2 mg (0.05 mL) por injeção intravitreal administrada *pro re nata* (PRN) com base nos resultados visuais e / ou anatômicos (tal como avaliado por um médico ou outro profissional médico qualificado).

[00157]2 mg de VEGFT (0.5 mL) administrado por injeção intravitreal uma vez a cada 4 semanas para as primeiras 24 semanas, seguidas por 2 mg (0.05 mL) por injeção

intravitreal uma vez a cada 8 semanas.

[00158]2 mg de VEGFT (0.5 mL) administrado por injeção intravitreal uma vez a cada 4 semanas para as primeiras 24 semanas, seguidas por 2 mg (0.05 mL) por injeção intravitreal em uma base menos frequente com base nos resultados visuais e / ou anatômicos (tal como avaliado por um médico ou outro profissional médico qualificado).

[00159]2 mg de VEGFT (0.5 mL) administrado por injeção intravitreal uma vez a cada 4 semanas para as primeiras 24 semanas, seguidas por 2 mg (0.05 mL) por injeção intravitreal administrada *pro re nata* (PRN) com base nos resultados visuais e / ou anatômicos (tal como avaliado por um médico ou outro profissional médico qualificado).

[00160]2 mg de VEGFT (0.5 mL) administrado por injeção intravitreal uma vez a cada 4 semanas para as primeiras 28 semanas, seguidas por 2 mg (0.05 mL) por injeção intravitreal uma vez a cada 8 semanas.

[00161]2 mg de VEGFT (0.5 mL) administrado por injeção intravitreal uma vez a cada 4 semanas para as primeiras 28 semanas, seguidas por 2 mg (0.05 mL) por injeção intravitreal em uma base menos frequente com base nos resultados visuais e / ou anatômicos (tal como avaliado por um médico ou outro profissional médico qualificado).

[00162]2 mg de VEGFT (0.5 mL) administrado por injeção intravitreal uma vez a cada 4 semanas para as primeiras 28 semanas, seguidas por 2 mg (0.05 mL) por injeção intravitreal administrada *pro re nata* (PRN) com base nos resultados visuais e / ou anatômicos (tal como avaliado por um médico ou outro profissional médico qualificado).

[00163]2 mg de VEGFT (0.05 mL) administrado por

injeção intravitreal as uma única dose inicial, seguidas por doses adicionais administradas *pro re nata* (PRN) com base nos resultados visuais e / ou anatômicos (tal como avaliado por um médico ou outro profissional médico qualificado).

[00164]Variações nos regimes de dosagem descritos acima serão apreciadas por pessoas com habilidades comuns na técnica e estão também abrangidas pelo escopo da presente invenção. Por exemplo, a quantidade de VEGFT e / ou o volume da formulação administrada a um paciente pode ser variado com base nas características do paciente, severidade da doença e outras avaliações diagnósticas por um médico ou outro profissional médico qualificado.

[00165]Qualquer um dos regimes de administração acima pode ser usado para o tratamento de, *por exemplo*, degeneração macular relacionada à idade (*por exemplo*, DMRI úmida, DMRI exudativa, *etc.*), oclusão da veia da retina (RVO), oclusão da veia central da retina (OVCR; *por exemplo*, edema macular após OVCR), oclusão da veia da retina do ramo (BRVO), edema macular diabético (EMD), neovascularização de coroide (CNV; *por exemplo*, CNV miópica), neovascularização da íris, glaucoma neovascular, fibrose pós-cirúrgica no glaucoma, vitreoretinopatia proliferativa (PVR), neovascularização do disco óptico, neovascularização da córnea, neovascularização da retina, neovascularização vitreal, pannus, pterygium, retinopatia vascular, *etc.*

Exemplo 8: Estudo randomizado de Fase 3, duplamente marcado, de eficácia e segurança de IAI intravitreal em pacientes com RDNP moderadamente severa a severa (PANORAMA)

– resultados das semanas 24 e 52

[00166]Este foi um estudo randomizado de fase 3, duplamente marcado, da eficácia e segurança de IVT (injeção intravitreal) de aflibercept (IAI) para a melhora de retinopatia diabética não proliferativa moderadamente severa a severa (RDNP). Estes dados se referem aos resultados alcançados após 24 semanas e 52 semanas.

[00167]Os pacientes elegíveis foram registrados em 1 dos 3 grupos de tratamento em um esquema de randomização 1:1:1, e são estratificados com base na sua pontuação da Escala de Severidade da Retinopatia Diabética (DRSS) (nível 47 *vs.* nível 53) (vide a Figura 5 e a Figura 6). Apenas 1 olho foi selecionado como o olho do estudo.

Desenho do estudo

[00168]A medida do resultado primário do estudo é a proporção de pacientes os quais melhoraram em mais do que 2 etapas a partir da linha de base a DRSS nos grupos combinados 2 a cada 8 semanas e 2 a cada 16 semanas na semana 24, e em cada grupo separadamente na semana 52.

[00169]Pacientes são avaliados para eficácia (acuidade visual com melhor correção [BCVA] usando o protocolo do Estudo do tratamento precoce da retinopatia diabética [ETDRS] de 4 metros, domínio espectral da tomografia de coerência óptica [SD OCT] e angiografia com fluoresceína [FA] / fotografia do fundo [FP]) e para segurança ocular e sistêmica (incluindo exames oftálmicos, teste de campo visual e avaliações laboratoriais) ao longo da semana 100.

[00170]As medidas dos resultados secundários são também testadas na semana 52 e são como segue:

(1) Proporção de pacientes que desenvolveram uma

complicação ameaçadora da visão (VTC) devido a retinopatia diabética ao longo da semana 52. Complicações ameaçadoras da visão são definidas como o resultado composto de RDP (inclusive de pacientes os quais apresentaram hemorragia vítrea ou descolamento tracional da retina que se acredita ser devido à RDP) e NSA. A NSA é definida como a neovascularização da íris (pelo menos 2 horas cumulativas), e / ou neovascularização definitiva do ângulo iridocorneal;

(2) Proporção de pacientes os quais desenvolveram CI EMD ao longo da semana 52;

(3) Tempo de desenvolvimento de uma complicação ameaçadora da visão ao longo da semana 52;

(4) Tempo de desenvolvimento de CI EMD (EMD com envolvimento do centro) ao longo da semana 52;

(5) Proporção de pacientes os quais receberam PRP (fotocoagulação panretiniana) ao longo da semana 52, inclusive de pacientes submetidos a vitrectomia com endolaser;

(6) Área sob a curva (AUC) para a mudança na BCVA a partir da linha de base na semana 52.

Linha do tempo do estudo:

[00171]Dia -21 a -1: Visita de triagem (visita 1)

[00172]Dia 1: Visita na linha de base (visita 2)

[00173]Semana 24: Medida do resultado primário (2 a cada 8 semanas & 2 a cada 16 semanas combinados) (visita 7)

[00174]Semana 52: Medida do resultado primário (2 a cada 8 semanas & 2 a cada 16 semanas separadamente) e todas as medidas de resultados secundários (visita 11)

[00175]Semana 100: Final do estudo (visita 18)

Critérios de exclusão:

[00176]Os pacientes os quais atenderam qualquer um dos critérios a seguir tanto na visita de triagem ou no dia 1 foram excluídos do estudo:

(1) Presença de EMD ameaçadora do centro da mácula (entre 1,000 mícrons do centro foveal) no olho do estudo;

(2) Evidência de neovascularização da retina no exame clínico ou FA (angiografia com fluoresceína);

(3) Qualquer fotocoagulação focal prévia ou a laser em grade (entre 1,000 mícrons do centro foveal) ou qualquer PRP prévia no olho do estudo;

(4) Qualquer tratamento anti-VEGF sistêmico prévio ou tratamento anti-VEGF IVT no olho do estudo;

(5) Qualquer esteroide intraocular prévio no olho do estudo; esteroide periocular no olho do estudo dentro de 120 dias do Dia 1;

(6) Histórico de cirurgia vitreoretinal no olho do estudo;

(7) Pressão intraocular (IOP) ≥ 25 mm Hg no olho do estudo;

(8) Evidência de blefarite infecciosa ativa, queratite, esclerite ou conjuntivite em qualquer um dos olhos;

(9) Qualquer inflamação ou infecção intraocular em qualquer um dos olhos dentro de 3 meses da visita de triagem;

(10) NSA atual, hemorragia vítrea ou descolamento tracional da retina visível nas avaliações de triagem no olho do estudo;

(11) Meio ocular de qualidade insuficiente para obter imagens do fundo e tomografia de coerência óptica (OCT) no

olho do estudo; alergia a fluoresceína impedindo a capacidade de realizar angiografia com fluoresceína;

(12) Hemoglobina A1c (HbA1c) > 12 %, ou se a HbA1c é ≤12 %, diabetes mellitus é não controlada na opinião do investigador;

(13) Pressão sanguínea não controlada (definida como sistólica > 160 mm Hg ou diastólica > 95 mm Hg enquanto o paciente está sentado);

(14) Histórico de acidente cerebrovascular ou enfarte do miocárdio dentro de 180 dias do Dia 1;

(15) Insuficiência renal, diálise ou histórico de transplante renal;

(16) Mulher a qual está amamentando ou a qual apresenta um teste de gravidez positivo hCG / urina na visita de triagem ou na linha de base;

(17) Qualquer condição oftalmológica concomitante no olho do estudo a qual, na opinião do investigador, possa aumentar o risco para o paciente além daquele que é esperado em procedimentos padrão de injeções de IVT, ou que, de outra forma, possa interferir no procedimento de injeção ou na avaliação de eficácia ou segurança;

(18) Histórico de outras doenças, disfunções metabólicas, descobertas no exame físico ou no exame clínico-laboratoriais, as quais forneçam a suspeita de uma doença ou condição que contraindique o uso de um fármaco investigatório ou que possa afetar a interpretação dos resultados do estudo ou colocar o indivíduo em alto risco de complicações de tratamento;

(19) Participação como paciente em qualquer estudo clínico intervencional dentro de 12 semanas antes do Dia 1

do estudo;

(20) Homens sexualmente ativos* ou mulheres com potencial para engravidar** os quais não estão dispostos a praticar contracepção adequada antes da dose inicial / início do primeiro tratamento, durante o estudo e por pelo menos 3 meses após a última dose. Medidas contraceptivas adequadas podem utilizar o uso estável de contraceptivos orais ou outros contraceptivos farmacêuticos prescritos por 2 ou mais ciclos menstruais antes da triagem; dispositivo intrauterino; ligadura tubária bilateral; vasectomia; camisinha associada a esponja, espuma, gel contraceptivo, ou diafragma associada a esponja, espuma, gel contraceptivo.

*Contracepção não é requerida para homens com vasectomia documentada.

** Mulheres na pós menopausa devem ser amenorreicas por pelo menos 12 meses a fim de não serem consideradas com potencial para engravidar. Testes de gravidez e contracepção não são necessários para mulheres com histerectomia ou ligadura tubária documentada.

(21) Pacientes os quais estão em um tratamento anti-VEGF sistêmico (isto é, bevacizumab, ziv-aflibercept) para tratamento oncológico (se um paciente requer tratamento anti-VEGF sistêmico durante o estudo, o paciente será retirado)

Regime de tratamento:

[00177]Os 3 grupos de tratamento apresentam os seguintes regimes de dosagem agendados a partir do dia 1 até a semana 48:

[00178]2 a cada 8 semanas: 2 mg de aflibercept a cada

8 semanas até a semana 48 (após 5 doses iniciais mensais), seguidas por um regime de tratamento flexível com 2 mg de aflibercept após semana 52;

[00179]2 a cada 16 semanas: 2 mg de aflibercept a cada 16 semanas até a semana 96 (após 3 doses iniciais mensais e 1 intervalo a cada 8 semanas);

[00180]Fictício: injeções fictícias a cada 4 semanas (Q4) até a semana 16, seguidas por injeções fictícias a cada 8 semanas até a semana 96.

[00181]Os dados podem aqui se referir ao grupo de dosagem de 2 a cada 16 semanas como "Grupo 1"; o grupo de dosagem de 2 a cada 8 semanas como "Grupo 2" e o grupo fictício como "Fictício".

[00182]Vide Figura 3 e Figura 4.

[00183]O número de injeções recebidas por cada grupo de dose após 24 semanas é mostrado na Figura 7 e o número de injeções após 52 semanas é mostrado na Figura 20.

[00184]Para preservar o estudo cego, as injeções fictícias são realizadas para os grupos 2 a cada 8 semanas e 2 a cada 16 semanas em visitas de tratamento nas quais os pacientes não irão receber uma injeção ativa até a semana 96, e todas as visitas de tratamento para o grupo fictício a partir da linha de base até a semana 96. O estudo cego é mantido até o final do estudo (semana 100).

Tratamento de resgate no olho do estudo:

[00185]Os pacientes os quais desenvolveram RDP, NSA, ou EMD com envolvimento do centro (CI-EMD) no olho do estudo são tratados, se considerado adequado, pelo médico cego. Para qualquer uma destas complicações, uma FP (fotografia do fundo) é realizada antes do tratamento de

resgate ser dado.

[00186]Os pacientes os quais desenvolveram CI-EMD receberam aflibercept IVT ou fotocoagulação com laser e não mais receberam seu tratamento randomizado. O tratamento de resgate é dado pelo médico cego ou não.

[00187]Os pacientes os quais desenvolveram RDP e / ou NSA receberam PRP ou vitrectomia com endolaser, se necessário, porém permaneceram em sua agenda de tratamento randomizado. A fotocoagulação panretiniana ou intervenção cirúrgica é realizada tanto pelo médico cego ou não. Em adição, 1 injeção de aflibercept é dada, a qual deve ser administrada pelo médico não cego.

[00188]Se o tratamento para EMD, NSA ou RDP é dado, os dados do paciente são censurado a partir do momento do tratamento para a análise primária.

Estudo da população

[00189]402 pacientes foram registrados. A população de paciente incluiu homens ou mulheres com diabetes mellitus do tipo 1 ou 2 os quais apresentavam RDNP moderadamente severa a severa (sem EMD ameaçadora do centro da mácula), nos quais a PRP pode ser adiada com segurança por pelo menos 6 meses. Vide Figura 5 e Figura 6. Cerca de 75 % dos pacientes apresentaram uma DRSS de 47 e cerca de 25 % apresentaram uma DRSS de 53.

[00190]Para os pacientes os quais atenderam os critérios de eligibilidade em ambos os olhos, o olho com a pontuação DRSS mais severa é selecionado como o olho do estudo. Se ambos os olhos apresentam pontuações equivalentes, os fatores tais como dominância ocular e preferência do paciente são considerados ao fazer a

seleção.

Procedimentos oculares (eficácia e segurança)

[00191]Acuidade visual com melhor correção (BCVA): função visual do olho do estudo e o outro olho é avaliada usando o protocolo ETDRS (o Grupo 1985 do Estudo do tratamento precoce da retinopatia diabética) em 4 metros em cada visita do estudo. Os examinadores da acuidade visual são certificados para garantir a medida consistente da BCVA. O examinador do VA permanece cego ao tratamento atribuído. A acuidade visual com melhor correção é realizada antes que qualquer outro procedimento oftalmológico seja realizado.

[00192]Pressão intraocular (PIO): a pressão intraocular do olho do estudo é medida em cada visita usando tonometria de aplanação de Goldmann ou Tono pen™. O mesmo método de medida da PIO é usado ao longo do estudo para cada paciente individual. A pressão intraocular é medida antes da dose (bilateral) pelo médico cego (ou designado) e em aproximadamente 30 minutos após a dose (olho do estudo) pelo médico não cego (ou designado).

[00193]Exame de lâmpada de fenda: a estrutura anterior do olho dos pacientes e adnexa ocular são examinadas bilateralmente antes da dose em cada visita do estudo usando uma lâmpada de fenda pelo investigador cego.

[00194]Gonioscopia: os pacientes são avaliados para o desenvolvimento de neovascularização do ângulo iridocorneal por gonioscopia em conjunto com biomicroscopia de lâmpada de fenda. O exame é realizado no olho do estudo apenas antes da aplicação de agentes midriáticos ou se rubeose franca está presente.

[00195]Oftalmoscopia indireta: o pólo posterior e a retina periférica do paciente são examinados por oftalmoscopia indireta em cada visita de estudo antes da dose (bilateral) pelo investigador cego e após a dose (olho do estudo) pelo investigador não cego. A avaliação após a dose é realizada imediatamente após a injeção (fármaco ativo ou fictício).

[00196]Fotografia do fundo (FP) / Angiografia com fluoresceína (FA): o estado anatômico da vasculatura da retina e o nível de DRSS são avaliados por FA e FP.

[00197]Domínio espectral da tomografia de coerência óptica (SD-OCT): As características da retina são avaliadas a cada visita usando SD-OCT. As imagens são capturadas e transmitidas para ambos os olhos. As imagens são enviadas para um centro de leitura independente, no qual são lidas por leitores cegos. Todos os OCTs são arquivados eletronicamente nos locais do estudo como parte da documentação fonte. Os técnicos de tomografia de coerência óptica são certificados pelo centro de leitura para garantir a consistência e qualidade na aquisição das imagens. Todos os esforços são realizados para garantir que os técnicos da OCT no local do estudo permaneçam cegos para o tratamento atribuído.

[00198]Teste de campo visual: o teste de campo visual é avaliado no olho do estudo usando o analisador de campo visual Humphrey por locais os quais têm acesso a este equipamento. Os técnicos são certificados para garantir a consistência e qualidade nos procedimentos de teste. Todos os esforços são realizados para garantir que os técnicos do campo visual no local do estudo permaneçam cegos para o

tratamento atribuído.

Eventos adversos (AEs)

[00199]A segurança total foi avaliada por avaliação de eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs), exames físicos, eletrocardiogramas (ECGs), sinais vitais e testes laboratoriais de segurança clínica (hematologia, química sanguínea, hemoglobina A1c [HbA1c] e análise da urina) em diversos pontos no tempo.

[00200]Um TEAE é definido como um evento (ou uma exacerbação de um evento pré-existente durante o período de tratamento) que é observado ou reportado após a primeira administração do fármaco em estudo, e não mais do que 30 dias após a última administração do fármaco em estudo (injeção ativa ou fictícia).

[00201]O investigador (ou designado) registra todos os AEs que ocorrem a partir do momento que o consentimento informado é assinado até o final do estudo. Todos os eventos adversos sérios (SAEs), independentemente da avaliação da relação causal com o medicamento em estudo, devem ser relatados dentro de 24 horas.

[00202]Outros eventos que requerem notificação dentro de 24 horas após a sobredosagem sintomática do fármaco em estudo (sobredosagem acidental ou intencional de pelo menos 2 vezes a dose pretendida do fármaco em estudo dentro da janela terapêutica pretendida, se associada a um EA) e gravidez.

[00203]A severidade dos AEs será classificada de acordo com a seguinte escala:

Leve: Não interfere de maneira significativa no nível de funcionamento normal do paciente. Pode ser um

aborrecimento. Medicamentos prescritos geralmente não são necessários para o alívio dos sintomas, mas podem ser dados devido à personalidade do paciente.

Moderado: Produz algum comprometimento do funcionamento, mas não é prejudicial à saúde. É desconfortável ou um constrangimento. O tratamento dos sintomas pode ser necessário.

Severo: Produz comprometimento significativo do funcionamento ou incapacidade e é um risco definitivo para a saúde do paciente. Tratamento para os sintomas pode ser administrado e / ou paciente pode ser hospitalizado.

Resultados e conclusões

[00204]A proporção de pacientes com melhora maior ou igual a 2 etapas no DRSS foi significativamente maior no grupo IAI vs grupo fictício. Vide Figuras 8, 19, 21 e 22. Os pacientes também alcançaram melhora maior ou igual a 3 etapas no grupo IAI vs grupo fictício. Vide Figuras 9 e 32.

[00205]IAI reduziu o número de pacientes os quais desenvolveram a VTC e CI-EMD. Nas semanas 24 e 52, a proporção de pacientes que experimentaram uma VTC e / ou EMD é resumida nas Figuras 10 e 23. Uma análise de Kaplan-Meier para a probabilidade de desenvolvimento de uma VTC ou CI-EMD em pacientes em cada grupo de tratamento ao longo do tempo é indicada nas Figuras 24 e 25. Uma complicação ameaçadora da visão (VTC) é a progressão para retinopatia diabética proliferativa (RDP) e neovascularização do segmento anterior (NSA).

[00206]As mudanças na acuidade visual com melhor correção (BCVA) experimentadas pelos pacientes em cada grupo de tratamento nas semanas 24 e 52 estão resumidas nas

Figuras 11 e 26. As mudanças na espessura central da retina de cada grupo de tratamento está resumida nas Figuras 12 e 27.

[00207]Os resultados de eficácia foram similares nos grupos 2 a cada 16 semanas (Grupo 1) e 2 a cada 8 semanas (Grupo 2).

[00208]Eventos adversos emergentes do tratamento oftalmológico (TEAEs) nas semanas 24 e 52 (Figuras 13 e 28, respectivamente), TEAEs oftalmológicos sérios nas semanas 24 e 52 (Figuras 14 e 29, respectivamente), inflamação intraocular nas semanas 24 e 52 (Figuras 15 e 30, respectivamente), e eventos de colaboração antiplaquetária de participantes (APTC) nas semanas 24 e 52 (Figuras 16 e 31, respectivamente) e mortes nas 24 semanas (Figura 17) são fornecidos. Nas 52 semanas, houve um total de 7 mortes (7 no grupo de tratamento fictício e no grupo de tratamento q8w). (APTC: vide Colaboração antitrombótica de participantes. Visão geral colaborativa do ensaio randomizado de terapia antiplaquetária - II: Manutenção do enxerto vascular ou permeabilidade arterial por terapia antiplaquetária. Br Med J 1994; 308: 168 - 171; e Colaboração antitrombótica de participantes. Meta-análise colaborativa dos ensaios randomizados de terapia antiplaquetária para prevenção da morte, enfarte do miocárdio e derrame em pacientes de alto risco. Br Med J 2002; 324: 71 - 86).

SEQUÊNCIAS:

[00209]SEQ ID NO: 1 (sequência de DNA apresentando 1377 nucleotídeos):

ATGGTCAGCTACTGGGACACCGGGGTCCTGCTGTGCGCGCTGCTCAGCTGTCTGCTTCT

CACAGGATCTAGTTCCGGAAGTGATACCGGTAGACCTTTCGTAGAGATGTACAGTGAAA
TCCCCGAAATTATACACATGACTGAAGGAAGGGAGCTCGTCATTCCCTGCCGGGTTACG
TCACCTAACATCACTGTTACTTTAAAAAAGTTTCCACTTGACACTTTGATCCCTGATGG
AAAACGCATAATCTGGGACAGTAGAAAGGGCTTCATCATATCAAATGCAACGTACAAAG
AAATAGGGCTTCTGACCTGTGAAGCAACAGTCAATGGGCATTTGTATAAGACAAACTAT
CTCACACATCGACAAACCAATACAATCATAGATGTGGTTCTGAGTCCGTCTCATGGAAT
TGAACTATCTGTTGGAGAAAAGCTTGTCTTAAATTGTACAGCAAGAACTGAACTAAATG
TGGGGATTGACTTCAACTGGGAATACCCTTCTTCGAAGCATCAGCATAAGAAACTTGTA
AACCGAGACCTAAAAACCCAGTCTGGGAGTGAGATGAAGAAATTTTTGAGCACCTTAAC
TATAGATGGTGTAACCCGGAGTGACCAAGGATTGTACACCTGTGCAGCATCCAGTGGGC
TGATGACCAAGAAGAACAGCACATTTGTCAGGGTCCATGAAAAGGACAAAACTCACACA
TGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC
AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG
ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG
CATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAG
CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT
CCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC
CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA
GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT
CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT
CCCTGTCTCCGGGTAAATGA

[00210] SEQ ID NO: 2 (sequência de polipeptídeos apresentando 458 aminoácidos):

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVT
SPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNY
LTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLV
NRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV

HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[00211]A presente invenção não deve ser limitada no escopo pelas modalidades específicas aqui descritas. De fato, diversas modificações da invenção, além daquelas aqui descritas, se tornarão evidentes para um técnico no assunto a partir do relatório descritivo acima e das figuras que o acompanham. As referidas modificações pretendem se enquadrar no escopo das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um antagonista do VEGF **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para preparar um medicamento para o tratamento ou prevenção da retinopatia diabética em um paciente com necessidade do referido tratamento, pela administração de múltiplas doses do referido antagonista do VEGF a um olho de um paciente, compreendendo

3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16), de cerca de 2 mg de antagonista do VEGF que é uma molécula quimérica baseada em um receptor de VEGF; opcionalmente em associação com um agente terapêutico ou procedimento terapêutico adicional.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de o antagonista do VEGF

(i) compreender (1) um componente VEGFR1 compreendendo os aminoácidos 27 a 129 da SEQ ID NO: 2; (2) um componente VEGFR2 compreendendo os aminoácidos 130 - 231 da SEQ ID NO: 2; e (3) um componente de multimerização compreendendo os aminoácidos 232 - 457 da SEQ ID NO: 2;

(ii) compreender (1) um domínio 2 tipo imunoglobina (Ig) de VEGFR1 e (2) domínio 3 de Ig de VEGFR2, e (3) um componente de multimerização;

(iii) ser aflibercept; ou

(iv) ser conbercept.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de o antagonista do VEGF ser administrado ao paciente por injeção intravitreal.

4. Uso, de acordo com qualquer uma das

reivindicações de 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de o paciente sofrer de retinopatia diabética não proliferativa.

5. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de o paciente sofrer de retinopatia diabética não proliferativa moderadamente severa ou severa.

6. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de o paciente sofrer de retinopatia diabética não proliferativa a qual se qualifica por um nível 47 ou 53 na Escala de Severidade da Retinopatia Diabética.

7. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de o paciente não sofrer de edema macular diabético ou edema macular diabético que envolve o centro.

8. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de o paciente apresentar uma pontuação das letras ETDRS para acuidade visual com melhor correção na linha de base (BCVA) de 69 ou mais.

9. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de a visão do paciente se qualificar por uma acuidade visual de Snellen de 20/40 ou mais.

10. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de o paciente ser humano.

11. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de o paciente ser um humano de 18 anos de idade ou mais velho.

12. Uso, de acordo com qualquer uma das

reivindicações de 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de o paciente não sofrer de:

- neovascularização da retina;
- neovascularização do segmento anterior (NSA);
- hemorragia vítrea; ou
- descolamento tracional da retina.

13. Uso de um antagonista do VEGF **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para preparar um medicamento para o tratamento ou prevenção de retinopatia diabética proliferativa em um paciente com necessidade do referido tratamento, pela administração de múltiplas doses do referido antagonista do VEGF a um olho de um paciente, compreendendo

3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16), de cerca de 2 mg de antagonista do VEGF que é uma molécula quimérica baseada em um receptor de VEGF; opcionalmente em associação com um agente terapêutico ou procedimento terapêutico adicional.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de o antagonista do VEGF

(i) compreender (1) um componente VEGFR1 compreendendo os aminoácidos 27 a 129 da SEQ ID NO: 2; (2) um componente VEGFR2 compreendendo os aminoácidos 130 - 231 da SEQ ID NO: 2; e (3) um componente de multimerização compreendendo os aminoácidos 232 - 457 da SEQ ID NO: 2;

(ii) compreender (1) um domínio 2 tipo imunoglobina (Ig) de VEGFR1 e (2) domínio 3 de Ig de VEGFR2, e (3) um componente de multimerização;

(iii) ser aflibercept; ou

(iv) ser conbercept.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 13 ou 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para a prevenção de retinopatia diabética proliferativa.

16. Uso de um antagonista do VEGF **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para preparar um medicamento para a prevenção da progressão da retinopatia diabética não proliferativa para retinopatia diabética proliferativa, neovascularização do segmento anterior, edema macular diabético ou edema macular diabético que envolve o centro em que o paciente é inicialmente tratado para retinopatia diabética não proliferativa pela administração a um olho de um paciente,

3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16), de cerca de 2 mg de antagonista do VEGF que é uma molécula quimérica baseada em um receptor de VEGF; opcionalmente em associação com um agente terapêutico ou procedimento terapêutico adicional.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de a retinopatia diabética não proliferativa se qualificar por um nível de cerca de 47 ou 53 na Escala de Severidade da Retinopatia Diabética (DRSS).

18. Uso de um antagonista do VEGF **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para preparar um medicamento para causar uma redução ou prevenção de um aumento do nível da retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) na Escala de Severidade da Retinopatia Diabética (DRSS) em um paciente pela administração a um olho de um paciente,

3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses

secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16), de cerca de 2 mg de antagonista do VEGF que é uma molécula quimérica baseada em um receptor de VEGF; opcionalmente em associação com um agente terapêutico ou procedimento terapêutico adicional.

19. Uso, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de o antagonista do VEGF

(i) compreender (1) um componente VEGFR1 compreendendo os aminoácidos 27 a 129 da SEQ ID NO: 2; (2) um componente VEGFR2 compreendendo os aminoácidos 130 - 231 da SEQ ID NO: 2; e (3) um componente de multimerização compreendendo os aminoácidos 232 - 457 da SEQ ID NO: 2;

(ii) compreender (1) um domínio 2 tipo imunoglobina (Ig) de VEGFR1 e (2) domínio 3 de Ig de VEGFR2, e (3) um componente de multimerização;

(iii) ser aflibercept; ou

(iv) ser conbercept.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 18 ou 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de causar uma redução em que a referida redução é de pelo menos 2 níveis.

21. Uso, de acordo com a reivindicação 18 ou 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de causar uma redução em que a referida redução é de pelo menos 3 níveis.

22. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 13 a 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de o paciente apresentar RDNP sem edema macular diabético.

23. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 13 a 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de o paciente apresentar RDNP sem edema macular diabético que envolve o

centro.

24. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 13 a 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de o paciente:

(i) apresentar diabetes;

(ii) apresentar uma hemoglobina A1c de cerca de 8,5

(iii) apresentar uma pontuação ETDRA de BCVA de cerca de 82;

(iv) apresentar uma espessura central da retina de cerca de 247 µm;

(v) apresentar uma pontuação de severidade de retinopatia diabética de 47 ou 53; ou

(viii) ter cerca de 56 anos de idade.

25. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 13 a 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de o paciente receber cerca de 3 a cerca de 5 injeções ao longo de 24 semanas.

26. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 13 a 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de o antagonista do VEGF ser administrado ao paciente por pelo menos 24 semanas.

27. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 13 a 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de o paciente ser administrado com o antagonista do VEGF por pelo menos 24 semanas e alcançar um ou mais de:

(i) pelo menos uma melhora de 2 etapas a partir da linha de base na pontuação da Escala de Severidade da Retinopatia Diabética (DRSS);

(ii) pelo menos uma melhora de 3 etapas a partir da linha de base na pontuação da Escala de Severidade da Retinopatia Diabética (DRSS);

(iii) uma melhora na acuidade visual com melhor

correção de pelo menos cerca de 1.9 letras;

(iv) não experimentar uma redução na acuidade visual com melhor correção de mais do que 4 letras;

(v) não desenvolver edema macular diabético;

(vi) não desenvolver edema macular diabético que envolve o centro;

(vii) não experimentar uma complicação ameaçadora da visão;

(viii) não desenvolver retinopatia diabética proliferativa;

(ix) não desenvolver neovascularização do segmento anterior; ou

(x) experimentar uma redução na espessura central da retina de cerca de 19 µm.

28. Uso de um antagonista do VEGF **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para preparar um medicamento para o tratamento ou prevenção da ocorrência ou recorrência de uma complicação ameaçadora da visão ou cegueira, para a manutenção ou melhora acuidade visual, ou para a manutenção ou redução da espessura central da retina no olho de um indivíduo cujo olho apresenta retinopatia diabética, pela administração a um olho de um indivíduo,

3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16), de cerca de 2 mg de antagonista do VEGF que é uma molécula quimérica baseada em um receptor de VEGF; opcionalmente em associação com um agente terapêutico ou procedimento terapêutico adicional.

29. Uso, de acordo com a reivindicação 28,

CARACTERIZADO pelo fato de o indivíduo apresentar retinopatia diabética não proliferativa.

30. Uso, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de o indivíduo apresentar retinopatia diabética não proliferativa moderadamente severa a severa.

31. Uso, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de ainda compreender administrar ao outro olho do indivíduo,

3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16), de cerca de 2 mg do referido antagonista do VEGF.

32. Uso, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de o antagonista do VEGF

(i) compreender (1) um componente VEGFR1 compreendendo os aminoácidos 27 a 129 da SEQ ID NO: 2; (2) um componente VEGFR2 compreendendo os aminoácidos 130 - 231 da SEQ ID NO: 2; e (3) um componente de multimerização compreendendo os aminoácidos 232 - 457 da SEQ ID NO: 2;

(ii) compreender (1) um domínio 2 tipo imunoglobina (Ig) de VEGFR1 e (2) domínio 3 de VEGFR2, e (3) um componente de multimerização;

(iii) ser aflibercept; ou

(iv) ser conbercept.

33. Embalagem **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender:

um recipiente de fármaco; e

instruções para o uso do fármaco para o tratamento ou prevenção da retinopatia diabética em um paciente com

necessidade do referido tratamento, as instruções indicando um uso do fármaco pela administração do fármaco a um olho de um paciente,

3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16), de cerca de 2 mg de antagonista do VEGF que é uma molécula quimérica baseada em um receptor de VEGF; opcionalmente em associação com um agente terapêutico ou procedimento terapêutico adicional.

34. Embalagem, de acordo com a reivindicação 33, **CARACTERIZADA** pelo fato de o antagonista do VEGF

(i) compreender (1) um componente VEGFR1 compreendendo os aminoácidos 27 a 129 da SEQ ID NO: 2; (2) um componente VEGFR2 compreendendo os aminoácidos 130 - 231 da SEQ ID NO: 2; e (3) um componente de multimerização compreendendo os aminoácidos 232 - 457 da SEQ ID NO: 2;

(ii) compreender (1) um domínio 2 tipo imunoglobina (Ig) de VEGFR1 e (2) domínio 3 de Ig de VEGFR2, e (3) um componente de multimerização;

(iii) ser aflibercept; ou

(iv) ser conbercept.

35. Embalagem, de acordo com a reivindicação 33 ou 34, **CARACTERIZADA** pelo fato de as instruções indicarem que o fármaco é administrado por injeção intravitreal.

36. Embalagem **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender:

um recipiente de fármaco; e

instruções para o uso do fármaco para o tratamento ou prevenção de retinopatia diabética proliferativa em um paciente com necessidade do referido tratamento, as

instruções indicando um uso do fármaco pela administração do fármaco a um olho de um paciente,

3 doses mensais seguidas por uma ou mais doses secundárias a cada 16 semanas, em que a primeira dose secundária se inicia 8 semanas após a terceira dose mensal (semana 16), ou

de cerca de 2 mg de antagonista do VEGF que é uma molécula quimérica baseada em um receptor de VEGF; opcionalmente em associação com um agente terapêutico ou procedimento terapêutico adicional.

37. Embalagem de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADA** pelo fato de o antagonista do VEGF

(i) compreender (1) um componente VEGFR1 compreendendo os aminoácidos 27 a 129 da SEQ ID NO: 2; (2) um componente VEGFR2 compreendendo os aminoácidos 130 - 231 da SEQ ID NO: 2; e (3) um componente de multimerização compreendendo os aminoácidos 232 - 457 da SEQ ID NO: 2;

(ii) compreender (1) um domínio 2 tipo imunoglobina (Ig) de VEGFR1 e (2) domínio 3 de Ig de VEGFR2, e (3) um componente de multimerização;

(iii) ser aflibercept; ou

(iv) ser conbercept.

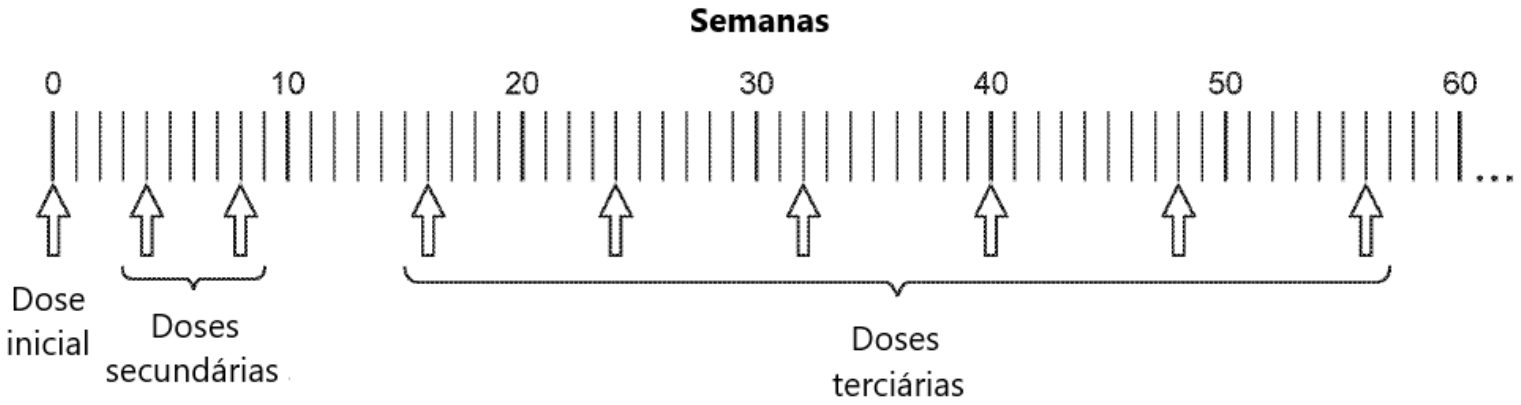

Semanas
0
10
20
30
40
50
60
...
Dose inicial
Doses secundárias
Doses terciárias

FIGURA 1

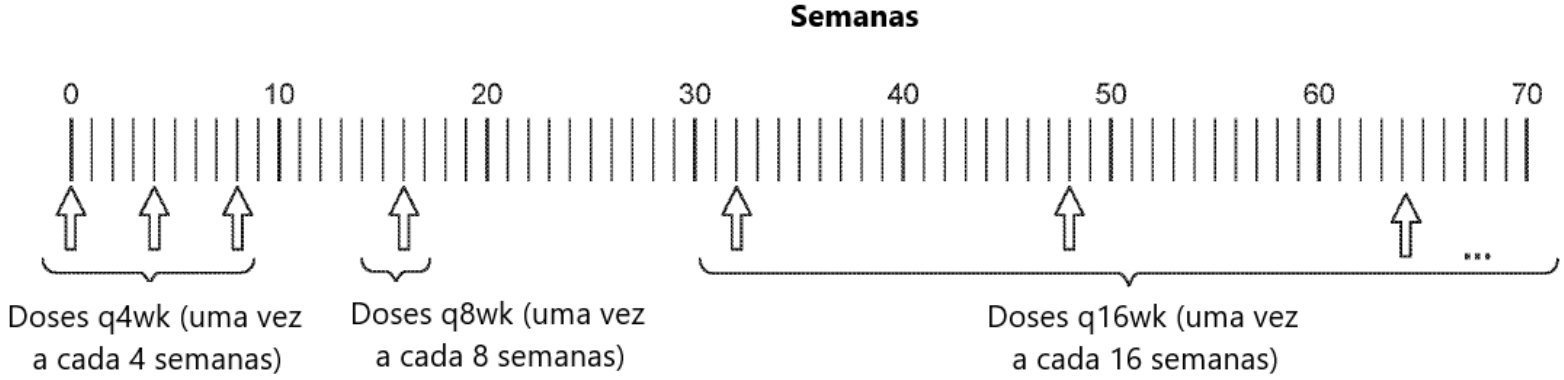

Semanas
0
10
20
30
40
50
60
70
...
Doses q4wk (uma vez a cada 4 semanas)
Doses q8wk (uma vez a cada 8 semanas)
Doses q16wk (uma vez a cada 16 semanas)

FIGURA 2

Desenho do estudo

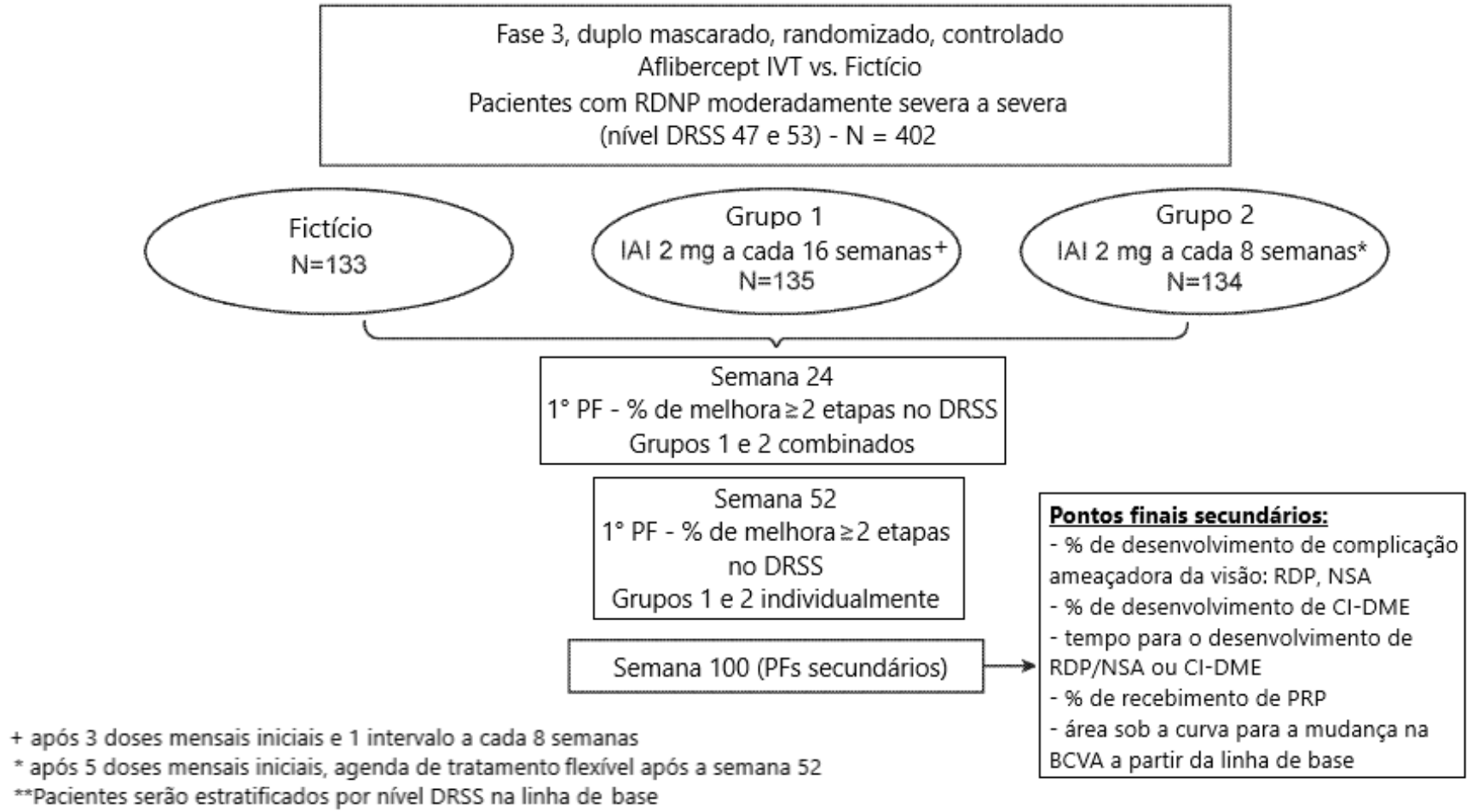


FIGURA 3

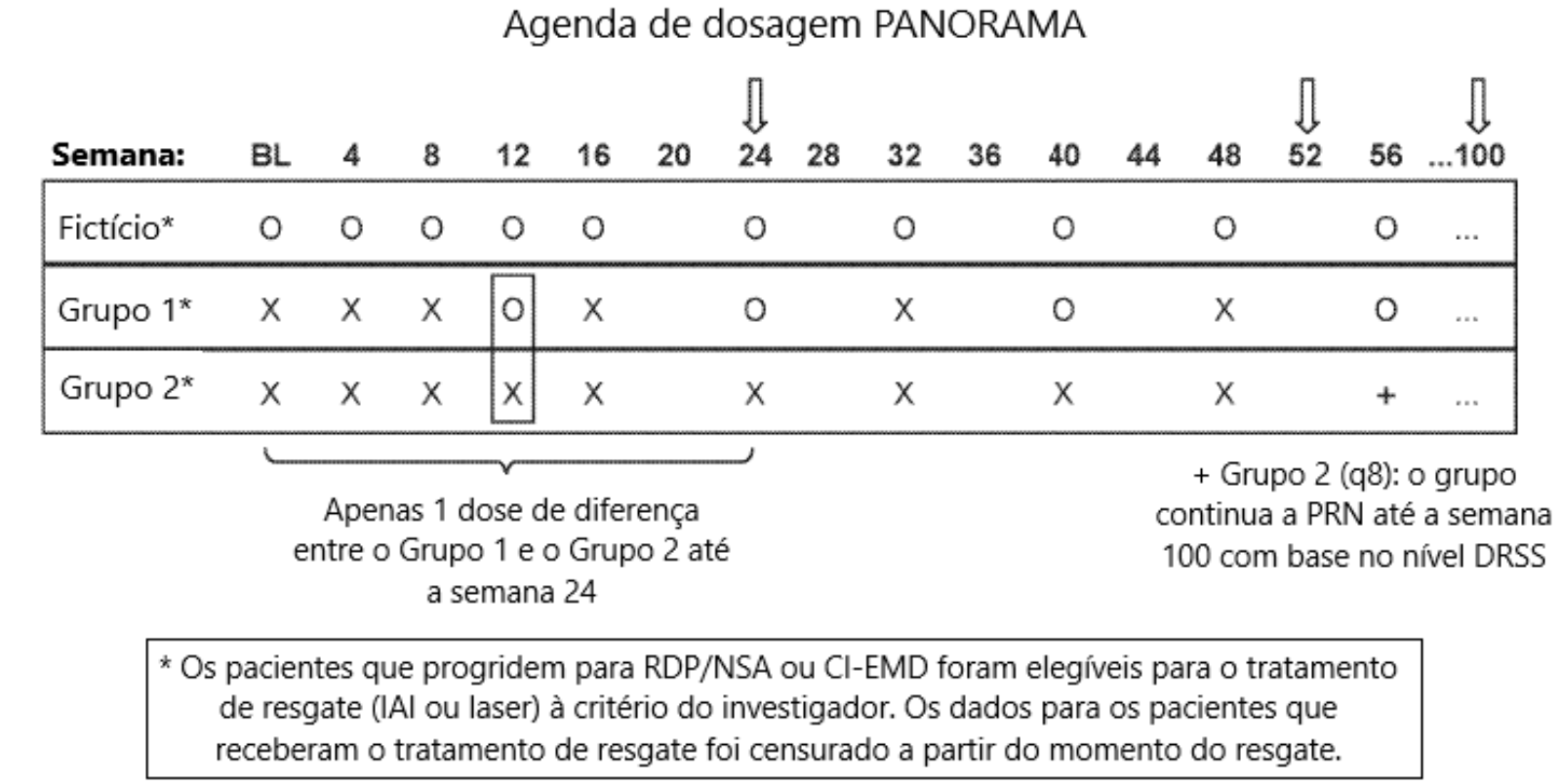

Agenda de dosagem PANORAMA
Semana: BL 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 ...100
Fictício* O O O O O O O O O O
Grupo 1* X X X O X O X O X O ...
Grupo 2* X X X X X X X X X + ...
Apenas 1 dose de diferença entre o Grupo 1 e o Grupo 2 até a semana 24
+ Grupo 2 (q8): o grupo continua a PRN até a semana 100 com base no nível DRSS
* Os pacientes que progridem para RDP/NSA ou CI-EMD foram elegíveis para o tratamento de resgate (IAI ou laser) à critério do investigador. Os dados para os pacientes que receberam o tratamento de resgate foi censurado a partir do momento do resgate.
X = injeção ativa, O = injeção fictícia

FIGURA 4

Disposição e Demografia na linha de base

	Fictício	Grupo 1	Grupo 2	Todos IAI	Total
Número de pacientes os quais completaram na semana 24	119 (89.5%)	129 (95.6%)	132 (98.5%)	261 (97.0%)	380 (94.5%)
N (FAS/SAF)	133	135	134	269	402
Idade (anos (DP))	55.8 (10.31)	55.4 (11.13)	55.8 (10.19)	55.6 (10.66)	55.7 (10.53)
Mulheres # (%)	64 (48.1%)	60 (44.4%)	53 (39.6%)	113 (42.0%)	177 (44.0%)
Raça # (%)					
Brancos	107 (80.5%)	99 (73.3%)	104 (77.6%)	203 (75.5%)	310 (77.1%)
Negro ou Afro-americano	13 (9.8%)	16 (11.9%)	12 (9.0%)	28 (10.4%)	41 (10.2%)
Asiáticos	4 (3.0%)	12 (8.9%)	7 (5.2%)	19 (7.1%)	23 (5.7%)
Outros	9 (6.8%)	8 (5.9%)	11 (8.2%)	19 (7.1%)	28 (7.0%)
Hemoglobina A1C (%)	8.5 (1.54)	8.6 (1.69)	8.4 (1.64)	8.5 (1.66)	8.5 (1.62)
Duração da diabetes (anos (DP))	15.5 (9.34)	13.7 (8.61)	14.0 (9.69)	13.8 (9.15)	14.4 (9.24)
Diabetes tipo 2	123 (92.5%)	121 (89.6%)	124 (92.5%)	245 (91.1%)	368 (91.5%)

Grupo 1: 3 doses mensais seguidas por 1 intervalo a cada 8 semanas, Grupo 2: 5 doses mensais

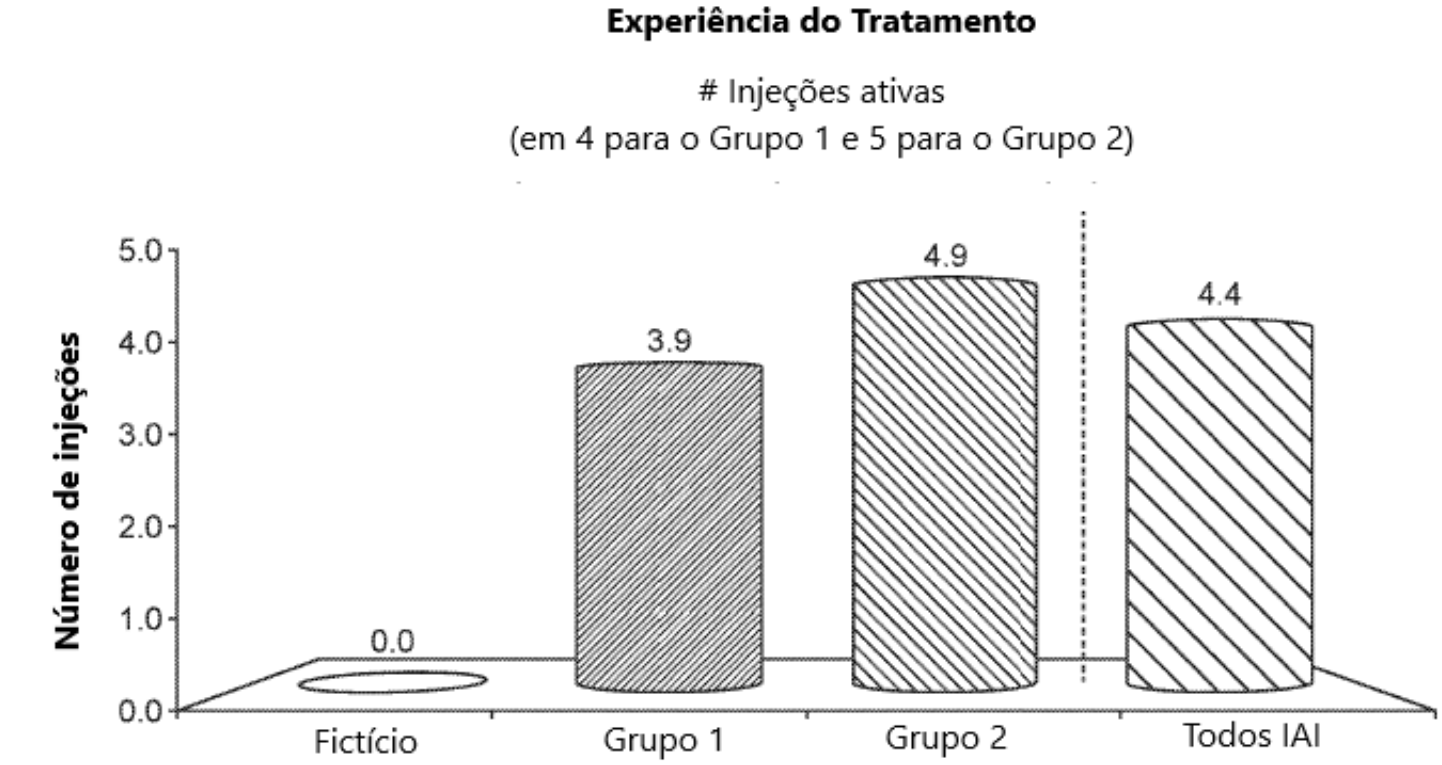
FIGURA 5

Características da doença na linha de base

	Fictício	Grupo 1	Grupo 2	Todos IAI	Total
N (FAS/SAF)	133	135	134	269	402
ETDRS de BCVA (letras) Média (DP) Equivalente de Snellen	82.7 (6.03) 20/25	82.2 (6.63) 20/25	82.3 (5.15) 20/25	82.3 (5.93) 20/25	82.4 (5.96) 20/25
CRT (mícrons) Média (DP)	249.4 (38.41)	246.0 (34.34)	246.8 (31.59)	246.4 (32.94)	247.4 (34.82)
Retinopatia diabética Classificação da severidade (DRSS)					
Nível 47	99 (74.4%)	102 (75.6%)	101 (75.4%)	203 (75.5%)	302 (75.1%)
Nível 53	34 (25.6%)	33 (24.4%)	33 (24.6%)	66 (24.5%)	100 (24.9%)

Grupo 1: 3 doses mensais seguidas por 1 intervalo a cada 8 semanas, Grupo 2: 5 doses mensais

FIGURA 6



Grupo 1: 3 doses mensais seguidas por 1 intervalo de 8 semanas
Grupo 2: 5 doses mensais
Fictício n = 133, Grupo 1 n = 135, Grupo 2 n = 134, Todos IAI n = 269

FIGURA 7

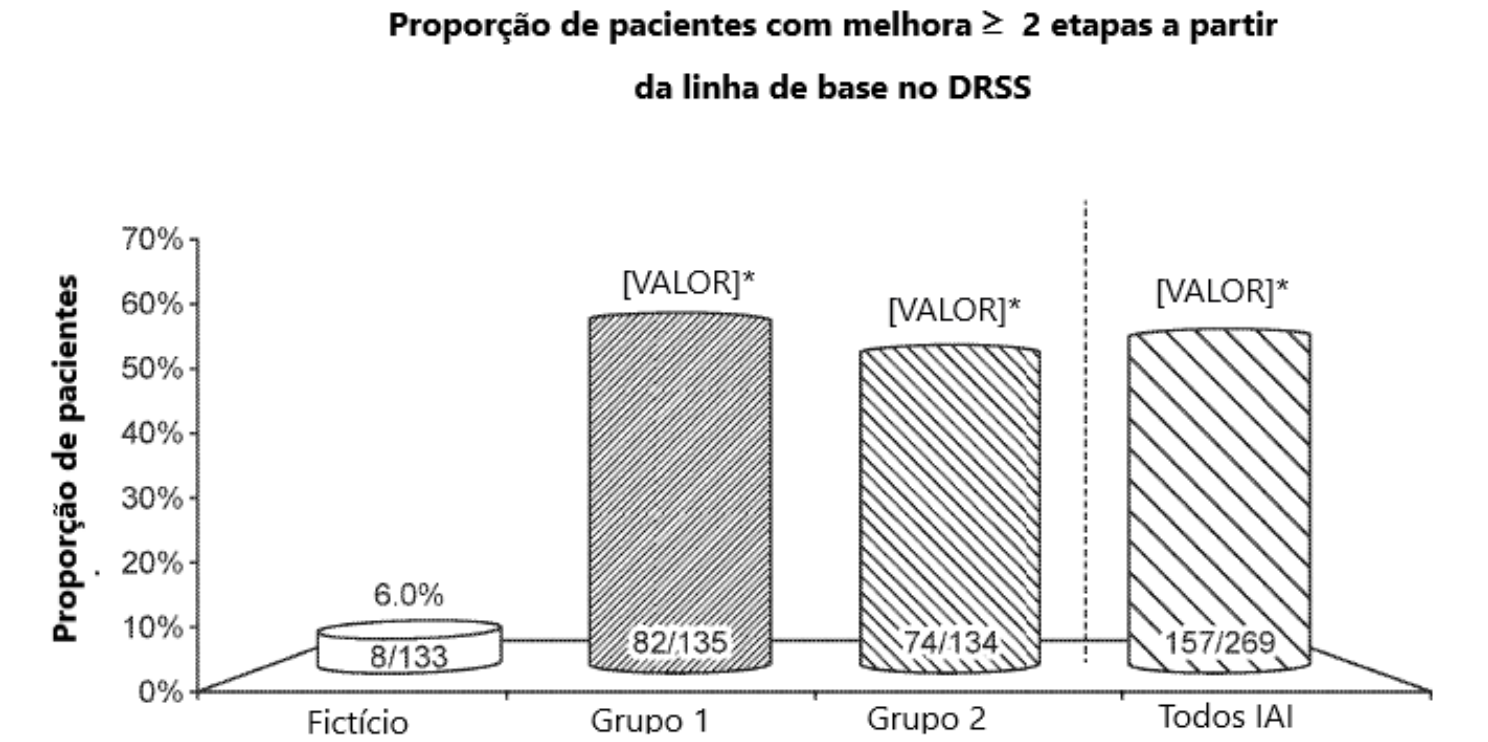
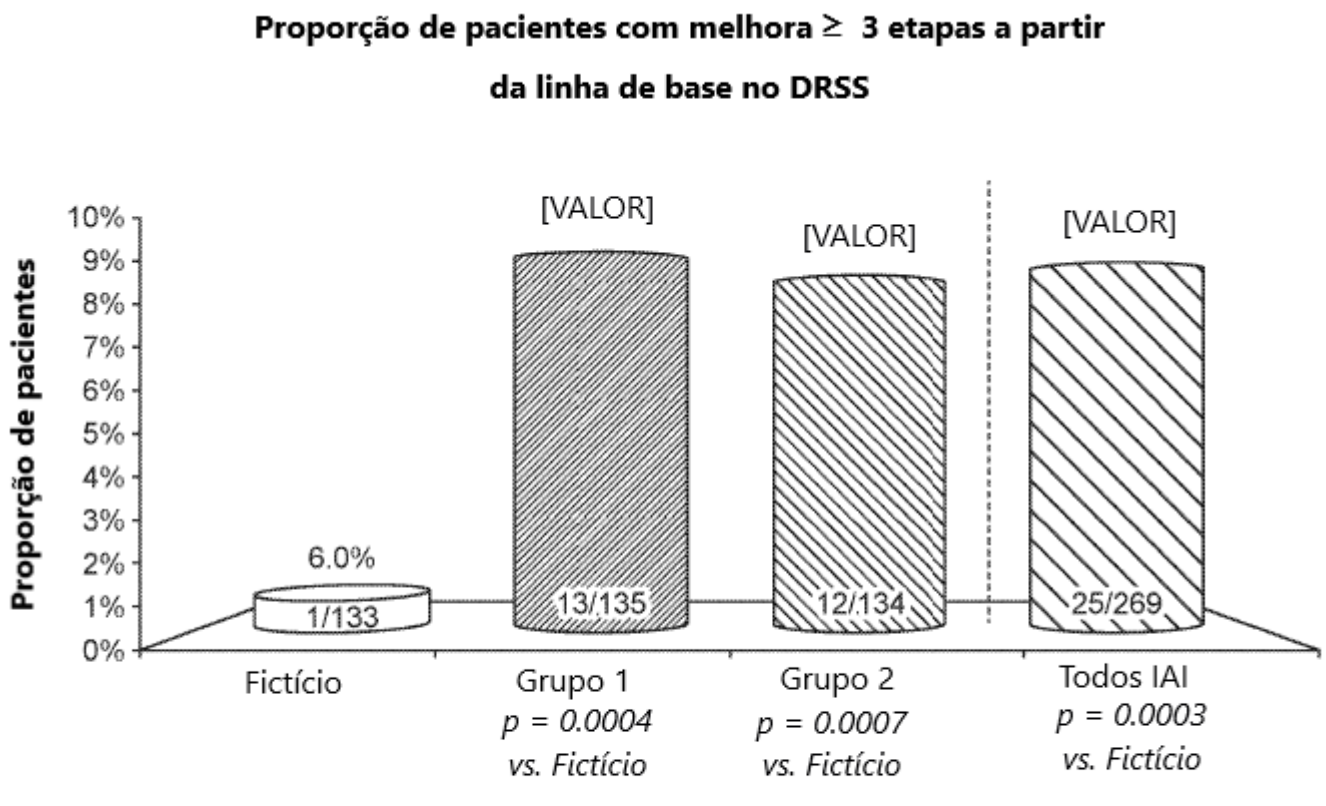
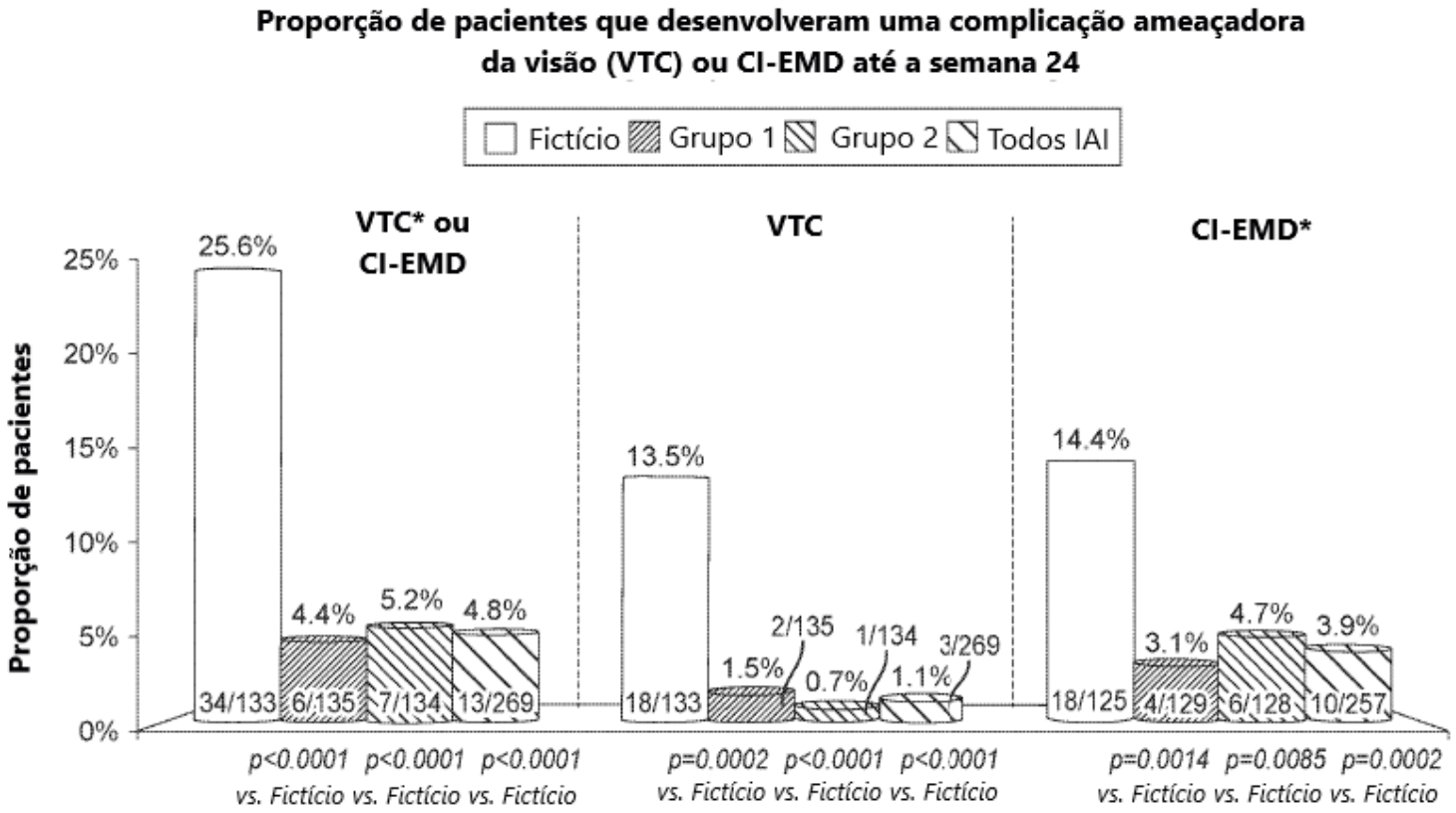

Proporção de pacientes com melhora ≥ 2 etapas a partir da linha de base no DRSS
Proporção de pacientes
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
6.0%
8/133
[VALOR]*
82/135
[VALOR]*
74/134
[VALOR]*
157/269
Fictício
Grupo 1
Grupo 2
Todos IAI
Grupo 1: 3 doses mensais seguidas por 1 intervalo de 8 semanas
Grupo 2: 5 doses mensais LOCF
Fictício n = 133, Grupo 1 n = 135, Grupo 2 n = 134, Todos IAI n = 269
*p < 0.0001 vs. Fictício

FIGURA 8



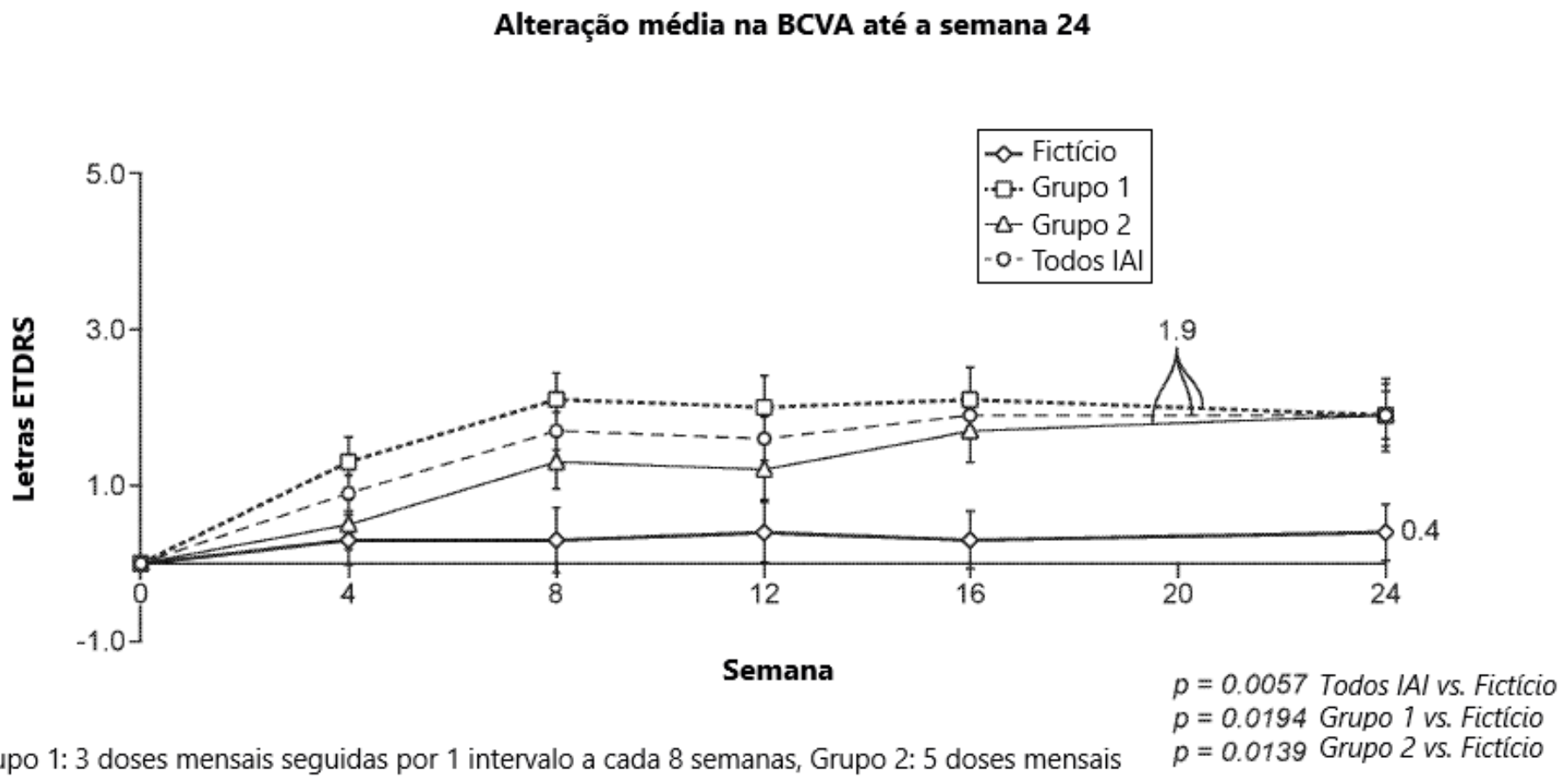
Grupo 1: 3 doses mensais seguidas por 1 intervalo de 8 semanas
Grupo 2: 5 doses mensais
Fictício n = 133, Grupo 1 n = 135, Grupo 2 n = 134, Todos IAI n = 269

FIGURA 9



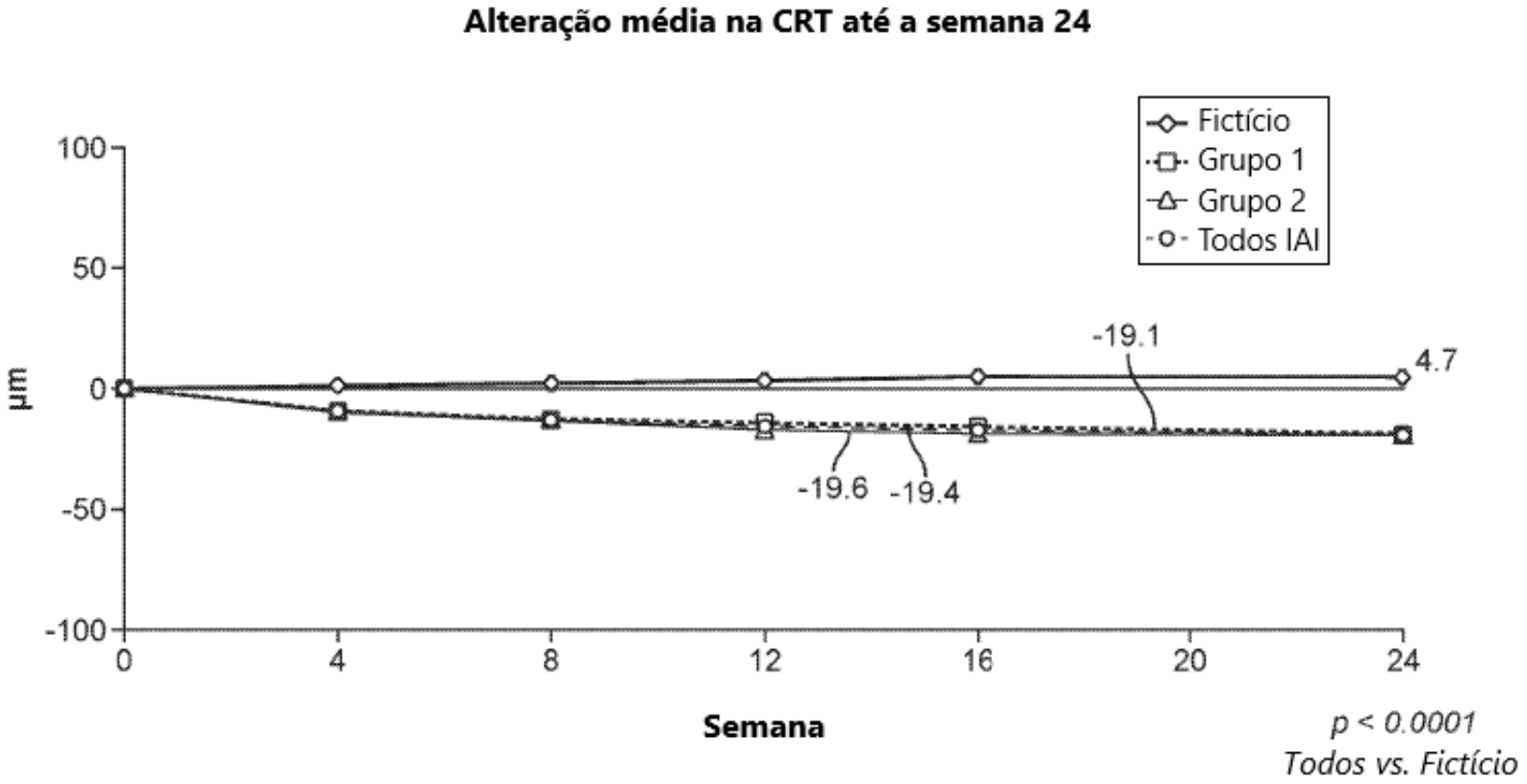
Grupo 1: 3 doses mensais seguidas por 1 intervalo de 8 semanas, Grupo 2: 5 doses mensais
*VTC = complicação ameaçadora da visão, RDP/NSA
+CI-EMD = conjunto avaliado exclui pacientes os quais apresentavam, na linha de base, CRT > 300 um e apresentavam evidências qualitativas de CI-EMD tal como avaliado pelo centro de leitura.

FIGURA 10



Grupo 1: 3 doses mensais seguidas por 1 intervalo a cada 8 semanas, Grupo 2: 5 doses mensais
LOCF; Fictício n= 133, Grupo 1 n = 135, Grupo 2 n = 134, Todos IAI n= 269

FIGURA 11



Grupo 1: 3 doses mensais seguidas por 1 intervalo a cada 8 semanas, Grupo 2: 5 doses mensais
LOCF; Fictício n= 133, Grupo 1 n = 135, Grupo 2 n = 134, Todos IAI n= 269

FIGURA 12

TEAEs oculares no olho do estudo até a semana 24 (≥3%)

	— Fictício	--- Todos IAI
N (FAS/SAF)	133	269
Número de pacientes ≥ 1 EA, n (%)	44 (33.1%)	77 (28.6%)
Disfunções oculares	42 (31.6%)	76 (28.3%)
Hemorragia da conjuntiva	4 (3.0%)	32 (11.9%)
Flutuação vítrea	1 (0.8%)	14 (5.2%)
Edema retinal diabético	18 (13.5%)	11 (4.1%)
Dor no olho	2 (1.5%)	11 (4.1%)
Retinopatia diabética	4 (3.0%)	1 (0.4%)

FIGURA 13

TEAEs oculares sérios no olho do estudo até a semana 24

	— Fictício	--- Todos IAI
N (FAS/SAF)	133	269
Número de pacientes ≥ 1 EA , n (%)	1 (0.8%)	0
Neovascularização da íris	1 (0.8%)	0

FIGURA 14

Inflamação ocular no olho do estudo até a semana 24

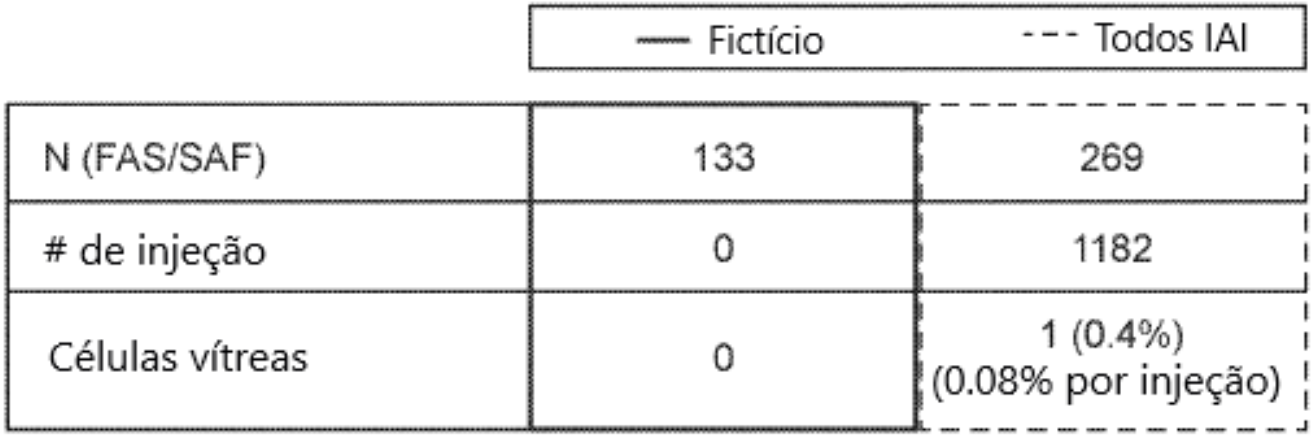


FIGURA 15

Eventos APTC até a semana 24

— Fictício - - - Todos IAI

N (FAS/SAF)	133	269
Número de pacientes ≥ 1 EA, n (%)	2 (1.5%)	1 (0.4%)
AVC não fatal	0	1 (0.4%)
Acidente cerebrovascular	0	1 (0.4%)
Morte vascular	2 (1.5%)	0
Parada cardiorrespiratória	1 (0.8%)	0
Enfarte do miocárdio	1 (0.8%)	0

FIGURA 16

Mortes até a semana 24

Grupo de tratamento	Idade Sexo e Raça do paciente	Dias a partir do 1º tratamento até a morte	Dias a partir do último tratamento até a morte	Termo preferido do EA com resultado fatal	Resgate / tratamento FE
Fictício	43/F/W	52	23	Insuficiência respiratória Hipertensão pulmonar	Nenhum resgate / Nenhum tratamento FE
Fictício	65/M/W	73	13	Parada cardiorrespiratória	Nenhum resgate / Nenhum tratamento FE
Fictício	73/M/W	86	4	Enfarte do miocárdio	Nenhum resgate / 2 tratamentos FE

FIGURA 17

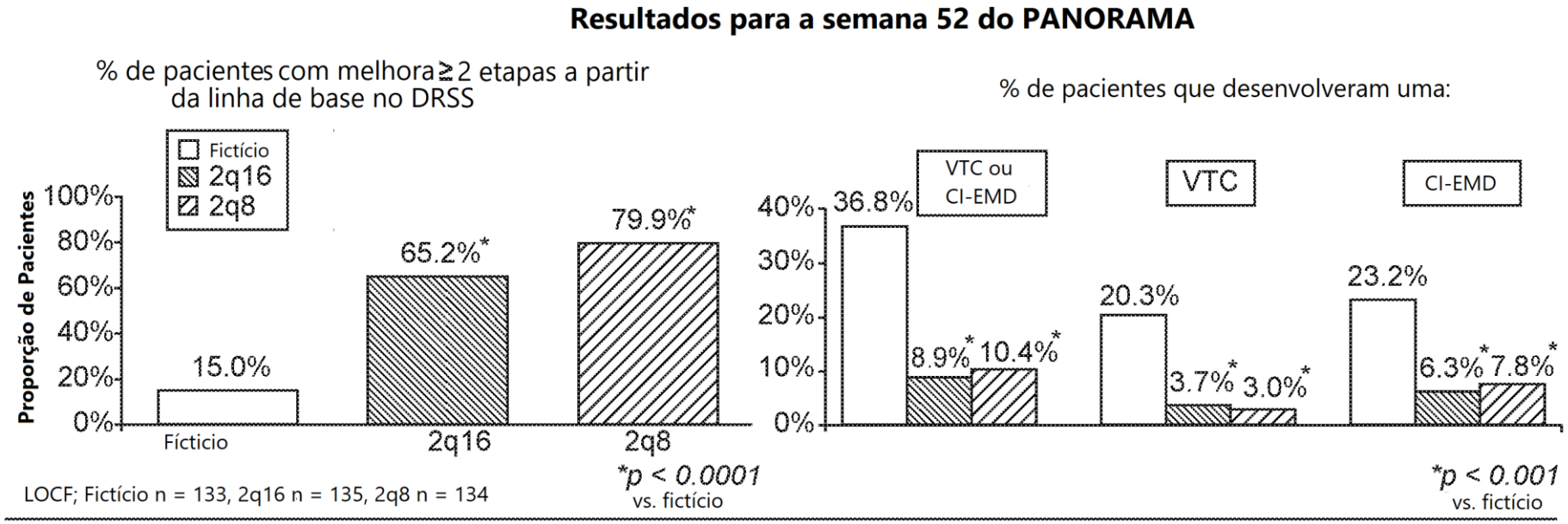
Tabela Clínica Internacional Detalhada da Escala de Severidade da Doença Retinopatia Diabética

NÍVEL	SEVERIDADE
10	RD ausente
20	Apenas microaneurismas
35	RDPN leve
43	RDPN moderada
47	RDPN moderadamente severa
53	RDPN severa
61	RDP leve
65	RDP moderada
71	RDP de alto risco
75	RDP de alto risco
81	RDP avançada, com o fundo parcialmente obscurecido, centro da mácula colado
85	RDP avançada, com o fundo posterior obscurecido ou centro da mácula descolado
90	Não se pode classificar, mesmo suficiente para nível 81 ou 85

A escala de classificação DRSS foi derivada a partir do ETDRS e é usada para classificar a severidade de RD e descrever a mudança da severidade ao longo do tempo.

Grupo ETDRS, #12 1991

FIGURA 18



- A proporção de pacientes com melhora no DRSS ≥ 2 etapas foi significativamente maior com aflibercept vs fictício
  - A taxa foi maior no grupo 2q8 quando comparado com 2q16
- Complicações ameaçadoras da visão (RDP/NSA) e CI-EMD ocorreram em uma proporção substancialmente maior de pacientes fictícios
  - As taxas foram similares entre os grupos de tratamento 2q16 e 2q8
- Nenhum sinal de segurança novo foi identificado

FIGURA 19

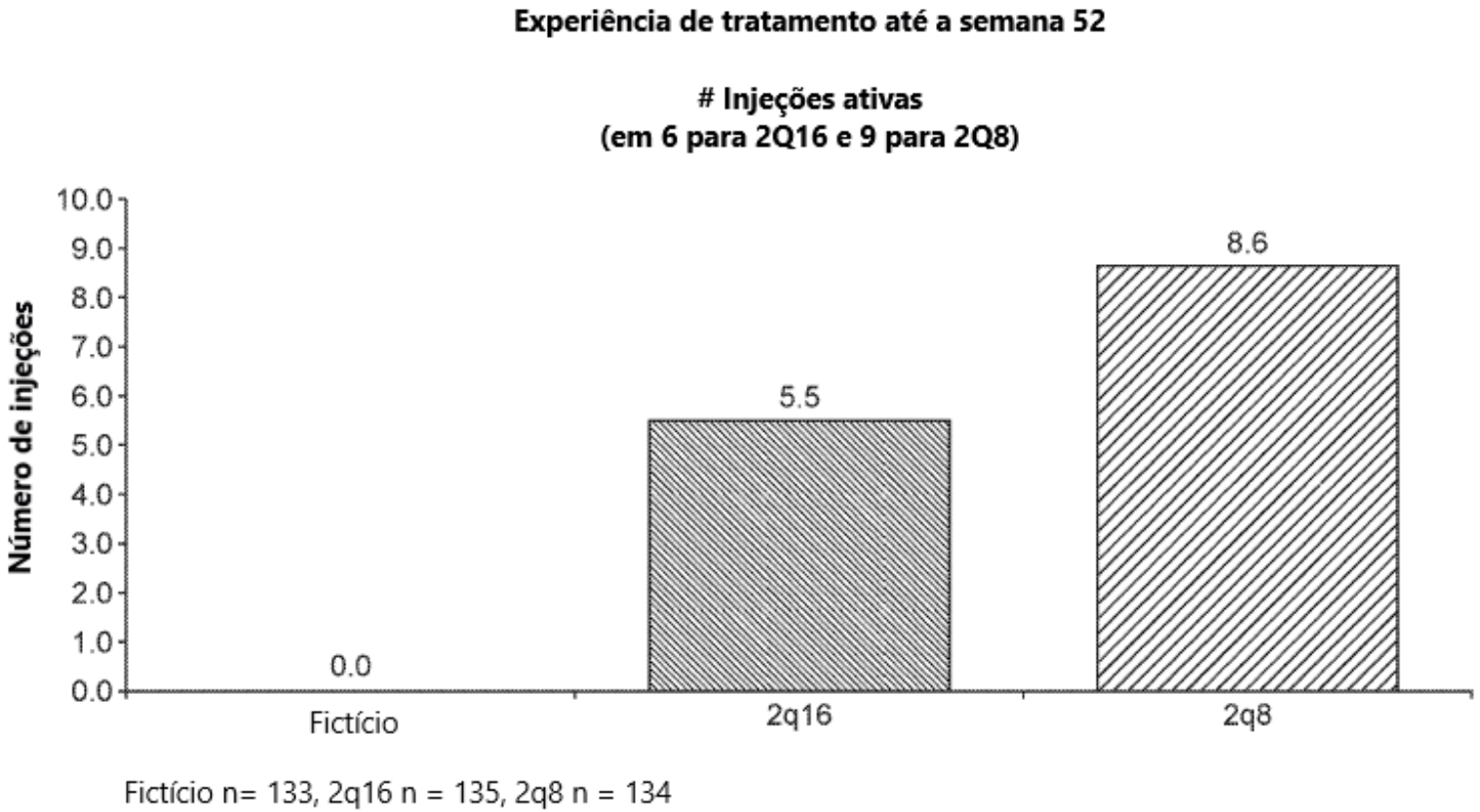

Experiência de tratamento até a semana 52
Injeções ativas
(em 6 para 2Q16 e 9 para 2Q8)
Número de injeções
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
0.0
5.5
8.6
Fictício
2q16
2q8
Fictício n= 133, 2q16 n = 135, 2q8 n = 134

FIGURA 20

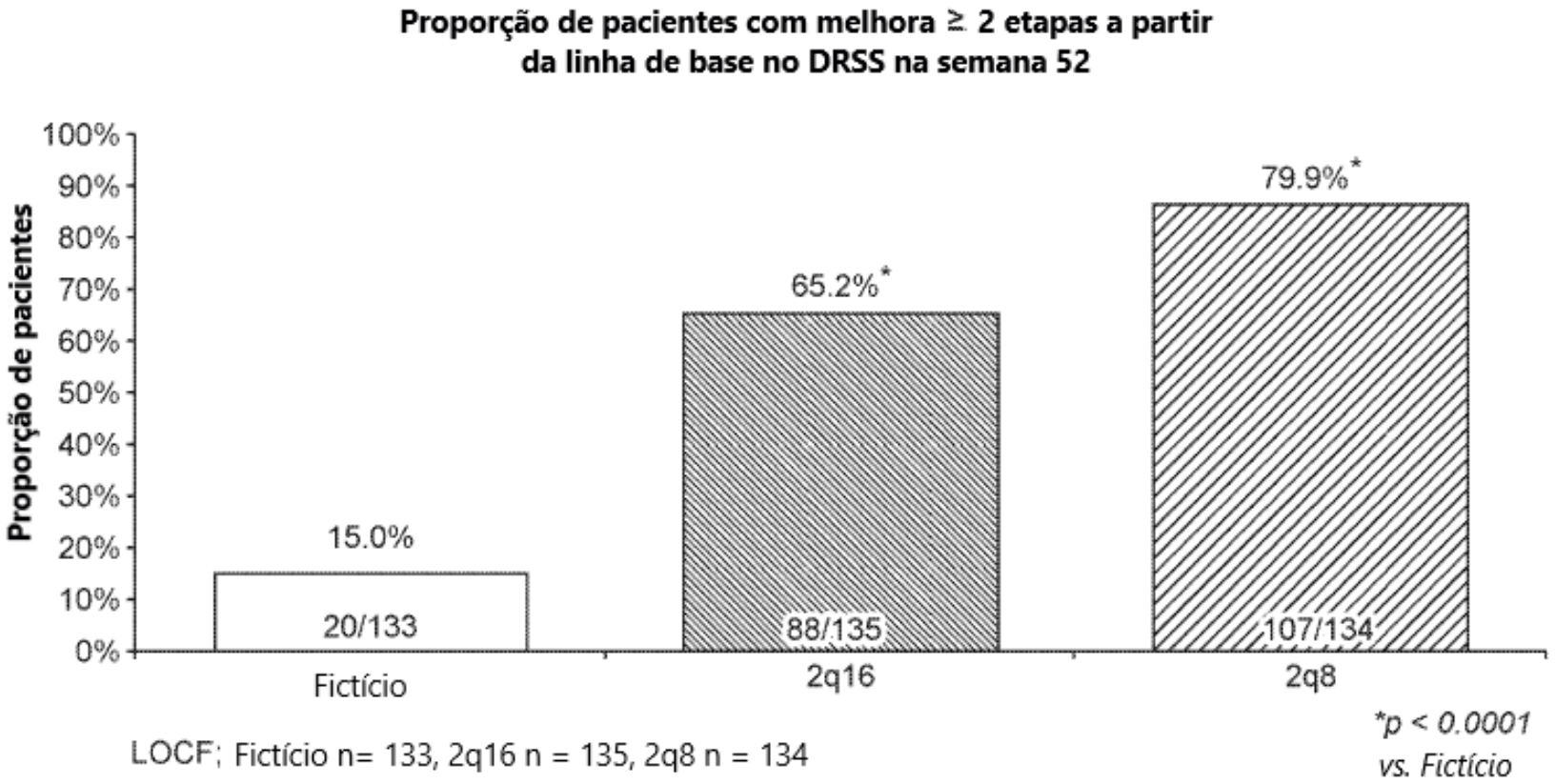

Proporção de pacientes com melhora ≥ 2 etapas a partir da linha de base no DRSS na semana 52
Proporção de pacientes
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
15.0%
20/133
65.2%*
88/135
79.9%*
107/134
Fictício
2q16
2q8
*p < 0.0001 vs. Fictício
LOCF; Fictício n= 133, 2q16 n = 135, 2q8 n = 134

FIGURA 21

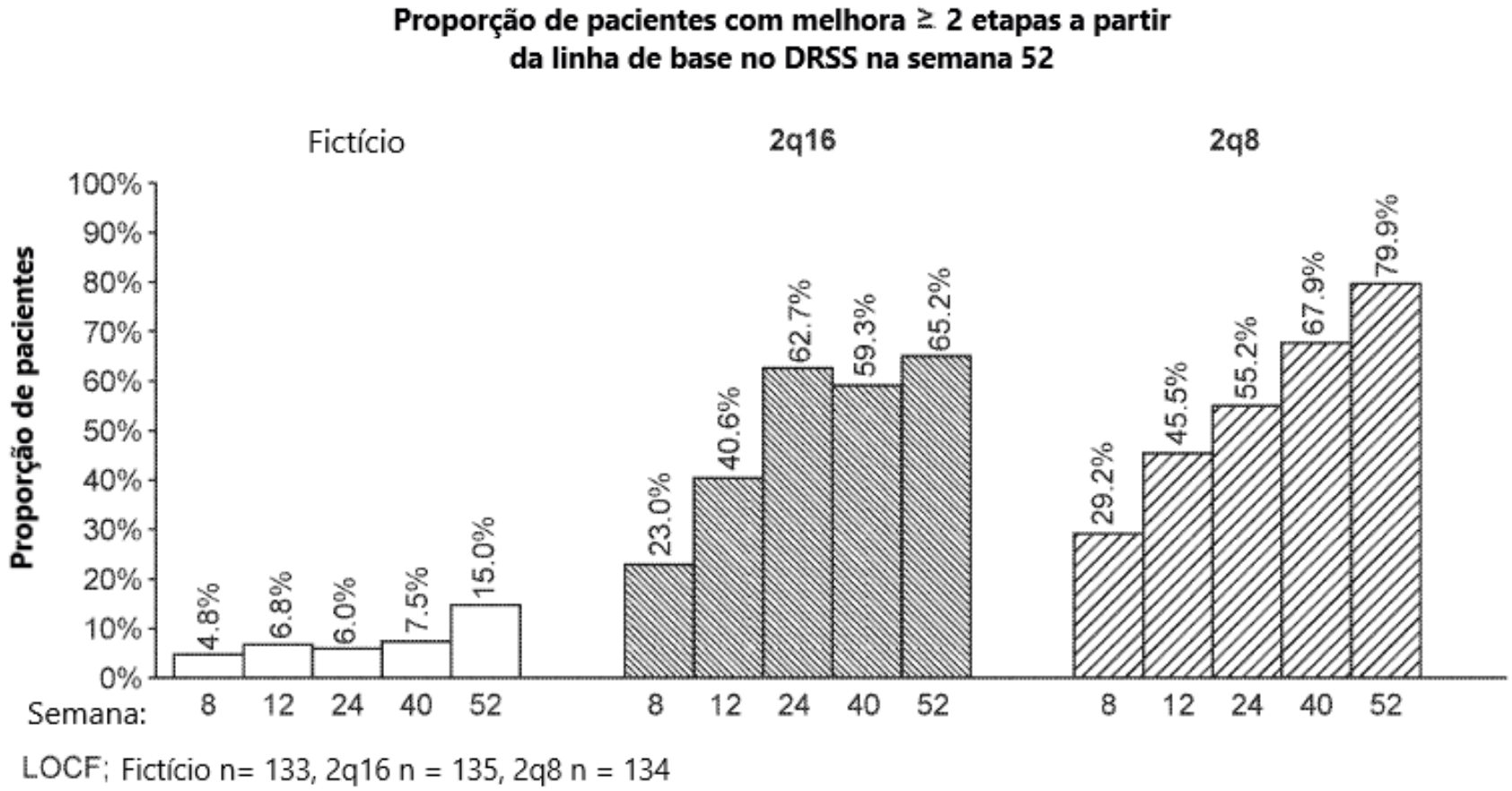

Proporção de pacientes com melhora ≥ 2 etapas a partir da linha de base no DRSS na semana 52
Fictício
2q16
2q8
Proporção de pacientes
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
4.8%
6.8%
6.0%
7.5%
15.0%
23.0%
40.6%
62.7%
59.3%
65.2%
29.2%
45.5%
55.2%
67.9%
79.9%
Semana:
8
12
24
40
52
LOCF; Fictício n= 133, 2q16 n = 135, 2q8 n = 134

FIGURA 22

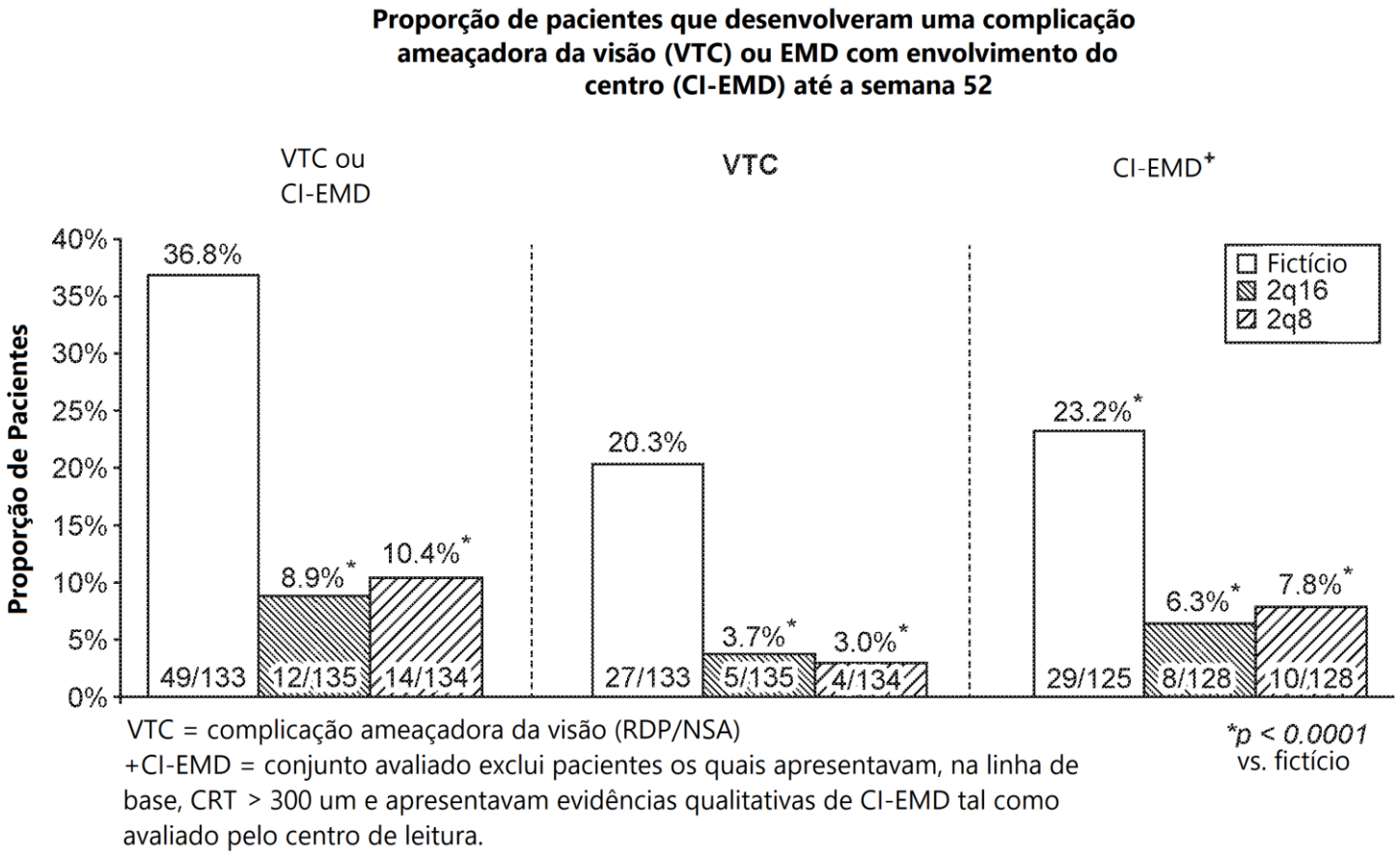
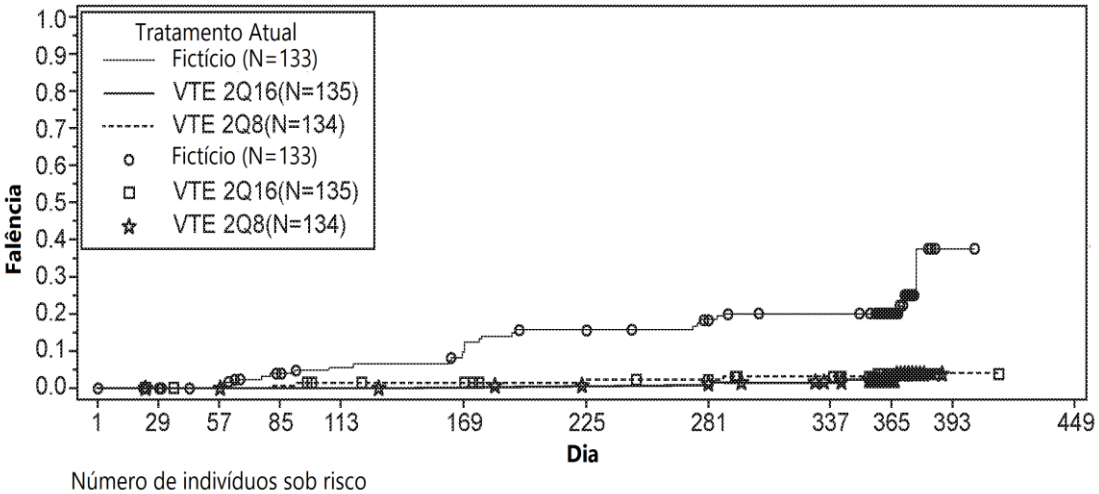

Proporção de pacientes que desenvolveram uma complicação ameaçadora da visão (VTC) ou EMD com envolvimento do centro (CI-EMD) até a semana 52
VTC ou CI-EMD
VTC
CI-EMD+
Proporção de Pacientes
40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
36.8%
8.9%*
10.4%*
20.3%
3.7%*
3.0%*
23.2%*
6.3%*
7.8%*
49/133
12/135
14/134
27/133
5/135
4/134
29/125
8/128
10/128
Fictício
2q16
2q8
VTC = complicação ameaçadora da visão (RDP/NSA)
+CI-EMD = conjunto avaliado exclui pacientes os quais apresentavam, na linha de base, CRT > 300 um e apresentavam evidências qualitativas de CI-EMD tal como avaliado pelo centro de leitura.
*p < 0.0001 vs. fictício

FIGURA 23

Tempo de Desenvolvimento de uma Complicação Ameaçadora da Visão (VTC)

Figura 14.02.08/2a tempo de desenvolvimento de qualquer complicação ameaçadora da visão neovascular (RDP/NSA) até a semana 52 (conjunto de análise completa)



Número de indivíduos sob risco

Fictício (N=133)	133	130	127	118	113	107	99	93	88	64	1
VTE 2Q16(N=135)	135	134	133	132	129	128	125	123	119	86	1
VTE 2Q8(N=134)	134	133	133	132	132	131	128	128	123	89	0

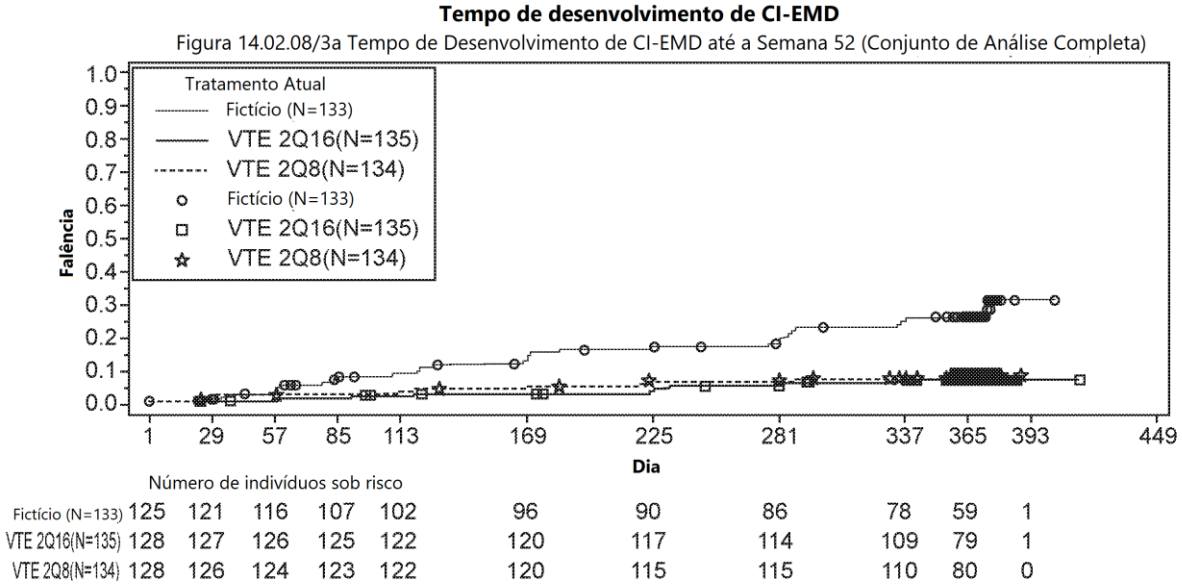
Nota: VTE 2q8: 2 mg de aflibercept a cada 8 semanas até a semana 48 após 5 doses mensais iniciais; VTE 2q16: 2 mg de aflibercept a cada 16 semanas após 3 doses mensais iniciais e um intervalo de 8 semanas

Os pacientes os quais não apresentaram um evento foram censurados em sua última visita na ou antes da visita da semana 52

VTC = complicação ameaçadora da visão (RDP/NSA)

+CI-EMD = conjunto avaliado exclui pacientes os quais apresentavam, na linha de base, CRT > 300 um e apresentavam evidências qualitativas de CI-EMD tal como avaliado pelo centro de leitura.

FIGURA 24



Nota: VTE 2q8: 2 mg de aflibercept a cada 8 semanas até a semana 48 após 5 doses mensais iniciais; VTE 2q16: 2 mg de aflibercept a cada 16 semanas após 3 doses mensais iniciais e um intervalo de 8 semanas

Inclui todos os pacientes FAS os quais não desenvolveram CI-EDM antes do primeiro tratamento do estudo e que satisfizeram qualquer uma das seguintes condições:

1.CRT <= 300nM na linha de base; 2. CRT >300 uM na linha de base e fluido intrarretiniano não é "definido, com envolvimento do subcampo central" e espaços cistoides não é "definido, com envolvimento do subcampo central" e o fluido subretinal (SSRD) não está "presente", tal como avaliado pelo centro de leitura

Os pacientes os quais não apresentaram um evento foram censurados em sua última visita na ou antes da visita da semana 52

VTC = complicação ameaçadora da visão (RDP/NSA)

+CI-EMD = conjunto avaliado exclui pacientes os quais apresentavam, na linha de base, CRT > 300 um e apresentavam evidências qualitativas de CI-EMD tal como avaliado pelo centro de leitura.

FIGURA 25

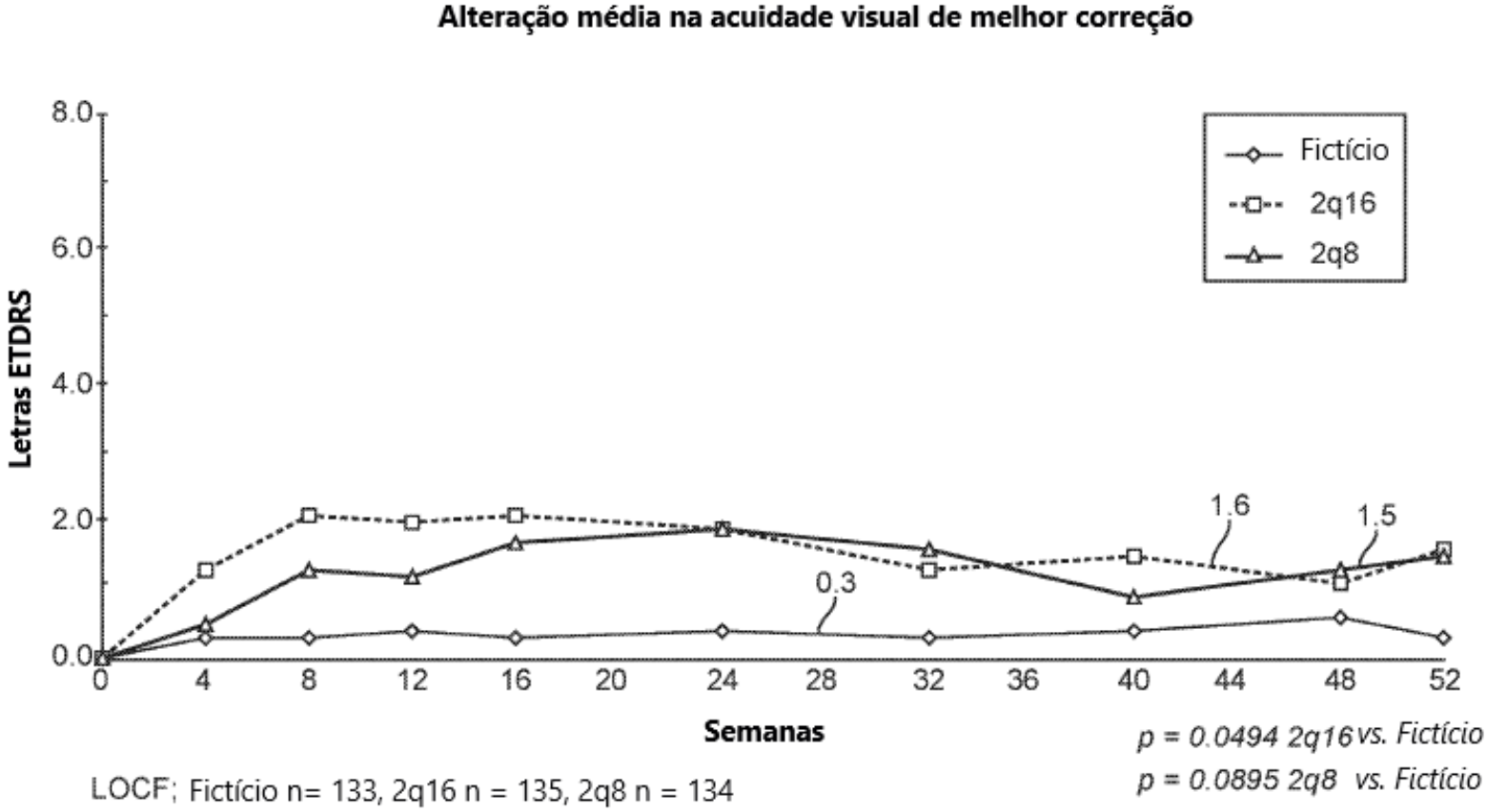

Alteração média na acuidade visual de melhor correção
Letras ETDRS
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
52
Semanas
Fictício
2q16
2q8
1.6
1.5
0.3
p = 0.0494 2q16 vs. Fictício
p = 0.0895 2q8 vs. Fictício
LOCF; Fictício n= 133, 2q16 n = 135, 2q8 n = 134

FIGURA 26

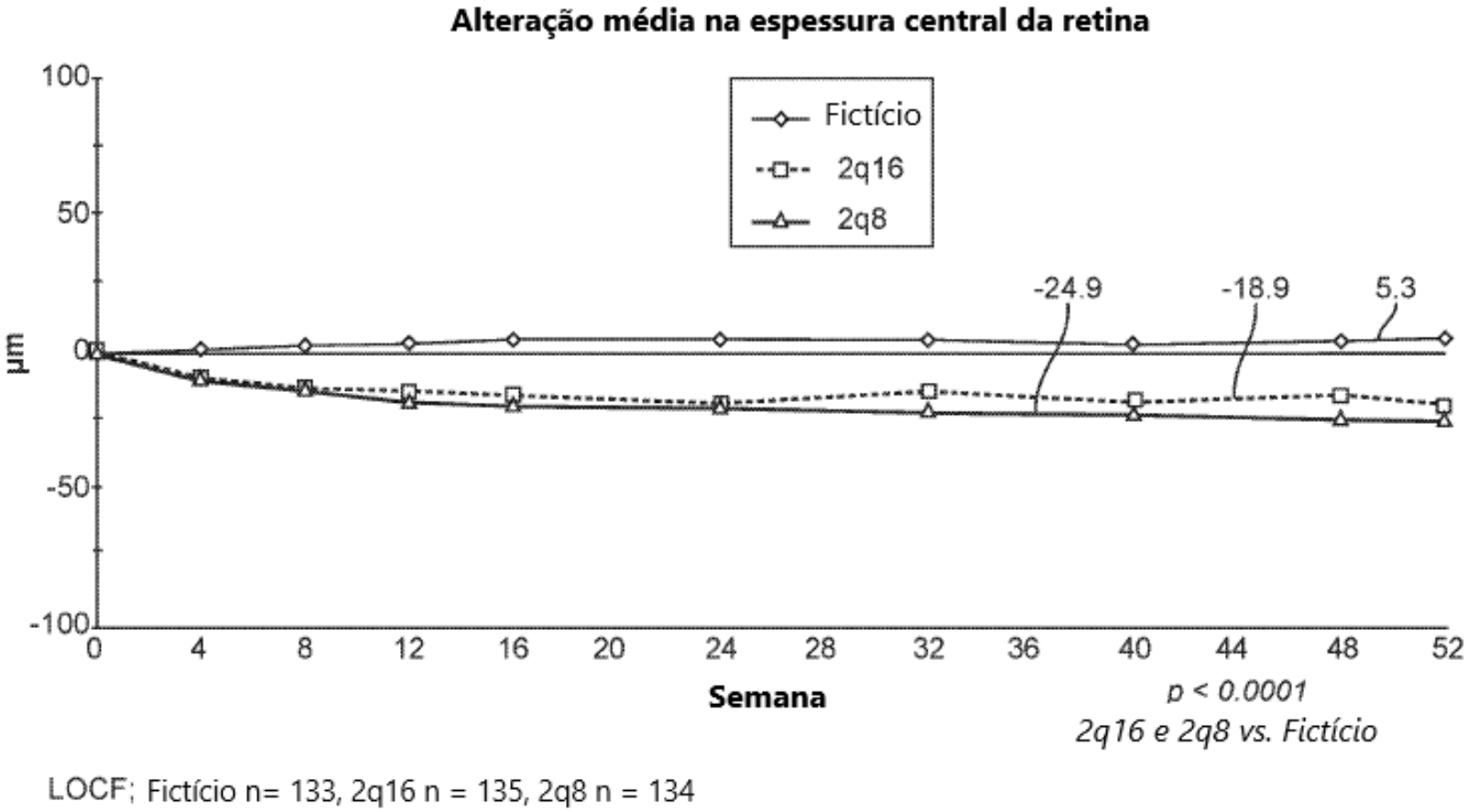

Alteração média na espessura central da retina
Fictício
2q16
2q8
-24.9
-18.9
5.3
µm
100
50
0
-50
-100
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
52
Semana
p < 0.0001
2q16 e 2q8 vs. Fictício
LOCF; Fictício n= 133, 2q16 n = 135, 2q8 n = 134

FIGURA 27

TEAEs oculares no olho do estudo até a semana 52 (≥3%)

	Fictício	2q16	2q8
N (FAS/SAF)	133	135	134
Número de pacientes ≥ 1 AE, n (%)	67 (50.4%)	58 (43.0%)	60 (44.8%)
Disfunções oculares	64 (48.1%)	57 (42.2%)	59 (44.0%)
Hemorragia da conjuntiva	7 (5.3%)	16 (11.9%)	23 (17.2%)
Edema retinal diabético	32 (24.1%)	8 (5.9%)	12 (9.0%)
Flutuação vítrea	3 (2.3%)	6 (4.4%)	12 (9.0%)
Dor no olho	4 (3.0%)	10 (7.4%)	5 (3.7%)
Exudatos da retina	5 (3.8%)	5 (3.7%)	7 (5.2%)
Blefarite	1 (0.8%)	2 (1.5%)	6 (4.5%)
Descolamento vítreo	1 (0.8%)	4 (3.0%)	4 (3.0%)
Catarata	1 (0.8%)	3 (2.2%)	4 (3.0%)
Olho seco	4 (3.0%)	3 (2.2%)	4 (3.0%)
Retinopatia diabética	13 (9.8%)	2 (1.5%)	3 (2.2%)
Deficiência visual	0	1 (0.7%	4 (3.0%)

FIGURA 28

TEAEs oculares sérios no olho do estudo até a semana 52

— Fictício ---- 2q16 — 2q8

N (FAS/SAF)	133	135	134
# de pacientes com ≥ 1 AE, n (%)	1 (0.8%)	0	1 (0.7%)
Acuidade visual reduzida	0	0	1 (0.7%)
Hemorragia vítrea	0	0	1 (0.7%)
Neovascularização da íris	1 (0.8%)	0	0

FIGURA 29

Inflamação no olho do estudo até a semana 52

— Fictício ---- 2q16 — 2q8

N (FAS/SAF)	133	135	134
# de injeções	0	749	1158
# de pacientes com ≥ 1 EA, n (%)	0	1 (0.7%) (0.13% per injection)	1 (0.7%) (0.09% per injection)
Chama na Câmara anterior	0	0	1 (0.7%)
Irite	0	1 (0.7%)	0

1 evento adicional das células vítreas foi incluído na tabela IOI, porém este foi determinado como não sendo um evento IOI

FIGURA 30

Eventos APTC até a semana 52

—— Fictício ---- 2q16 —— 2q8

N (FAS/SAF)	133	135	134
Número de pacientes com pelo menos um referido EA, n (%)	5 (3.8%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)
AVC não fatal	2 (1.5%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)
Enfarte do miocárdio não fatal	0	1 (0.7%)	0
Morte vascular	3 (2.3%)	0	1 (0.7%)

FIGURA 31

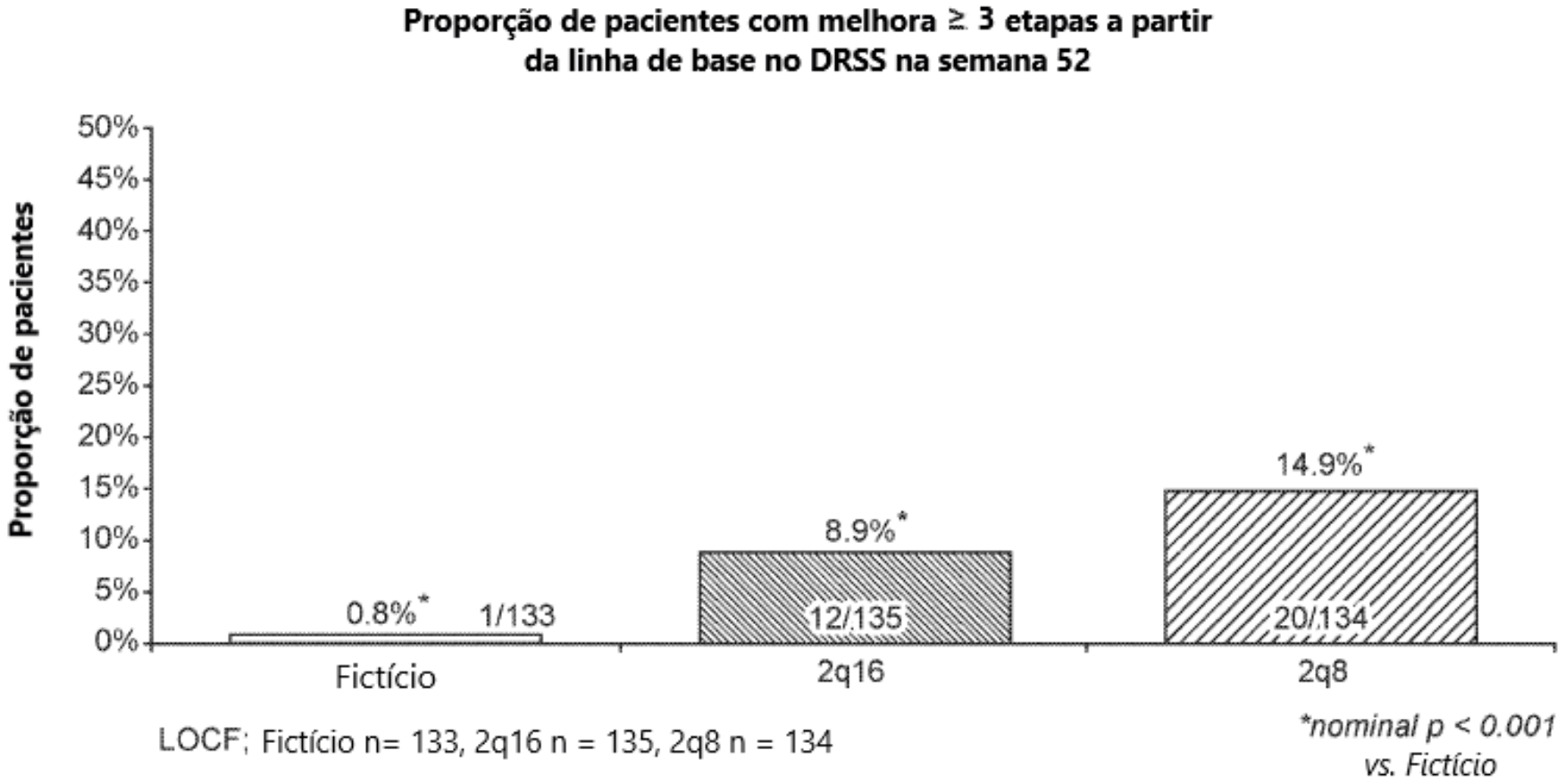

Proporção de pacientes com melhora ≥ 3 etapas a partir da linha de base no DRSS na semana 52
Proporção de pacientes
50%
45%
40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
0.8%*
1/133
8.9%*
12/135
14.9%*
20/134
Fictício
2q16
2q8
LOCF; Fictício n= 133, 2q16 n = 135, 2q8 n = 134
*nominal p < 0.001 vs. Fictício

FIGURA 32

RESUMO

USO DE UM ANTAGONISTA DO VEGF PARA TRATAR DISFUNÇÕES OFTALMOLÓGICAS ANGIOGÊNICAS

A presente invenção fornece métodos para o tratamento ou prevenção da retinopatia diabética, *por exemplo*, retinopatia diabética não proliferativa, pela administração sequencial de múltiplas doses de um antagonista do VEGF a um paciente. Os métodos da presente invenção incluem a administração de 2 mg de aflibercept por injeção intravitreal a cada 8 semanas após três ou cinco doses mensais iniciais (2 a cada 8 semanas) ou 2 mg a cada 16 semanas após três doses mensais iniciais e um intervalo de 8 semanas (2 a cada 16 semanas). Além disso, a presente invenção fornece métodos para a reversão ou interrupção da progressão da RDNP para RDP (*por exemplo*, de modo que a DRSS seja reduzida em 2 ou 3 níveis) ou prevenção da ocorrência ou recorrência de uma complicação ameaçadora da visão pela administração de aflibercept de acordo com os regimes de dosagem aqui indicados.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: Listagem.txt
- Data de Geração do Código: 27/05/2020
- Hora de Geração do Código: 16:54:56
- Código de Controle:
  - Campo 1: B6DAF7AE4A42B8B5
  - Campo 2: 67DB07770A60628A