



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2005106234/14**, **26.06.2003**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.06.2003(30) Конвенционный приоритет:
05.08.2002 US 60/401,220(43) Дата публикации заявки: **10.08.2005**(45) Опубликовано: **20.04.2008 Бюл. № 11**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **PENN JS "The effect of an angiostatic steroid on neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity "IOVS, 2001 Jan, vol 42, Nol, p.283-289. RU 2051651 C1, 10.01.1996. US 5371078 06.12.1994. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М., 2000, с.111.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
05.03.2005(86) Заявка РСТ:
US 03/20154 (26.06.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/012742 (12.02.2004)

Адрес для переписки:
**129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой, рег.№ 513**

(72) Автор(ы):

**ДЖЕРДАН Дженис А. (US),
ЗИЛЛИОКС Патриция (US),
РОБЕРТСОН Стелла М. (US)**

(73) Патентообладатель(и):

АЛЬКОН, ИНК. (СН)

RU 2 3 2 2 2 3 9 C 2

RU 2 3 2 2 2 3 9 C 2

(54) ПРИМЕНЕНИЕ АЦЕТАТА АНЕКОРТАВА ДЛЯ ЗАЩИТЫ ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВОЗРАСТНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ ЖЕЛТОГО ПЯТНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к офтальмологии, и касается лечения возрастной дегенерации желтого пятна. Для этого вводят ацетат анекортава в дозе 3-15 мг путем задней юкстасклеральной инъекции или инъекции в

стекловидное тело, или в виде имплантата. Способ обеспечивает сохранение остроты зрения за счет создания условий для проявления максимального антипролиферативного действия ацетата анекортава при возрастной дегенерации желтого пятна. 7 н. и 11 з.п. ф-лы, 3 табл., 5 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 31/56 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2005106234/14, 26.06.2003**
 (24) Effective date for property rights: **26.06.2003**
 (30) Priority:
05.08.2002 US 60/401,220
 (43) Application published: **10.08.2005**
 (45) Date of publication: **20.04.2008 Bull. 11**
 (85) Commencement of national phase: **05.03.2005**
 (86) PCT application:
US 03/20154 (26.06.2003)
 (87) PCT publication:
WO 2004/012742 (12.02.2004)
 Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. G.B. Egorovoj, reg.№ 513

(72) Inventor(s):
DZHERDAN Dzhenis A. (US),
ZILLIOKS Patriscija (US),
ROBERTSON Stella M. (US)
 (73) Proprietor(s):
AL'KON, INK. (CH)

(54) **METHOD FOR APPLYING ANECORTAVI ACETAS FOR PROTECTING PATIENT VISION ACUITY HAVING AGE-SPECIFIC YELLOW SPOT DEGENERATION**

(57) Abstract:
 FIELD: medicine.
 SUBSTANCE: method involves introducing anecortavi acetate at a dose of 3-15 mg in

posterior juxtasceral injection or injection into vitreous body or as implant.
 EFFECT: enhanced effectiveness of treatment.
 18 cl, 5 dwg, 4 tbl

R U 2 3 2 2 2 3 9 C 2

R U 2 3 2 2 2 3 9 C 2

В отношении данной заявки испрашивается приоритет по дате подачи заявки США 60/401220, поданной 05.08.2002.

Настоящая заявка относится к применению ацетата анокортава для поддержания зрения и обеспечения защиты остроты зрения у пациентов с возрастной дегенерацией желтого пятна (AMD).

Уровень техники

ВДЖП в настоящее время является основной причиной функциональной слепоты у пациентов старше 50 в развитых странах. Хотя экссудативная форма присутствует только у 15-20% группы пациентов, страдающих ВДЖП, однако экссудативная ВДЖП является главной причиной большей части потери зрения (1). До настоящего времени единственным утвержденным способом лечения хориоидальной субфовеолярной неоваскуляризации (ХНВ), связанной с экссудативной ВДЖП, являлась лазерная фотокоагуляция. В 2000 г. для лечения некоторых субфовеолярных поражений у данной группы пациентов была утверждена фотодинамическая терапия препаратом визудин Visudyne®. Однако было показано, что данное средство лечения задерживает, но не останавливает потерю зрения у большинства прошедших его пациентов (2).

Поскольку необратимое поражение сетчатки при экссудативной ВДЖП является непосредственным результатом патологического роста хориоидальных кровеносных сосудов под сетчаткой и/или пигментным эпителием сетчатки (ПЭС), была проведена клиническая оценка эффективности ряда ангиостатических агентов при лечении данного зрительного расстройства. Ангиогенез представляет собой комплекс взаимосвязанных процессов, в связи с чем возникает ряд потенциальных возможностей для терапевтического воздействия. В противоположность другим экспериментальным способам терапевтического лечения ВДЖП, которые были предназначены лишь для специфического ингибирования ангиогенеза, стимулированного васкулярным эндотелиальным фактором роста (VEGF) (3, 4), ацетат анокортава ингибирует рост кровеносных сосудов посредством ингибирования протеаз, необходимых для миграции клеток эндотелия сосудов (5, 6). Уникальность ацетата анокортава состоит в том, что он способен ингибировать ангиогенез вслед за поступлением стимулирующего сигнала и, таким образом, независимо от него. Таким образом, данный препарат обладает способностью неспецифически ингибировать ангиогенез, вызванный широким спектром известных стимуляторов ангиогенеза в структурах глаза (7). Способность ацетата анокортава к ингибированию ангиогенеза независимо от иницирующего возбудителя подтверждена большим количеством доказательств, полученных доклиническими исследованиями, включая множество животных моделей неоваскуляризации (6, 8-10).

Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение направлено на препараты и способы, предназначенные для предотвращения потери остроты зрения, связанной с ВДЖП, а также - для сохранения остроты зрения у пациентов, страдающих ВДЖП, и замедления распространения поражений, связанных с ВДЖП. Указанные способы включают 3-30 мг ацетата анокортава или его соответствующего спирта посредством юкстасклеральной инъекции, обеспечивая трансклеральное поступление лекарственного средства.

Краткое описание чертежей

Фигура 1. В то время как средние значения изменения остроты зрения по шкале logMAR за 6 месяцев относительно исходных показателей сравнимы для обследуемых групп, существует статистически значимое различие ($p=0,0032$) между лечением ацетатом анокортава 15 мг и введением плацебо. После одного введения ацетата анокортава в дозе 15 мг острота зрения по шкале logMAR изменяется за 6 месяцев в среднем менее чем на 1 строку по шкале logMAR (на 4 буквы по шкале logMAR) до показателя + 0,08 logMAR. В противоположность этому, после одного лечения плацебо острота зрения по шкале logMAR ухудшилась за тот же период более чем на 2 строки (на 12 букв по шкале logMAR) до показателя + 0,24 logMAR. Разница в значениях показателей logMAR на 6-м месяце является статистически значимой ($p=0,0032$).

Фигура 2. Сравнение остроты зрения через 6 месяцев после начала исследования у всех 128 пациентов в четырех обследуемых группах, определенное как понижение менее чем на 3 строки по шкале logMAR или 15 букв по шкале logMAR относительно исходных показателей. Хотя в данном анализе не достигнута статистическая значимость, однако

5 существует четкая тенденция к тому, что лечение однократным введением ацетата анекортава в дозе 15 мг имеет преимущество по сравнению с введением плацебо.

Фигура 3. Анализ подгрупп для сравнения сохранности зрения в четырех обследуемых группах через 6 месяцев после начала исследования у пациентов, исходно имевших преимущественно классические поражения. Для данных больших подгрупп пациентов была

10 достигнута статистически значимость ($p=0,0209$) при сравнении группы, подвергнутой действию ацетата анекортава в дозе 5 мг, и группы, в которой вводили плацебо.

Фигура 4. Процентное соотношение пациентов с улучшением зрения, определенное как увеличение, по крайней мере, на 2 строки по шкале logMAR или 15 букв по шкале logMAR остроты зрения за 6 месяцев, по сравнению с исходными показателями. Данный

15 суммарный анализ для всех 128 пациентов, задействованных в исследовании, выявил статистически значимое различие позитивного влияния ацетата анекортава в дозе 15 мг на улучшение зрения за 6 месяцев ($p=0,025$) по сравнению с введением плацебо.

Фигура 5. Суммарный анализ процентного изменения площади очагов поражения за 6 месяцев по сравнению с исходными показателями. Выявлен статистически значимый

20 позитивный эффект ацетата анекортава в дозе 15 мг по сравнению с плацебо, выражающийся в замедлении роста очагов поражения ($p=0,0005$), ингибировании общего компонента ХНВ ($p=0,0001$) и классического компонента ХНВ ($p=0,0008$).

Осуществление изобретения

Ацетат анекортава (4, 9(11)-прегнадиен-17 α , 21-диол-3,20 дион-21 ацетат) клинически

25 апробирован в качестве мототерапии для лечения экссудативной субфовеальной ВДЖП в продолжающемся многоцентровом исследовании. Результаты промежуточных анализов клинических данных по безопасности и эффективности, полученных в течение первых 6 месяцев после однократного лечения, представлены в описании.

Данное продолжающееся исследование было предпринято для сравнения клинической

30 эффективности лечения ацетатом анекортава и введения плацебо в отношении сохранности (поддержания) зрения и замедления роста очагов поражения, связанного с ХНВ. В исследовании принимают участие пациенты с остротой зрения по шкале logMAR от 0,3 (эквивалентно значению 20/40 по таблице Снеллена) до 1,2 (эквивалентно значению 20/320 по таблице Снеллена) и первичной или рецидивной хориоидальной субфовеальной

35 ревазуляризацией (ХНВ) вследствие ВДЖП, с размерами очагов поражения вплоть до 30,48 мм² (12 площадей диска). Критерии включения пациентов в данное исследование и исключения из него перечислены ниже. При первоначальном и последующих посещениях наилучшая коррекция остроты зрения по шкале logMAR была получена у всех пациентов, следующих рекомендациям, ранее утвержденным в исследовании «Раннего лечения

40 диабетической ретинопатии». До регистрации и лечения производили оценку приемлемости площади поражения у пациентов для участия в данном исследовании посредством анализа стандартизированных флуоресцентных ангиограмм в Центре по изучению цифровых ангиограмм (DARC) с помощью сертифицированных «ридеров» (специально обученных

45 специалистов по сетчатой оболочке глазного яблока). При помощи DARC также маскировано были оценены изменения ангиографических характеристик очагов поражений относительно исходных показателей. Каждое из полученных значений представляет собой среднее, по крайней мере, двух независимых оценок, данных ридерами DARC. Так как все ангиографические данные данного исследования получены с использованием одних и тех же

50 фундус-камер и систем цифровых камер и хранились в виде несжатых цифровых изображений, общие площади очагов повреждений могут быть более точно представлены в «мм²», что является более предпочтительным, нежели представление ангиографических данных в более «наглядных» показателях площадей диска.

Между апрелем 1999 г. и маем 2001 г. 18-ю участвующими исследовательскими

центрами в США и ЕС были зарегистрированы и подвергнуты воздействию 128 пациентов-участников данного двойного маскированного исследования, выявляющего зависимость доза-эффект. Перед лечением пациенты были зарегистрированы и равным образом рандомизированы в зависимости от инъекруемой дозы стерильной суспензии анекортава: 5 30 мг (N=33), 15 мг (N=33), 3 мг (N=33) или плацебо (наполнитель, N=30). Маскирование в клинических центрах по отношению к обследуемым группам осуществляли двумя путями. Используемое лекарственное средство маскировалось путем размещения его в наборах для введения, содержащих исследуемое лекарственное средство и приспособления для введения посредством задней юкстасклеральной инъекции в непрозрачных герметически 10 упакованных коробках, отмеченных только номером пациента. Коробки были последовательно пронумерованы в каждом клиническом центре, а пациентам были присвоены последовательные порядковые номера в соответствии с их регистрацией. Рандомизация основывалась на последовательной нумерации наборов для ведения и была отдельной в каждом центре для поддержания равного распределения назначаемого 15 лечения. Маскирование обследуемых групп также поддерживалось в каждом центре посредством того, что инъекции проводились немаскируемым исследователем, а последующая оценка результатов осуществлялась маскируемым экспертом. После регистрации каждого пациента ацетат анекортава или плацебо вводят через специальную канюлю в заднюю часть глаза посредством задней юкстасклеральной инъекции объемом 20 0,5 мл во внешнюю поверхность склеры рядом с желтым пятном. Подходящая канюля описана в патенте США No. 6413245 B1, доступном для общего пользования.

Данные по клинической эффективности получены путем измерений наилучшим образом скорректированной остроты зрения по шкале logMAR и анализа стандартизованных флуоресцентных ангиограмм. Независимый комитет по безопасности, наблюдающий за 25 данным исследованием, продолжает осуществлять периодическую оценку данных по клинической безопасности, полученных из основных физиологических исследований, лабораторных анализов крови и мочи и полного офтальмологического исследования, включая ангиографию с индоциановым зеленым. Здесь приведены клинические данные по безопасности и эффективности, полученные в 1-2 день, на 2-й неделе, на 6-й неделе, на 30 3-м месяце и на 6-м месяце после рандомизации пациентов и указанного лечения.

Первичные результаты по эффективности, полученные в данном продолжающемся исследовании, включают среднее изменение наилучшим образом скорректированной остроты зрения по шкале logMAR относительно исходных показателей. Вторичные 35 результаты по эффективности представляют собой: процентную долю пациентов с сохраняющимся или поддерживающимся зрением (определяется как снижение остроты зрения на менее чем три строки по шкале logMAR [менее чем 15 букв по шкале logMAR]); процентная доля пациентов с клинически значимым ухудшением зрения (определяется как снижение остроты зрения, по крайней мере, на три строки по шкале logMAR [по крайней мере 15 букв по шкале logMAR]); процентная доля пациентов с тяжелой потерей зрения 40 (определяется как потеря, по крайней мере, шести строк по шкале logMAR [по крайней мере, 30 букв по шкале logMAR]); и изменение характеристик повреждений при ХНВ (определяется как общая площадь повреждений, общая ХНВ и общая классическая ХНВ).

Все анализы на эффективность были основаны на принципе назначенного лечения (intent-to-treat). Все пациенты, получавшие назначенное им лекарственное средство, 45 были обследованы соответственно. Последнее проведенное наблюдение было использовано для добавления отсутствующих параметров. Сравнение с исходными показателями было проведено с использованием дисперсионного анализа (для результатов, которые продолжают поступать) и критерия хи-квадрат Пирсона (для парных результатов). Изменения остроты зрения и параметров повреждений относительно 50 исходных показателей были исследованы на модели дисперсионного анализа повторяющихся изменений с подходящими сравнительными данными в течение 6 месяцев. Сравнение парных результатов, полученных в течение 6 месяцев, было осуществлено с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Все результаты офтальмологических

анализов основаны на изменениях при изучении (т.е. лечении) глаза.

В данном продолжающемся исследовании повторное введение изучаемого лекарственного средства проводилось путем инъекции, осуществляемой немаскированным исследователем, если оценка, данная маскированным экспертом, свидетельствовала о
5 возможном благоприятном воздействии на пациента. В данном продолжающемся исследовании был установлен 6-месячный интервал между введениями, причем основой для установления этого срока послужили результаты доклинических исследований, показывающие, что ацетат анекортава, введенный в виде депо-препарата с замедленным
10 высвобождением в заднюю поверхность склеры, обеспечивал терапевтические уровни лекарственного средства в прилегающей сосудистой оболочке и сетчатке в течение более 6 месяцев (данные не приведены). Шестьдесят два (62) из 128 пациентов, принявших участие в данном исследовании, получили, по крайней мере, три задние юкстасклеральные инъекции ацетата анекортава или плацебо с промежутками в 6 месяцев, в то время как 16
15 пациентов были подвергнуты, по крайней мере, пяти таким введениям. По состоянию на август 2002 г. 50 пациентов продолжали лечение с 6-месячными интервалами в рамках данного маскированного исследования лекарственного средства. Однако представленные результаты по эффективности основаны на единичном (начальном) введении изучаемого лекарственного средства.

При этом отсутствовали статистически значимые различия в обследуемых группах по
20 исходным показателям возраста, пола, расы, остроты зрения по шкале logMAR или характеристик поражения (таблица 2). Первоначально планировалось проведение лечения преимущественно только классических субфовеолярных поражений, однако позже протокол был усовершенствован, что сделало возможным включение в исследование и проведение лечения пациентов с минимальными классическими поражениями. Из 128
25 пациентов, участвующих в данном исследовании, 80% (102 из 128) в начале него имели преимущественно классические повреждения, в то время как 20% (26 из 128) имели минимальные классические повреждения. Преимущественно классические повреждения определялись как классическая ХНВ, занимающая по крайней мере 50% общей площади очагов повреждения (определяемая в данном исследовании при получении
30 ангиографических свидетельств неоваскуляризации, серозной отслойки пигментного эпителия сетчатки, повышенной «блокированной» флуоресценции, окрашивания крови и/или позднего окрашивания). Исходные характеристики пациентов в данном исследовании были в основном сходны с таковыми, описанными для визудина (Visudyne®) в TAP
исследовании (2), за исключением того, что большая часть (80% в сравнении с 40%)
35 пациентов в описанном здесь исследовании вначале имели преимущественно классические поражения.

Промежуточное обследование всех 128 пациентов было проведено для определения среднего изменения остроты зрения по шкале logMAR (фигура 1) за 6 месяцев относительно исходных показателей. Эффект, достигаемый при введении ацетата
40 анекортава в дозе 15 мг, статистически превосходит эффект от введения плацебо ($p=0,0032$) через 6 месяцев после начала исследования. Также выявлена положительная тенденция при лечении как ацетатом анекортава в дозе 30 мг, так и в дозе 3 мг, по сравнению с введением плацебо, хотя статистическая значимость не достигнута. Ацетат анекортава в дозе 15 мг обладает наибольшей эффективностью в отношении стабилизации
45 зрения в четырех исследуемых группах.

При получении результатов повторного исследования зрения была проанализирована процентная доля пациентов с сохранным зрением через 6 месяцев после начала исследования. Сохранение (поддержание) зрения, определенное как снижение остроты зрения менее чем на три строки по шкале logMAR относительно исходных величин, было
50 принято в качестве релевантного клинического показателя эффективности, который использовался как первичный показатель для оценки терапии субфовеолярной ВДЖП, изменявшийся в предыдущих отчетах (2). Результаты данного анализа через 6 месяцев представлены на фигуре 2. Были продемонстрированы гораздо лучшие результаты

сохранения остроты зрения через 6 месяцев у пациентов, подвергнутых действию ацетата анокортава в дозе 15 мг, чем при введении плацебо, хотя результаты не достигли статистической значимости на уровне $p=0,05$. В то время как 88% пациентов, подвергнутых действию ацетата анокортава в дозе 15 мг, сохранили зрение через 6
5 месяцев, только 70% пациентов, подвергнутых введению плацебо, показали подобные позитивные результаты. Однако, как показано на фигуре 3, анализ этих данных в больших подгруппах пациентов с преимущественно классическими повреждениями при ХНВ выявил значительное благоприятное воздействие ацетата анокортава в дозе 15 мг на сохранность остроты зрения у 92% пациентов, подвергнутых его действию, через 6 месяцев, в
10 сравнении с 65% пациентов в группе плацебо ($p=0,0209$). Эффективность введения ацетата анокортава в дозе 15 мг для сохранения зрения далее подтверждается результатами сравнения клинически значительной потери зрения в обследуемых группах (таблица 3). Существует статистически достоверное преимущество ацетата анокортава в дозе 15 мг по сравнению с плацебо, выявленное при оценке через 6 месяцев после начала
15 исследования ($p=0,0224$), в отношении предотвращения тяжелой потери зрения (таблица 4).

На фигуре 4 представлены результаты анализа процентной доли пациентов с улучшением остроты зрения через шесть месяцев, по крайней мере, на 2 линии по шкале logMAR относительно исходных показателей. У 18% пациентов, подвергнутых действию
20 ацетата анокортава в дозе 15 мг, зрение улучшилось, по крайней мере, на 2 строки по шкале logMAR в сравнении с 3% пациентов в группе, получивших 30 мг, 6% в группе, получивших 3 мг, и 0% в группе, получивших плацебо. Разница между ацетатом анокортава в дозе 15 мг и плацебо была статистически значимой ($p=0,025$).

Так как доклинические данные показывают ангиостатическую эффективность ацетата анокортава, были проанализированы изменения площади поверхности очагов повреждения
25 при ХНВ относительно исходных значений. Измерялись и сравнивались общая площадь повреждений, общая площадь ХНВ и общая площадь классической ХНВ для обследуемых групп. Хотя средний размер повреждений был сходным при начальном обследовании во всех обследуемых группах, однако различия внутри этих групп снижали чувствительность
30 к межгрупповым различиям при анализе средних изменений в сравнении с исходными показателями. Изменения данных характеристик повреждений были проанализированы в виде процентных изменений в сравнении с исходными показателями, что являлось более чувствительным показателем для анализа группы повреждений, общие площади которых варьировали при начальном обследовании в пределах от 0,28 до 33,25 мм². Как показано
35 на фигуре 5, эффект при лечении ацетатом анокортава в дозе 15 мг статистически превосходит эффект при введении плацебо в отношении уменьшения общей площади пораженной поверхности ($p=0,0005$), общей площади поверхности с ХНВ ($p=0,0001$) и общей площади поверхности с классической ХНВ ($p=0,0008$) через 6 месяцев после начала исследования. В дополнение, выявлена тенденция к тому, что лечение ацетатом
40 анокортава в дозах 30 мг и 3 мг превосходит плацебо в отношении ингибирования роста очагов повреждения.

После заключительного осмотра всех пациентов через 6 месяцев вся полученная информация, относящаяся к безопасности лечения, была проанализирована Независимым
45 комитетом по безопасности, наблюдающим за данным исследованием. По результатам данной оценки не были обнаружены клинически значимые данные, связанные с самим анализируемым средством или с путем введения, которые послужили бы причиной для беспокойства о безопасности такого лечения для пациентов. Наиболее распространенными офтальмологическими изменениями являлись изменения прозрачности хрусталика, проанализированные с использованием системы классификации помутнения хрусталика II
50 (LOCS), и включали данные по цвету ядра хрусталика, опалесценции ядра, кортикальным и задним субкапсулярным изменениям. Катаракты являются распространенным сопутствующим заболеванием у данной группы пациентов, и наблюдаемые изменения были зарегистрированы для всех обследуемых групп и в отношении контралатеральных (не

подвергнутых лечению) глаз. Описанные изменения, обусловленные катарактой, были охарактеризованы как мягкие и обычно не относящиеся к лечению. Второе наиболее распространенное офтальмологическое изменение - понижение зрения (определенное как понижение на ≥ 4 линии по шкале logMAR относительно показателей предыдущего посещения), также является распространенной проблемой у данной группы пациентов. Данное понижение зрения возникало во всех обследуемых группах и в контралатеральном глазу. Другие офтальмологические изменения (встречающиеся с частотой более 5%) представляли собой птоз, глазную боль, субконъюнктивальное кровоизлияние, глазной зуд, глазное жжение/острую боль, зрачковые расстройства, ощущение инородного тела, гиперемию глазного яблока и аномальное зрение. Данные изменения, выявленные во всех четырех обследуемых группах, причем как в глазу, подвергнутом воздействию, так и в контралатеральном глазу, были первоначально отнесены к мягким расстройствам, которые не связаны с лечением и транзиторны по природе. Один отчет об увеличении внутриглазного давления (IOP) (≥ 10 мм рт.ст.) относительно исходных величин у пациента, подвергнутого лечению ацетатом анекортава в дозе 30 мг, был отнесен к сопутствующему заболеванию. Из числа выявленных офтальмологических изменений наиболее часто относились к проводимому лечению следующие нарушения: птоз, глазная боль, субконъюнктивальное кровоизлияние, глазной зуд и глазное жжение/острая боль. Реакции, обусловленные лечением, были в большинстве случаев мягкими, транзиторными и наблюдались во всех четырех обследуемых группах.

Наиболее часто встречавшиеся в данном исследовании не офтальмологические изменения в сравнении с исходными показателями представляли собой в данном исследовании гипертензию, периферическую эдему, депрессию и артрит, причем ни одно из них не было связано с проводимым лечением. Не были описаны изменения, обусловленные воздействием, в химии крови, гематологии или в анализах мочи.

Представленные здесь сведения являются результатом промежуточного анализа клинических данных, полученного через 6 месяцев после начала длительного исследования, направленного на выявление эффективности ацетата анекортава в качестве монотерапии для лечения экссудативной ВДЖП. Данный анализ показывает, что однократное заднее юкстасклеральное введение ацетата анекортава в дозе 15 мг является безопасным и эффективным лечением для сохранения или улучшения зрения или для предотвращения тяжелой потери зрения. Эти данные также показывают, что ацетат анекортава ингибирует рост площади поражений у пациентов с субфовеолярной ХНВ, являющейся результатом ВДЖП. Хотя существует тенденция к тому, что единичное введение каждой из трех концентраций ацетата анекортава имеет преимущество по сравнению с введением плацебо, однако единичное введение ацетата анекортава в дозе 15 мг статистически превосходит плацебо как по функциональным, так и по анатомическим показателям клинической эффективности.

Ацетат анекортава является ангиостатическим агентом, разработанным для ингибирования образования новых сосудов глаза. Ацетат анекортава является результатом специфической химической модификации основной структуры кортизола. Данные модификации привели к созданию ангиостатического «кортизона», который ингибирует рост кровеносных сосудов, но не вызывает рецепторно-опосредованных побочных эффектов глюкокортикоидных стероидов. Данные доклинических исследований показывают, что ацетат анекортава не проявляет регистрируемой кортикостероидной активности (8, 9) и при этом в данном исследовании отсутствуют клинические признаки кортикостероидных побочных эффектов в отношении глаз (таких, как повышенное внутриглазное давление или ускорение прогрессирования катаракты). В ходе последующего анализа данных по безопасности у пациентов, которые подверглись воздействию ацетата анекортава по крайней мере в течение 6 месяцев, Независимый комитет по безопасности не выявил клинически значимых событий, связанных с используемым лекарственным средством или используемой процедурой, которые могли бы поставить под сомнение безопасность предложенного лечения.

Ацетат анекортава является уникальным ангиостатическим агентом, который стимулирует ингибитор активатора плазминогена 1 и ингибирует как оба урокиназоподобных активатора плазминогена, так и металлопротеиназу-3 матрикса, представляющих собой два фермента, необходимых для миграции клеток сосудистого эндотелия во время роста кровеносных сосудов (5, 6). Данные доклинических исследований, полученные на моделях корнеальной, ретинальной и хориоидальной неоваскуляризации, подтверждают эффективность данного средства при ингибировании роста сосудов (5, 6, 8-10).

Представленный здесь промежуточный анализ клинических данных, основанный на маскированной оценке стандартизованных флюоресцентных ангиограмм в DARC (аналитическом центре, который был задействован в данном исследовании), демонстрирует ангиостатическую эффективность исследуемого средства при анализе через 6 месяцев после его однократного заднего юкстасклерального введения. Данный анализ показал, что ацетат анекортава имеет статистически достоверное преимущество перед плацебо в отношении замедления роста площади повреждений при анализе через 6 месяцев. При этом выявлено не только замедление роста общих поражений, но также ингибирование общего компонента ХНВ и классического компонента ХНВ.

Суммарный анализ данных, полученных через 6 месяцев, продемонстрировал тенденцию к тому, что ацетат анекортава в дозе 15 мг имеет превосходство в отношении сохранения зрения по сравнению с лечением плацебо, а также обладает статистическим преимуществом по сохранению зрения в большой подгруппе пациентов с преимущественно классическими повреждениями. Ацетат анекортава 15 в дозе 15 мг также является статистически превосходящим плацебо в отношении улучшения зрения, определяемого как улучшение остроты зрения на 2 или более строки по шкале logMAR. С другой стороны, однократное воздействие ацетатом анекортава в дозе 15 мг ингибирует как клинически значимую потерю зрения, так и тяжелую потерю зрения через 6 месяцев по сравнению с лечением плацебо.

Превосходство эффекта введения ацетата анекортава в дозе 15 мг по сравнению с плацебо для стабилизации зрения продемонстрировано посредством анализа среднего изменения через 6 месяцев относительно исходных показателей зрения по шкале logMAR. Хотя исходные показатели остроты зрения по шкале logMAR были очень схожи для групп, получавших ацетат анекортава в дозе 15 мг и плацебо (0,73 против 0,76 соответственно или эквивалентно 20/100 по таблице Снеллена), результаты изменения остроты зрения через 6 месяцев в двух обследуемых группах были четко различимы. После однократного введения 15 мг ацетата анекортава острота зрения изменилась в среднем только на 4 буквы по шкале logMAR через 6 месяцев, что дало окончательное среднее значение по шкале logMAR 0,81 (эквивалентно 20/125 по таблице Снеллена). При этом у группы, получавшей плацебо, за тот же самый период произошло ухудшение более чем на 12 букв по шкале logMAR, что дает среднюю конечную величину по шкале logMAR 1,01 (эквивалентно 20/200 по таблице Снеллена). Данная разница остроты зрения в 2 строки по шкале logMAR между исследуемыми группами, вероятно, играет значимую роль в каждодневной деятельности пациента, страдающего субфовеолярной ВДЖП.

Все три дозы ацетата анекортава, как было показано в описании, безопасны и при исследовании через 6 месяцев после однократного введения проявляют тенденцию к замедлению роста площади очагов повреждения и предотвращают тяжелую потерю зрения. Представленные здесь клинические данные позволяют утверждать, что доза 15 мг находится на вершине или близка к вершине кривой зависимости доза-эффект, построенной для данного лекарственного средства, таким образом, более высокие концентрации вряд ли вызовут повышение эффективности *in vivo*. Альтернативно, могут иметь место различия в формировании и физической структуре депо-препаратов с замедленным высвобождением на задней поверхности склеры, что является следствием введения различных концентраций суспензии лекарственного средства, оцениваемого в данном исследовании, которые могли некоторым образом воздействовать на абсорбцию

ацетата анокортава в вышележащие сосудистую и сетчатую оболочки.

Клиническая эффективность ацетата анокортава в дозе 15 мг по сравнению с плацебо в отношении предотвращения как клинически значимой потери зрения (определяемой как потеря на 15 или более букв по шкале logMAR), так и тяжелой потери зрения

5 (определяемой как потеря на 30 или более букв по шкале logMAR) через 6 месяцев, по крайней мере, сравнима с подобными данными, полученными через 6 месяцев при лечении визудином (Visudyne®) в ТАР исследовании (2). Исходя из преимущества однократного введения 15 мг ацетата анокортава по сравнению с лечением плацебо для сохранения зрения и ингибирования роста очагов повреждения было начато основное исследование
10 для сравнения эффективности ацетата анокортава в дозе 15 мг и фотодинамической терапии визудином (Visudyne®). В настоящее время проходит регистрация пациентов для данного исследования в 40-50 клинических центрах Северной Америки, Австралии и Европейского Союза.

15 Должно быть принято во внимание, что ацетат анокортава или его соответствующий спирт (4, 9 (11)-прегнадиен-17 α , 21-диол-3,20-дион) также могут быть введены посредством юкстасклеральной имплантации, как описано, например, в следующих патентах, доступных для общего пользования, и международных публикациях: патент США №6413540В1; патент США №6416777В1; WO 03/009784 и WO 03/009774.

20 Юкстасклеральное введение в виде депо-препарата или любым другим способом обеспечивает транссклеральную доставку лекарственного средства. Оно также может быть введено инъекцией в стекловидное тело или имплантацией, как описано в параллельно рассматривающейся заявке США с регистрационным номером 10/385791.

Далее приведены критерии отбора пациентов для участия в данном исследовании.

Критерии включения пациентов и критерии их исключения из исследуемой группы

25 Критерии включения

- Пациент должен дать и подписать информированное согласие, быть в состоянии осуществлять необходимые для исследования посещения и быть в состоянии следовать инструкциям.

- Пациенту должно быть по меньшей мере 50 лет.

30 - Пациент может быть любой расы, так же как и пола. Пациенты женского пола, способные к беременности (те, которые не находятся в постменопаузе или не потеряли способность к деторождению из-за хирургического вмешательства), могут принимать участие, только если они не являются лактирующими и имеют отрицательный тест на наличие беременности при посещении для отбора и перед каждой из трех последующих
35 инъекций, а также если они согласны использовать адекватные способы контроля беременности (гормональный - оральные, имплантируемые или инъекционные химические контрацептивы; механический - спермицидные средства в сочетании с барьером, таким как кондом или диафрагма; внутриматочная спираль; или стерилизация партнера хирургическим путем) для предотвращения беременности в течение 24 месяцев
40 исследования. Тесты на беременность с использованием мочи будут проводиться перед каждым введением, при посещениях через каждые 3 месяца после лечения и при последнем посещении для всех пациентов женского пола, потенциально способных забеременеть. Пациенты мужского пола, чьи партнеры также могут забеременеть, также
45 должны использовать надежные средства для избежания отцовства во время участия в данном исследовании, потому что вводимое лекарственное средство может воздействовать на половые клетки, также возможно неизвестное воздействие на развитие эмбриона.

- Клинический диагноз возрастной дегенерации желтого пятна и первичной или рецидивной субфовеолярной неоваскулярной мембраны, которые не подвергались
50 лечению фотокоррекции лазером по MPS и имеют следующие характеристики, приведенные ниже:

общая площадь поражения 12 площадей диска или менее,

и

50% или более общей площади повреждений (определяемой с помощью ангиографического доказательства неоваскуляризации, ассоциированные смежные площади серозной отслойки пигментного эпителия сетчатки, повышенной «блокированной» флуоресценции, и/или позднее окрашивание) представляют собой хориоидальную

5 неоваскуляризацию (ХНВ),

и либо

классический компонент общей ХНВ составляет >50% от общей хориоидальной неоваскуляризации,

или

10 классический компонент общей ХНВ составляет >0,75 площади диска (1,6 мм²).

- Клинический диагноз экссудативной возрастной дегенерации желтого пятна и первичной или рецидивной субфовеолярной неоваскулярной мембраны (с физическими характеристиками, описанными выше), который является показанием для лечения лазерной фотокоагуляцией наиболее распространенной методикой MPS, если пациенты

15 формально отклонили данное лечение путем письменного отказа.

- Наилучшим образом скорректированная в соответствии с рекомендациями по «Раннему лечению диабетической ретинопатии» (ETDRS) острота зрения от 0,3 (20/40 по таблице Снеллена) до 1,2 (эквивалентно 20/320 по таблице Снеллена) при исследовании глаза при регистрационном посещении. Контралатеральный («не исследуемый») глаз

20 должен обладать наилучшим образом скорректированной согласно ETDRS остротой зрения 1,6 (эквивалентно 20/800 по таблице Снеллена) или еще лучшей, а также - клиническими доказательствами дегенерации желтого пятна (т.е. друзы, изменения пигментного эпителия сетчатки или признаками экссудативного заболевания или дисковидного рубцевания).

25 Критерии исключения

- Пациент имеет заболевание или нарушение, которое могло бы препятствовать запланированным визитам для исследования или завершению данного исследования (т.е., нестабильное сердечно-сосудистое заболевание, нестабильное легочное заболевание или AIDS).

30 - Пациент имеет в анамнезе любые нарушения или заболевания, которые воспрепятствовали бы регулярным посещениям в целях исследования или завершению данного исследования (т.е. нестабильное сердечно-сосудистое заболевание, нестабильное легочное заболевание или ВИЧ).

35 - Пациент имеет анамнез глазного заболевания в исследуемом глазу (отличного от ВДЖП), которое (или его последствия) могло повлиять на остроту зрения исследуемого глаза (т.е. амблиопия, неконтролируемая глаукома с ВГД >30 мм рт.ст, ишемическая невропатия глазного нерва, клинически значимая макулярная диабетическая эдема, значительная непролиферативная или пролиферативная диабетическая ретинопатия, значительный активный увеит).

40 - Скрининг флуоресцентных ангиографических изображений и/или ангиографических изображений с индоциановым зеленым не может быть адекватно визуализирован исследователем и Центром по изучению цифровых ангиограмм.

- У пациента выявлены клинические признаки миопической ретинопатии или диагностирована рефракция >-8 диоптрии на момент исследования.

45 - Пациент имел в анамнезе интраокулярное хирургическое вмешательство на исследуемом глазу менее чем два (2) месяца перед регистрацией в исследовании.

- Пациент имеет в анамнезе экспериментальную процедуру, направленную на лечение ВДЖП исследуемого глаза (исключая ежедневную витаминную и/или минеральную терапию), которая отличается от фотокоагуляционного лечения экссудативной ВДЖП в

50 исследуемом глазу.

- Пациенту был введен имплантат для коррекции вдавления склеры.

- Применение любого исследуемого лекарственного средства или лечения, связанного или не связанного с ВДЖП, в течение 30 дней, предшествующих введению исследуемого

лекарственного средства, исключая ежедневную витаминную и/или минеральную терапию.

- Пациент имеет аллергический анамнез или чувствительность к лекарственным средствами семейства стероидов или к красителям флуоресцеину и/или индоциановому зеленому, которые клинически важны в данном исследовании для составления экспертного мнения.

- Пациент был подвержен действию радиации (отличному от воздействия пучком протонов) или ему систематически проводили антиангиогенную терапию для лечения экссудативной ВДЖПО в обоих глазах. Только пациенты, получавшие лечение другого глаза путем воздействия пучком протонов, могут быть участвовать в данном исследовании.

- Пациент находится под действием антикоагулянтной терапии, за исключением аспирина и антиагрегантной терапии. Пациент имеет в анамнезе расстройства гемостаза.

- Пациент имеет клиническое подтвержденное истончение склеры.

В Таблице 1 представлены исходные характеристики пациентов, принимавших участие в данном исследовании. Ни по одному из параметров не было идентифицировано существенных различий между обследуемыми группами.

Исходные характеристики пациентов									
	Ацет Анек 30 мг (n=33)		Ацет Анек 15 мг (n=33)		Ацет Анек 3 мг (n=32)		Плацебо (n=30)		P - величина
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Возраст (годы)									
<65	4	12,1	5	15,2	1	3,1	0	0,0	0,3349
65-74	7	21,2	7	21,2	9	28,1	8	26,7	
75-84	19	57,6	17	51,5	15	46,9	19	63,3	
85-93	3	9,1	4	12,1	7	21,9	3	10,0	
Женщина	18	54,5	18	54,5	15	46,9	18	60,0	0,7781
Белый	33	100,0	33	100,0	32	100,0	30	100,0	-
Классический компонент* от общей площади поражения									
<50% классические	7	21,2	8	24,2	7	21,9	4	13,3	0,7333
≥50% классические	26	78,8	25	75,8	25	78,1	26	86,7	
Возраст - Среднее(CO)	75,7 (7,5)		75,8 (8,3)		78,1 (7,5)		78,3 (5,8)		0,3193
logMAR VA-среднее (SD)	0,72 (0,26)		0,73 (0,26)		0,83 (0,24)		0,76 (0,26)		0,2859
Общая площадь поражения, мм ² среднее (SD)	8,6 (6,9)		7,4 (6,6)		9,0 (7,5)		6,9 (5,7)		0,5796
XНВ, мм ² среднее (SD)	7,4 (6,0)		6,4 (5,5)		7,9 (7,0)		6,0 (5,2)		0,5721
Классическая, мм ² среднее (SD)	5,7 (5,3)		5,0 (5,0)		5,3 (4,7)		4,2 (4,2)		0,6847

* Определено из отношения размеров классического компонента к общему размеру поражения.

В Таблице 2 представлено изменение (ухудшение или улучшение) остроты зрения через 6 месяцев относительно исходных показателей, выраженное в строках по шкале LogMAR.

Существует четкая тенденция к тому, что лечение однократным введением ацетата анекортава в дозе 15 мг, по сравнению с введением плацебо, предотвращает клинически значимую потерю зрения, определяемую как ухудшение зрения на 3 строчки по шкале logMAR или 15 букв по шкале logMAR (12% в сравнении с 30%) относительно исходных показателей.

Клинически значимые изменения зрения по шкале logMAR за 6 месяцев													
Изменение по шкале logMAR													
≥2 линии улучшение		1 линия улучшение		Нет изменения		1 линия ухудшение		2 линии ухудшение		≥3 линии ухудшение			
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		

Ацет Анек 30 мг	1	3,0	4	12,1	10	30,3	5	15,2	5	15,2	8	24,2
Ацет Анек 15 мг	6	18,2	1	3,0	8	24,2	4	12,1	10	30,3	4	12,1
Ацет Анек 3 мг	2	6,3	0	0	12	37,5	4	12,5	6	18,8	8	25,0
Плацебо	0	0	2	6,7	11	36,7	4	13,3	4	13,3	9	30,0

5 В Таблице 3 приведен анализ случаев значительной потери зрения за 6 месяцев по сравнению с исходными показателями в обследуемых группах. Лечение ацетатом анекортава в дозе 15 мг существенно продуктивнее введения плацебо ($p=0,0224$) для предотвращения значительной потери зрения, определяемой как ухудшение на 6 строк по шкале logMAR или 30 букв по шкале logMAR.

10

Воздействие	Общее		<6 линий хуже		≥ 6 линий хуже	
	N	%	N	%	N	%
Ацет Анек 30 мг	33	75,76	25	75,76	8	24,24
Ацет Анек 15 мг	33	96,97	32	96,97	1	3,03
Ацет Анек 3 мг	32	78,13	25	78,13	7	21,88
Плацебо	30	76,67	23	76,67	7	23,33
Общее	128	82,03	105	82,03	23	17,97

15

20 $P=0,0224$, Ацетат Анекортава в дозе 15 мг по сравнению с плацебо, точный критерий Фишера

Все упомянутые здесь патенты и другие цитированные источники включены в описание посредством ссылки.

25 Данное изобретение было описано с помощью ссылок на конкретные предпочтительные воплощения; однако должно быть понятно, что оно может быть реализовано в других его специфических формах или вариантах без отступления от его специфических или существенных характеристик. Воплощения, описанные выше, таким образом, рассматриваются как иллюстративные во всех аспектах и не ограничивают объем изобретения, который обозначен в приложенной формуле изобретения, в большей степени, чем в вышеприведенном описании.

30 Литература

1. Seddon JM. Epidemiology og age-related masclar degeneration. Retina, Ryan SJ (ED.). St. Louis: Mosby, 2001; 1039-50.
2. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin - TAP Report 1. Arch. Ophthalmol. 1999; 117: 1329-45.
3. The EyeTech Study Group. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. Retina 2002; 22: 143-52.
4. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. Arch. Ophthalmol. 2002; 120: 338-46.
5. DeFaller JM and Clark AF. A new pharmacological treatment for angiogenesis. In Pterygium, Taylor, HR (ED.) The Haegue: Kugler Publications, 2000; 159-181.
- 45 6. Penn JS, Rajaratnam VS, Collier RJ and Clark AF. The effect of an angiostatic steroid on neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001; 42: 283-90.
7. Casey R, Li WW. Factors Controlling Ocular Angiogenesis. Amer. J. Ophthalmol. 1997; 124: 521-529.
- 50 8. Clark AF. AL-3789: a novel ophthalmic angiostatic steroid. Exp. Opin. Invest. Drugs 1997; 6: 1867-77.
9. McNatt LG, Weimer L, Yanni J and Clark AF. Angiostatic activity of steroids in the chick embryo CAM and rabbit cornea models of neovascularization. J. Ocular Pharm. Therap.1999; 15(5): 413-23.

10. BenEzra D, Griffin BW, Naftzir G, Sharif NA and Clark AF. Topical formulations of novel angiostatic steroids inhibit rabbit corneal neovascularization. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1997; 38: 1954-62.

5

Формула изобретения

1. Способ предотвращения потери остроты зрения, обусловленной возрастной дегенерацией желтого пятна (ВДЖП), включающий введение пациенту от 3 до 15 мг соединения, представляющего собой ацетат анекортава или его соответствующий спирт, посредством задней юкстасклеральной инъекции или посредством юкстасклерального введения в виде имплантата, или инъекцией в стекловидное тело, или введения в виде имплантата в стекловидное тело.

10

2. Способ по п.1, в котором соединение вводят посредством задней юкстасклеральной инъекции.

3. Способ по п.2, в котором соединение вводят в дозе 15 мг.

15

4. Способ поддержания остроты зрения у человека, страдающего возрастной дегенерацией желтого пятна, включающий введение данному пациенту от 3 до 15 мг соединения, представляющего собой ацетат анекортава или его соответствующий спирт, посредством задней юкстасклеральной инъекции или посредством юкстасклерального введения в виде имплантата, или инъекцией в стекловидное тело, или введения в виде имплантата в стекловидное тело.

20

5. Способ по п.4, в котором указанное соединение вводят посредством задней юкстасклеральной инъекции.

6. Способ по п.4, в котором соединение вводят в дозе 15 мг.

25

7. Способ ингибирования роста очагов поражения, обусловленного возрастной дегенерацией желтого пятна, включающий введение пациенту от 3 до 15 мг соединения, представляющего собой ацетат анекортава или его соответствующий спирт, посредством задней юкстасклеральной инъекции или посредством юкстасклерального введения в виде имплантата, или инъекцией в стекловидное тело, или введения в виде имплантата в стекловидное тело.

30

8. Способ по п.7, в котором указанное соединение вводят посредством задней юкстасклеральной инъекции.

9. Способ по п.7, в котором соединение вводят в дозе 15 мг.

10. Способ по п.7, где поражение является преимущественно классическим субфовеолярным поражением.

35

11. Способ по п.7, где поражение является минимальным классическим поражением.

12. Способ по любому из пп.1, 4 или 7, в котором соединение вводят юкстасклерально в виде имплантата.

40

13. Применение ацетата анекортава или его соответствующего спирта, в количестве от 3 до 15 мг, для получения лекарственного средства для предотвращения потери остроты зрения, обусловленной возрастной дегенерацией желтого пятна.

14. Применение ацетата анекортава или его соответствующего спирта, в количестве от 3 до 15 мг, для получения лекарственного средства для поддержания остроты зрения у человека, страдающего возрастной дегенерацией желтого пятна.

45

15. Применение ацетата анекортава или его соответствующего спирта, в количестве от 3 до 15 мг, для получения лекарственного средства для ингибирования роста очагов поражения, обусловленного возрастной дегенерацией желтого пятна.

16. Применение по любому из пп.13-15, где соединение вводится в дозе 15 мг.

50

17. Способ ингибирования роста кровеносных сосудов, обусловленного возрастной дегенерацией желтого пятна, включающий введение пациенту от 3 до 15 мг соединения, представляющего собой ацетат анекортава или его соответствующий спирт, посредством задней юкстасклеральной инъекции или посредством юкстасклерального введения в виде имплантата, или инъекцией в стекловидное тело, или введения в виде имплантата в стекловидное тело.

18. Способ по п.17, в котором количество вводимого соединения составляет 15 мг.

5

10

15

20

25

30

35

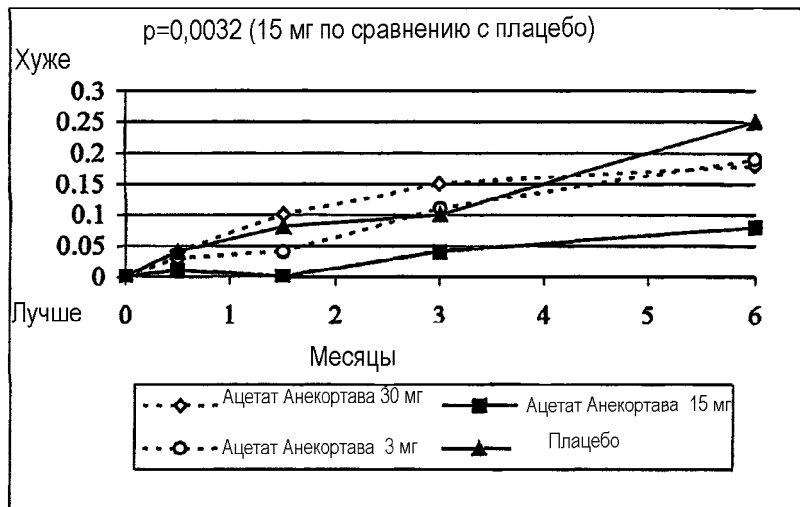
40

45

50

Изменение средних значений остроты зрения по шкале logMAR в сравнении с исходными показателями

(Суммарный анализ)

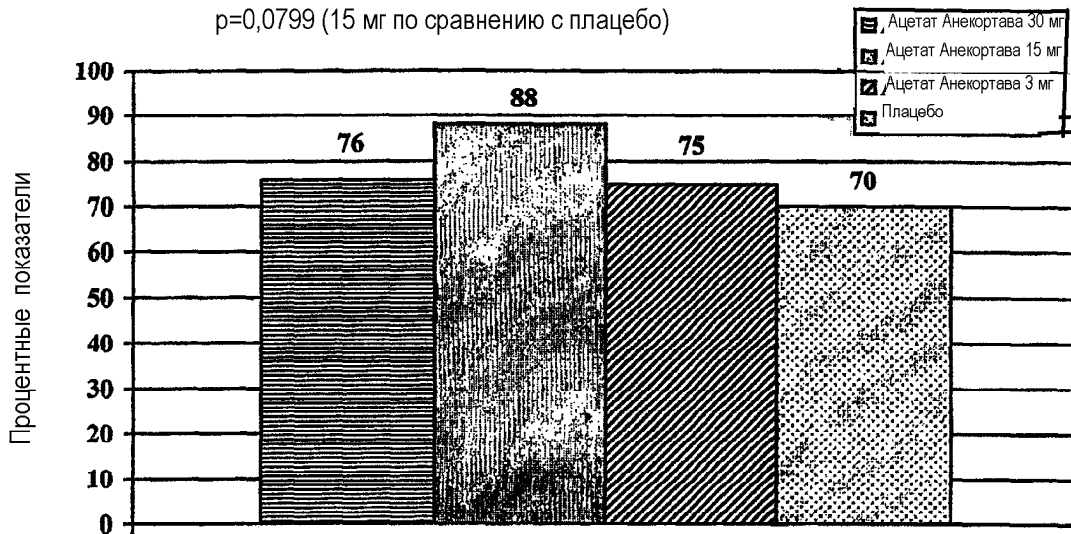


ФИГ. 1

Сохранение зрения (снижение менее, чем на 3 строки по шкале logMAR за 6 месяцев)

(Суммарный анализ)

p=0,0799 (15 мг по сравнению с плацебо)



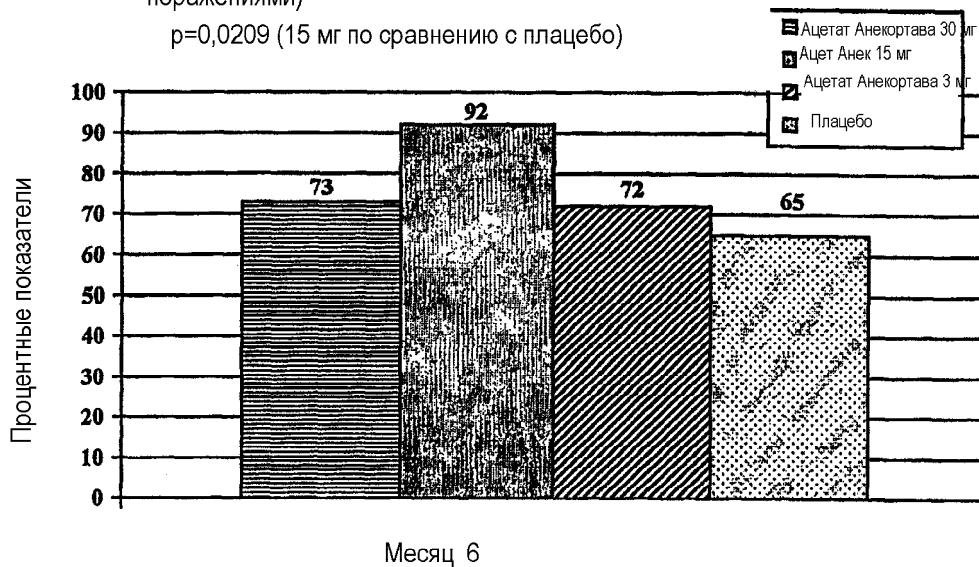
МЕСЯЦ 6

ФИГ. 2

Сохранение зрения (снижение менее, чем на 3 строки по шкале logMAR) за 6 месяцев

(Анализ подгрупп с преимущественно классическими поражениями)

$p=0,0209$ (15 мг по сравнению с плацебо)

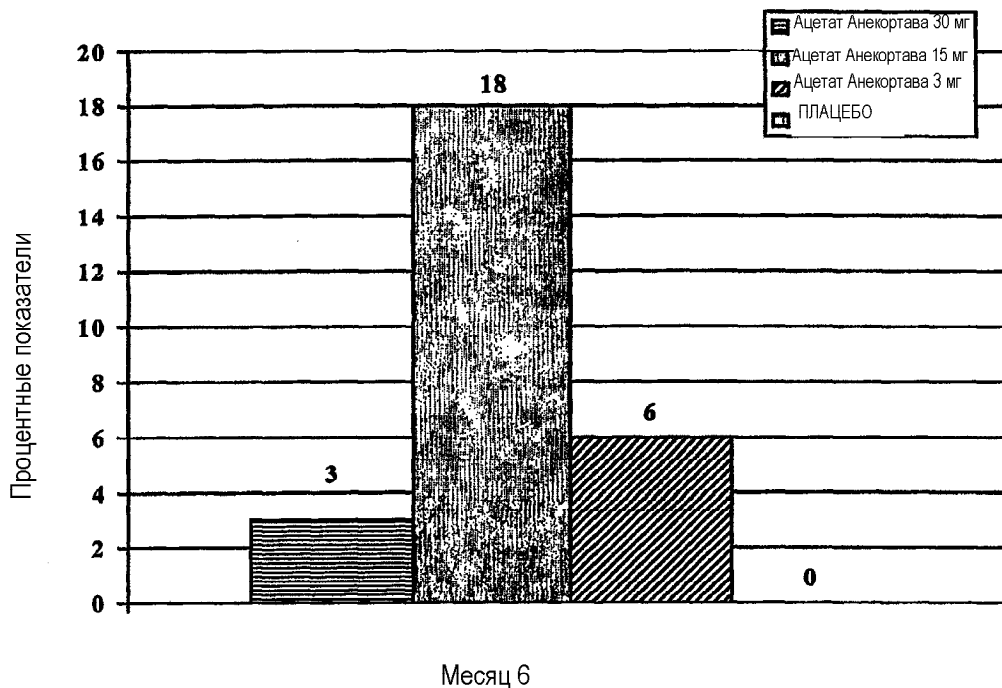


ФИГ. 3

Пациенты с улучшением зрения за 6 месяцев на ≥ 2 строки по шкале logMAR

(Суммарный анализ)

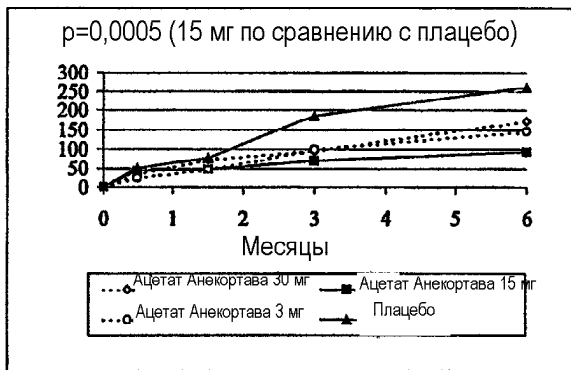
$p=0,025$ (15 мг по сравнению с плацебо)



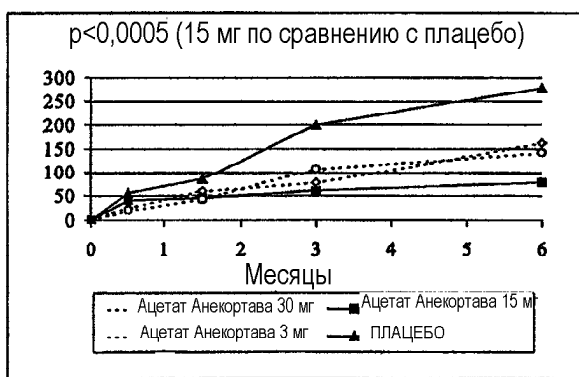
ФИГ. 4

Процентное изменение размеров поражения относительно исходных значений

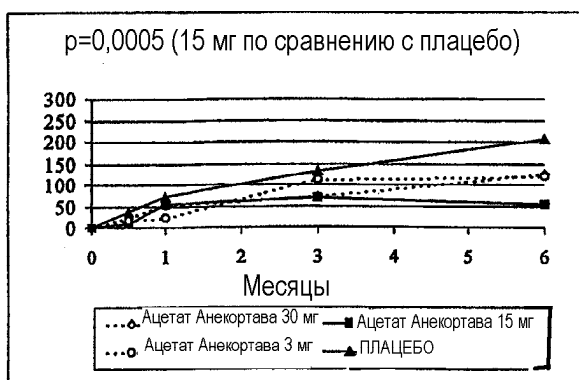
Общая площадь поражений (мм²)



Компонент ХНВ (мм²)



Классический компонент (мм²)



ФИГ. 5