

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393098 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.18(51) Int. Cl. A61K 38/17 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.05.16(54) РАСШИРЕННЫЕ СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКИХ ДОЗ АНТАГОНИСТА VEGF
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНГИОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СО СТОРОНЫ ГЛАЗА(31) 63/189,541; 63/235,398; 63/297,420;
63/306,315

(72) Изобретатель:

Витти Роберт Л., Берлинер Элисон
Дж., Чу Карен (US), Асмус Фридрих
(DE), Да Силва Леал Серджио
Казимиرو (CH), Айссинг Томас (DE),
Риттенхаус Кей Д. (US)

(32) 2021.05.17; 2021.08.20; 2022.01.07;
2022.02.03

(33) US

(86) PCT/US2022/029462

(87) WO 2022/245739 2022.11.24

(71) Заявитель:

РИДЖЕНЕРОН
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.; БАЙЕР
ХЕЛТКЭА ЛЛС (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к схемам лечения, характеризующимся высокими дозами афлиберцепта (например, 8 мг) и увеличенными интервалами между дозами (например, 12 недель), с улучшенными визуальными и анатомическими результатами по сравнению с лечением с использованием более низких доз, таких как 2 мг.



A1

202393098

202393098

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579786EA/042

РАСШИРЕННЫЕ СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКИХ ДОЗ АНТАГОНИСТА VEGF ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНГИОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СО СТОРОНЫ ГЛАЗА

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/189541, поданной 17 мая 2021 года; предварительной заявки на патент США № 63/235398, поданной 20 августа 2021 года; предварительной заявки на патент США № 63/297420, поданной 7 января 2022 года, и предварительной заявки на патент США № 63/306315, поданной 3 февраля 2022 года; каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки для всех целей.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Перечень последовательностей настоящей заявки представлен в электронном виде в виде перечня последовательностей в формате ASCII под названием «10861WO01-Sequence», дата создания 16 мая 2022 года, и размером 6006 байт. Данный представленный перечень последовательностей является частью описания и включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0003] Область настоящего изобретения относится к способам лечения или предупреждения ангиогенных нарушений со стороны глаза путем введения антагониста VEGF.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Неоваскулярная (влажная) AMD (nAMD) является серьезной проблемой в сфере здравоохранения среди стареющих популяций во всем мире. Ухудшение зрения при nAMD возникает в результате аномального роста и протекания кровеносных сосудов в макуле. У пациентов пожилого возраста, пораженных nAMD, ухудшение зрения часто имеет еще большее влияние, поскольку существенно снижает зрительную компенсацию функционального нарушения, вызванного другими сопутствующими возрастными заболеваниями, такими как артрит и остеопороз.

[0005] Интравитреально (IVT) вводимые средства терапии на основе ингибитора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), такие как EYLEA®, подавляют рост неоваскулярных сосудов и протекание в сетчатке, и в настоящее время они являются стандартом лечения для пациентов с nAMD. Они не только поддерживают зрительную функцию, но и обеспечивают клинически значимые улучшения в отношении зрения. Лечение nAMD является хроническим и продолжающимся в течение всей жизни в случае большинства пациентов, которое проводится для подавления отека сетчатки и рецидивов хориоидальной неоваскуляризации (CNV). Хотя одобренные в настоящее время вводимые IVT средства терапии на основе антитела к VEGF являются эффективными и хорошо переносятся, необходимость в IVT-инъекциях каждые 4-8 недель, особенно в начальной фазе и во время поддерживающего лечения, представляет значительное неудобство для врачей, пациентов и лиц, осуществляющих уход. Хотя процедура является несложной и

относительно легкой в выполнении, проблемы с обеспечением соответствующей частоты инъекций с целью достижения результатов лечения пациентов, аналогичных тем, которые наблюдались в базовых исследованиях, представляют увеличивающуюся проблему для отдельных практик и системы здравоохранения в целом. Более того, высокая частота введения доз приводит к повышенным нагрузкам на пациентов, например, связанным с необходимостью находить транспорт и пропускать работу. Вторичным эффектом этой нагрузки является более низкая вероятность несоблюдения назначенной схемы лечения.

[0006] Хотя была установлена эффективность и безопасность одобренных в настоящее время средств терапии на основе антагонистов VEGF для лечения nAMD, остается неудовлетворенной медицинская потребность в разработке средств терапии с потенциальной возможностью снижать нагрузку, связанную с лечением, в то же время обеспечивая по меньшей мере аналогичные или даже улучшенные результаты лечения в отношении зрения по сравнению с имеющимися в настоящее время стандартом лечения.

[0007] EYLEA (доза 2 мг, вводимая при концентрации 40 мг/мл, также называемая интравитреальной инъекцией афлиберцепта [IAI]) в настоящее время одобрен в Соединенных Штатах (США) для лечения nAMD, а также одобрен для лечения макулярного отека, развившегося после окклюзии вен сетчатки (RVO), диабетического макулярного отека (DME) и диабетической ретинопатии (DR).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения ангиогенного нарушения со стороны глаза (например, неоваскулярного возрастного макулярного отека (nAMD), диабетического макулярного отека (DME), диабетической ретинопатии (DR), макулярного отека (ME), вызванного окклюзией вен сетчатки (RVO) (ME-RVO), у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение в глаз субъекта (например, посредством интравитреальной инъекции), например, в количестве приблизительно 70 мкл однократной начальной дозы приблизительно 8 мг или больше антагониста VEGF (например, афлиберцепта) в глаз субъекта с последующим введением одной или более вторичных доз антагониста VEGF с последующим введением одной или более третичных доз антагониста VEGF; при этом каждую вторичную дозу вводят через приблизительно 2-4 или 3-5 недель после введения непосредственно предшествующей дозы; и при этом каждую третичную дозу вводят через приблизительно 4, 8 или 12 недель после введения непосредственно предшествующей дозы.

[0009] В варианте осуществления настоящего изобретения, при этом, например, предусматривается, что во время лечения по такой схеме (i) в отношении остроты зрения или максимально скорректированной остроты зрения (BCVA) у субъекта достигается отсутствие ухудшения остроты зрения или BCVA; улучшение остроты зрения или BCVA; отсутствие ухудшения остроты зрения или BCVA по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 после введения начальной дозы, при этом острота зрения или BCVA соответствуют показателю по таблице ETDRS или эквивалентному показателю по таблице Снеллена; отсутствие ухудшения остроты зрения

или BCVA на приблизительно 5 или больше, приблизительно 10 или больше или приблизительно 15 или больше букв по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 после введения начальной дозы, при этом острота зрения или BCVA соответствуют показателю по таблице ETDRS или эквивалентному показателю по таблице Снеллена; улучшение остроты зрения или BCVA на приблизительно 5 или больше, приблизительно 10 или больше или приблизительно 15 или больше букв по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 после введения начальной дозы, при этом острота зрения или BCVA соответствуют показателю по таблице ETDRS или эквивалентному показателю по таблице Снеллена; и/или улучшение остроты зрения или BCVA на приблизительно 6, или 7, или 8 букв по достижении приблизительно недели 8 и поддержание улучшения на приблизительно 6, или 7, или 8 букв до по меньшей мере приблизительно недели 44, при этом острота зрения или BCVA соответствуют показателю по таблице ETDRS или эквивалентному показателю по таблице Снеллена; (ii) в отношении толщины центральной области сетчатки (CRT) у субъекта достигается уменьшение толщины центральной области сетчатки; уменьшение толщины центральной области сетчатки на по меньшей мере приблизительно 123, 125, 131, 142, 147, 149, 150, 151, 156, 157, 158, 159, 161, 162, 166, 167, 168, 172, 173, 175, 177, 178 или 183 микрометра (мкм) по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 после введения начальной дозы; уменьшение толщины центральной области сетчатки на приблизительно 47 микрометров по достижении от приблизительно недели 12 до приблизительно недели 20 после введения начальной дозы; уменьшение толщины центральной области сетчатки на приблизительно 17 микрометров по достижении от приблизительно недели 24 до приблизительно недели 32 после введения начальной дозы; уменьшение толщины центральной области сетчатки на приблизительно 18 микрометров по достижении от приблизительно недели 36 до приблизительно недели 44 после введения начальной дозы; уменьшение толщины центральной области сетчатки на приблизительно 123, 131, 161 микрометр по достижении приблизительно недели 4, 8, 12, 16 или 20 после введения начальной дозы и поддержание уменьшения до по меньшей мере приблизительно недели 44 после введения начальной дозы и/или уменьшение CRT на приблизительно 159, 160, 161 или 162 микрометра по достижении приблизительно недели 4 или 8 или 12 и поддержание уменьшения на приблизительно 159, 160, 161 или 162 микрометра до по меньшей мере приблизительно недели 44; (iii) в отношении ретинальной жидкости у субъекта достигается сухое состояние сетчатки, характеризующееся отсутствием интравитреальной жидкости и отсутствием субретинальной жидкости; или характеризующееся отсутствием интравитреальной жидкости; или характеризующееся отсутствием субретинальной жидкости в центральном субполе или макуле, как измерено посредством спектральной оптической когерентной томографии; сухое состояние сетчатки, характеризующееся отсутствием интравитреальной жидкости и отсутствием субретинальной жидкости; или характеризующееся отсутствием интравитреальной жидкости; или характеризующееся

отсутствием субретинальной жидкости в центральном субполе, как измерено посредством спектральной оптической когерентной томографии, по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 после введения начальной дозы; отсутствие SRF и IRF в макуле, как измерено посредством SD-OCT, по достижении недели 16 или 44 после введения начальной дозы; отсутствие жидкости под пигментным эпителием сетчатки (RPE) по достижении по меньшей мере приблизительно недели 44 после введения начальной дозы, как измерено посредством спектральной оптической когерентной томографии; и/или поддержание сухого состояния сетчатки после его достижения до по меньшей мере приблизительно недели 44 после введения начальной дозы, как измерено посредством спектральной оптической когерентной томографии; и/или (iv) у субъекта достигается уменьшение общего размера очага хориоидальной неоваскуляризации (CNV) на по меньшей мере приблизительно 3,2 или 3,3 мкм по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 после введения начальной дозы; отсутствие значительного повышения внутриглазного давления по сравнению с исходным уровнем по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 или по прошествии большего периода времени после введения начальной дозы; и/или отсутствие значительного повышения систолического (S) и/или диастолического (D) кровяного давления по сравнению с исходным уровнем по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 или по прошествии большего периода времени после введения начальной дозы. Объем настоящего изобретения также охватывает способы достижения любого из таких достигаемых результатов у субъекта, нуждающегося в этом, который страдает ангиогенным нарушением со стороны глаза, путем осуществления вышеизложенной схемы введения доз. Например, в варианте осуществления настоящего изобретения способ лечения или предупреждения ангиогенного нарушения со стороны глаза (например, неоваскулярного возрастного макулярного отека, диабетической ретинопатии, диабетического макулярного отека или макулярного отека, развившегося после окклюзии вен сетчатки (RVO)), включает введение однократной начальной дозы антагониста VEGF (например, афлиберцепта) с последующим введением одной или более вторичных доз антагониста VEGF с последующим введением одной или более третичных доз антагониста VEGF; при этом каждую вторичную дозу вводят через приблизительно 4 недели после введения непосредственно предшествующей дозы; и при этом каждую третичную дозу вводят через приблизительно 4, 8 или 12 недель после введения непосредственно предшествующей дозы. В варианте осуществления настоящего изобретения по сравнению с субъектом, получающим такую схему введения доз, за исключением того, что вводят только 2 мг антагониста VEGF, у субъекта, получающего 8 мг антагониста VEGF, наблюдается большее уменьшение толщины в центральной области сетчатки через 4, 8, 12, 16 и больше недель; большее улучшение максимально скорректированной остроты зрения через 4, 8, 12, 16 или больше недель и/или более высокая вероятность наличия сухого состояния сетчатки (например, отсутствует

интратретинальная жидкость и/или субретинальная жидкость) через 4, 8, 12, 16 или больше недель. В варианте осуществления настоящего изобретения 2-4 недели предусматривает 2, 3 или 4 недели. Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способ улучшения максимально скорректированной остроты зрения, уменьшения толщины центральной области сетчатки и/или достижения сухого состояния сетчатки в глазу субъекта (например, страдающего неоваскулярным возрастным макулярным отеком, диабетической ретинопатией, диабетическим макулярным отеком или макулярным отеком, развившимся после окклюзии вен сетчатки (RVO)), нуждающегося в этом, включающий введение в глаз субъекта однократной начальной дозы приблизительно 8 мг или больше антагониста VEGF (например, афлиберцепта) в глаз субъекта с последующим введением одной или более вторичных доз антагониста VEGF с последующим введением одной или более третичных доз антагониста VEGF; при этом каждую вторичную дозу вводят через приблизительно 2-4 недели после введения непосредственно предшествующей дозы; и при этом каждую третичную дозу вводят через приблизительно 4, 8 или 12 недель после введения непосредственно предшествующей дозы. Настоящим изобретением также предусматривается способ стимулирования высыхания сетчатки в глазу субъекта, страдающего ангиогенным нарушением со стороны глаза (например, неоваскулярным возрастным макулярным отеком, диабетической ретинопатией, диабетическим макулярным отеком или макулярным отеком, развившимся после окклюзии вен сетчатки (RVO)), включающий введение в глаз субъекта однократной начальной дозы антагониста VEGF, составляющей приблизительно 8 мг или больше, с последующим введением одной или более вторичных доз антагониста VEGF, составляющих приблизительно 8 мг или больше, с последующим введением одной или более третичных доз антагониста VEGF, составляющих приблизительно 8 мг или больше; при этом каждую вторичную дозу вводят через приблизительно 2-4 недели после введения непосредственно предшествующей дозы; и при этом каждую третичную дозу вводят через приблизительно 4, 8 или 12 недель после введения непосредственно предшествующей дозы; например, где высыхание сетчатки характеризуется отсутствием интратретинальной жидкости (IRF) и/или отсутствием субретинальной жидкости (SRF) в глазу субъекта, например, после того, как субъект получил три ежемесячные дозы антагониста VEGF. В варианте осуществления настоящего изобретения антагонист VEGF представляет собой

(i) содержащий рецептор VEGF слитый белок, например, содержащий два полипептида, которые содержат (1) компонент VEGFR1, содержащий аминокислоты 27-129 из SEQ ID NO: 2; (2) компонент VEGFR2, содержащий аминокислоты 130-231 из SEQ ID NO: 2; и (3) компонент мультимеризации, содержащий аминокислоты 232-457 из SEQ ID NO: 2;

(ii) содержащий рецептор VEGF слитый белок, содержащий два полипептида, которые содержат иммуноглобулиноподобный (Ig) домен 2 VEGFR1, и Ig-домен 3 VEGFR2, и компонент мультимеризации;

(iii) содержащий рецептор VEGF слитый белок, содержащий два полипептида,

которые содержат иммуноглобулиноподобный (Ig) домен 2 VEGFR1, Ig-домен 3 VEGFR2, Ig-домен 4 указанного VEGFR2 и компонент мультимеризации;

(iv) содержащий рецептор VEGF слитый белок, содержащий два полипептида VEGFR1R2-Fc Δ C1(a), кодируемые последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 1; или

(v) выбран из группы, состоящей из афлиберцепта, конберцепта, бевацизумаба, ранибизумаба, пегаптаниба, бролуцизумаба, DARPin, направленного против VEGF, абиципара пегола, фарицимаба, антитела к VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента или его биополимерного конъюгата (например, KSI-301), бевацизумаба, ранибизумаба и биспецифического антитела к VEGF/ANG2.p

[0010] В варианте осуществления настоящего изобретения антагонист VEGF вводят в глаз субъекта в фармацевтическом составе, например, который выбран из группы, состоящей из А-КККК, как определено таким образом в данном документе. В варианте осуществления настоящего изобретения антагонист VEGF вводят в глаз из шприца, например, предварительно заполненного шприца (например, который является стеклянным, пластиковым и/или стерильным). В варианте осуществления настоящего изобретения шприц характеризуется графическим промышленным образцом, как указано в системе международной регистрации промышленных образцов под № DM/212509; который включен в данный документ посредством ссылки.

[0011] В варианте осуществления настоящего изобретения дозировка приблизительно 8 мг или больше представляет собой дозу, составляющую приблизительно 9, 9,3, 9,33, 9,7, 9,8, 9,9, 9,7-9,9 мг или больше, и при этом такой размер дозировки может варьироваться в пределах заданного диапазона, например, \pm приблизительно 0,5 или+приблизительно 0,51 мг. Объем, в котором доставляется доза, может составлять, например, приблизительно 70, 81, 82, 81,7, 85, 86, 87, 85-87 микролитров, и при этом объем может варьироваться в заданном диапазоне, например, \pm приблизительно 4, 4,45, 4,5 или 5 микролитров. Дозы могут доставляться посредством устройства для доставки дозы (DDD), которое представляет собой шприц.

[0012] Высокоточные дозы антагониста VEGF (например, афлиберцепта) могут доставляться, например, в объеме, который определяется устройством. В варианте осуществления настоящего изобретения доза доставляется с помощью шприца посредством способа, который включает стадии (a) оттягивания штока поршня шприца с заполнением шприца составом; (b) предварительную подготовку шприца с удалением таким образом воздуха из шприца и избеганием тем самым попадания воздуха в глаз посредством продвижения штока поршня на заранее определенное расстояние в корпус шприца до тех пор, пока продвижение штока поршня не будет останавливать упор; (c) вращения штока поршня вокруг продольной оси и (d) приведения в действие штока поршня с извлечением заранее определенного (определяемого устройством) объема (например, приблизительно 70, 81, 82, 81,7, 85, 86, 87, 85-87 микролитров+приблизительно 4, 4,45, 4,5 или 5 микролитров) состава.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0013] Фигура 1. Краткое описание плана клинического испытания CANDELA и график введения доз.

[0014] Фигура 2. Демографические данные на исходном уровне для пациентов в испытании CANDELA (группа введения доз IAI, группа введения доз HD и все пациенты (все пациенты, данные о которых были представлены на момент прекращения сбора данных (IAI n=27; HD n=28))) в неделю 16.

[0015] Фигура 3. Демографические данные на исходном уровне для пациентов в испытании CANDELA (все пациенты, данные о которых были представлены на момент прекращения сбора данных (IAI n=27; HD n=28))) в неделю 16.

[0016] Фигура 4. Значения кровяного давления на исходном уровне в группах введения доз IAI и HD в испытании CANDELA (все пациенты, данные о которых были представлены на момент прекращения сбора данных (IAI n=27; HD n=28))) в неделю 16.

[0017] Фигура 5. Изменение среднего значения толщины центральной области сетчатки (CRT) по сравнению с исходным уровнем (BL) в группах введения доз IAI и HD CANDELA у пациентов, завершающих неделю 16. Завершившими исследование являются пациенты с показателями согласно OCT в недели 12 и 16 (IAI n=22; HD n=27).

[0018] Фигура 6. Изменение среднего значения максимально скорректированной остроты зрения (BCVA) (буквы таблицы ETDRS) по сравнению с исходным уровнем (BL) в группах введения доз IAI и HD CANDELA у пациентов, завершающих неделю 16 (IAI n=22; HD n=27).

[0019] Фигура 7. Доля пациентов с HD и IAI в исследовании CANDELA, завершающих неделю 16, с сухим состоянием сетчатки (отсутствие интравитреальной или субретинальной жидкости) на исходном уровне и в недели 4, 8, 12 и 16.

[0020] Фигура 8. Доля пациентов с HD и IAI в исследовании CANDELA, завершающих неделю 16, с состоянием сетчатки, которое отличается от сухого (интравитреальная и/или субретинальная жидкость), на исходном уровне и в недели 4, 8, 12 и 16.

[0021] Фигура 9. Доля пациентов с HD и IAI в исследовании CANDELA, завершающих неделю 16, с наличием интравитреальной жидкости (IRF) на исходном уровне и в недели 4, 8, 12 и 16.

[0022] Фигура 10. Доля пациентов с HD и IAI в исследовании CANDELA, завершающих неделю 16, с наличием субретинальной жидкости (SRF) на исходном уровне и в недели 4, 8, 12 и 16.

[0023] Фигура 11. Статус в отношении витреальной жидкости у пациентов с IAI (n=22) в исследовании CANDELA, завершающих неделю 16, на исходном уровне и в недели 4, 8, 12 и 16.

[0024] Фигура 12. Статус в отношении витреальной жидкости у пациентов с HD в исследовании CANDELA, завершающих неделю 16, на исходном уровне и в недели 4, 8, 12 и 16. N=27 на исходном уровне, в неделю 8, 12 и 16; N=26 в неделю 4.

[0025] Фигура 13. Краткое описание воздействия лечения на пациентов с IAI и HD в испытании CANDELA. IAI n=27; HD n=28.

[0026] Фигура 14. Краткое описание неблагоприятных явлений, возникающих во время лечения (TEAE), при исследовании глаз пациентов с IAI и HD в испытании CANDELA. IAI n=27; HD n=27.

[0027] Фигура 15. Продолжение краткого описания неблагоприятных явлений, возникающих во время лечения (TEAE), у пациентов с IAI и HD в испытании CANDELA. IAI n=27; HD n=27.

[0028] Фигура 16. Внутриглазное давление (IOP) у пациентов с HD и IAI в испытании CANDELA. IAI n=27; HD n=28.

[0029] Фигура 17. Краткое описание неблагоприятных явлений, не связанных с глазом, возникающих во время лечения (TEAE), у пациентов с IAI и HD в испытании CANDELA. IAI n=27; HD n=28.

[0030] Фигура 18. Продолжение краткого описания неблагоприятных явлений, не связанных с глазом, возникающих во время лечения (TEAE), у пациентов с IAI и HD в испытании CANDELA. IAI n=27; HD n=28.

[0031] Фигура 19. Краткое описание серьезных неблагоприятных явлений, не связанных с глазом (SAES), у пациентов с IAI и HD в испытании CANDELA. TIA - транзиторная ишемическая атака. IAI n=27; HD n=28.

[0032] Фигура 20. Краткое описание неблагоприятных явлений, связанных с гипертонией, у пациентов с IAI и HD в испытании CANDELA. IAI n=27; HD n=28.

[0033] Фигура 21. Среднее систолическое кровяное давление у пациентов с IAI и HD в испытании CANDELA.

[0034] Фигура 22. Среднее диастолическое кровяное давление у пациентов с IAI и HD в испытании CANDELA.

[0035] Фигура 23. Среднее значение внутриглазного давления у пациентов с IAI и HD в испытании CANDELA.

[0036] Фигура 24. Изменение внутриглазного давления по сравнению с исходным уровнем у пациентов с IAI и HD в испытании CANDELA.

[0037] Фигуры 25А, 25В и 25С. Анализы устройств для точной доставки дозы. (Фиг. 25А) - краткое описание доставленной дозы для REGN3-PFS-0,5 мл; (фиг. 25В) - краткое описание доставленной дозы для шприца BD Luer Lok объемом 1 мл; (фиг. 25С) - график индивидуальных значений доз, доставленных с помощью шприца REGN3-PFS-0,5 мл и BD Luer Lok объемом 1 мл.

[0038] Фигура 26. Распределение и воздействие до недели 16 у пациентов, получавших лечение по схеме с высокими дозами 8 мг афлиберцепта (HD) или по схеме 2 мг афлиберцепта (IAI), или у всех пациентов (всего) (анализ дополнительных пациентов, достигших недели 16: HD n=53; IAI n=53; все n=106).

[0039] Фигура 27. Демографические данные на исходном уровне для пациентов, получавших лечение с помощью HD, IAI или всех пациентов (всего) (анализ

дополнительных пациентов, достигших недели 16). HD n=53; IAI n=53; все n=106.

[0040] Фигура 28. Характеристики на исходном уровне для пациентов, получавших лечение с помощью HD, IAI или всех пациентов (анализ дополнительных пациентов, достигших недели 16). HD n=53; IAI n=53; все n=106.

[0041] Фигура 29. Кровяное давление на исходном уровне и гипертония в медицинском анамнезе у всех пациентов, получавших лечение с помощью HD или IAI (анализ дополнительных пациентов, достигших недели 16; HD n=53; IAI n=53).

[0042] Фигура 30. Первичная конечная точка эффективности - доля пациентов, получавших лечение с использованием схемы введения HD или IAI, с сухим состоянием сетчатки в неделю 16 (анализ дополнительных пациентов, достигших недели 16; показано число анализируемых пациентов).

[0043] Фигура 31. Доля пациентов, получавших лечение с использованием схемы введения HD или IAI, без интравитреальной жидкости (IRF) и без субретинальной жидкости (SRF) в неделю 16 (анализ дополнительных пациентов, достигших недели 16; показано число анализируемых пациентов).

[0044] Фигура 32. Медианное изменение по сравнению с исходным уровнем толщины в центральной области сетчатки у пациентов, получавших лечение с использованием схемы введения HD или IAI, до недели 16 (анализ дополнительных пациентов, достигших недели 16; показано число анализируемых пациентов).

[0045] Фигура 33. Изменение среднего значения по сравнению с исходным уровнем толщины в центральной области сетчатки у пациентов, получавших лечение с использованием схемы введения HD или IAI, до недели 16 (анализ дополнительных пациентов, достигших недели 16; показано число анализируемых пациентов).

[0046] Фигура 34. Изменение среднего значения по сравнению с исходным уровнем до достижения недели 12 применительно к размеру хориоидальных неоваскулярных образований и размеру очага поражения у пациентов, получавших лечение с использованием схемы введения HD или IAI. IAI n=44; HD n=46.

[0047] Фигура 35. Изменение среднего значения по сравнению с исходным уровнем до достижения недели 16 применительно к максимально скорректированной остроте зрения (BCVA) у пациентов, получавших лечение с использованием схемы введения HD или IAI (анализ дополнительных пациентов, достигших недели 16; показано число анализируемых пациентов).

[0048] Фигура 36. Изменения зрения в неделю 16 у пациентов, получавших лечение с использованием схемы введения HD или IAI (анализ дополнительных пациентов, достигших недели 16; показано число анализируемых пациентов).

[0049] Фигура 37. Доля пациентов, получавших лечение с использованием схемы введения HD или IAI, получавших дополнительное лечение в неделю 16 (анализ дополнительных пациентов, достигших недели 16; HD n=53; IAI n=53).

[0050] Фигуры 38А, 38В и 38С. Краткое описание неблагоприятных явлений, возникающих во время лечения (TEAE), у пациентов, получавших лечение с

использованием схемы введения HD или IAI, (фиг. 38А) - ТЕАЕ, связанные с глазом, в исследуемом глазу возникали у $\geq 2\%$ пациентов до недели 16, (фиг. 38В) - серьезные ТЕАЕ, связанные с глазом, в исследуемом глазу до недели 16, (фиг. 38С) - ТЕАЕ при внутриглазном воспалении в исследуемом глазу до недели 16 (анализ дополнительных пациентов, достигших недели 16; HD n=53; IAI n=53).

[0051] Фигура 39. Изменение среднего значения внутриглазного давления по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших лечение с использованием схемы введения HD или IAI, до недели 16 (анализ дополнительных пациентов, достигших недели 16; показано число анализируемых пациентов).

[0052] Фигура 40. Краткое описание явлений, связанных с внутриглазным давлением, у пациентов, получавших лечение с использованием схемы введения HD или IAI, до недели 16 (анализ дополнительных пациентов, достигших недели 16; HD n=53; IAI n=53).

[0053] Фигура 41. Явления согласно заключению группы по совместному анализу антитромбоцитарной терапии (АРТС) или случаи смерти у пациентов, получавших лечение с использованием схемы введения HD или IAI, до недели 16 (анализ дополнительных пациентов, достигших недели 16; HD n=53; IAI n=53).

[0054] Фигура 42. Неблагоприятные явления, связанные с гипертонией, у пациентов, получавших лечение с использованием схемы введения HD или IAI, до недели 16 (анализ дополнительных пациентов, достигших недели 16; HD n=53; IAI n=53).

[0055] Фигуры 43А и 43В. Изменение среднего значения кровяного давления по сравнению с исходным уровнем (фиг. 43А: систолическое; фиг. 43В: диастолическое) у пациентов, получавших лечение по схеме с помощью HD или IAI, до недели 16 для всех пациентов (анализ дополнительных пациентов, достигших недели 16; HD n=53; IAI n=53).

[0056] Фигуры 44А и 44В. Изменение среднего значения кровяного давления по сравнению с исходным уровнем (фиг. 44А: систолическое; фиг. 44В: диастолическое) у пациентов, получавших лечение с использованием схемы введения HD или IAI, до недели 16 для пациентов из подисследования с частым определением фармакокинетики (РК) (анализ дополнительных пациентов, достигших недели 16; HD n=15; IAI n=15).

[0057] Фигура 45. Распределение пациентов на момент начала исследования, неделя 16 и неделя 44 исследуемых групп пациентов с HD и IAI и объединенных групп (все).

[0058] Фигура 46. Демографические данные на исходном уровне (пол, этническая принадлежность, раса, возраст) для исследуемых групп пациентов с HD и IAI и объединенных групп (все).

[0059] Фигура 47. Характеристики на исходном уровне для исследуемых групп пациентов с HD и IAI и объединенных групп (все). 58 букв таблицы ETDRS приблизительно эквивалентны остроте зрения 20/60-20/70 по таблице Снеллена. SD=стандартное отклонение; FA=флуоресцеиновая ангиография.

[0060] Фигура 48. Краткое описание воздействия лечения до недели 44 в

исследуемых группах пациентов с HD и IAI.

[0061] Фигура 49. Доля глаз без жидкости в центральном подполе (отсутствие интравитреальной жидкости (IRF) и отсутствие субретинальной жидкости (SRF) в центральном подполе согласно SD-OCT (спектральная оптическая когерентная томография)) в недели 16 и 44. Показаны процентные значения и число пациентов из 53 (n/53). LOCF=последнее наблюдение перенесено на будущий период. FAS=полный набор анализов. На исходном уровне 9/53 (17,0%) и 10/53 (18,9%) глаз в группах, получавших 2 мг и 8 мг афлиберцепта соответственно, не содержали IRF или SRF в центральном подполе. Эти глаза соответствовали критериям включения ввиду наличия отслойки пигментного эпителия (PED) вследствие nAMD.

[0062] Фигура 50. Доля глаз без жидкости в макуле (отсутствие IRF и SRF в макуле согласно SD-OCT) в неделю 16 (различия, составляющее 17 (95% доверительный интервал: -0,9, 34,8)) и неделю 44 (различия, составляющее 17 (95% доверительный интервал: 1,1, 32,8)). Показаны процентные значения и число пациентов из 53 (n/53).

[0063] Фигура 51. Доля глаз без жидкости в центральном подполе (без жидкости в центральном подполе означает отсутствие интравитреальной жидкости и отсутствие субретинальной жидкости в центральном подполе согласно SD-OCT (спектральная оптическая когерентная томография)) в недели 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 и 44. Показаны процентные значения и число пациентов из 53 (n/53). Шприцы на оси X обозначают запланированные визиты для введения дозы.

[0064] Фигура 52. Доля глаз без интравитреальной жидкости (без интравитреальной жидкости означает сухие или только с наличием субретинальной жидкости) в центральном подполе в недели 16 и 44. Показаны процентные значения и число пациентов из 53 (n/53).

[0065] Фигура 53. Доля глаз без субретинальной жидкости (без субретинальной жидкости означает сухие или только с наличием интравитреальной жидкости) в центральном подполе в недели 16 и 44. Эффект лечения в недели 16 и 44 составлял 18,9%. Показаны процентные значения и число пациентов из 53 (n/53).

[0066] Фигура 54. Изменение среднего значения по сравнению с исходным уровнем (BL) для толщины центральной области сетчатки (CRT; микрометры) с течением времени до недели 44. Шприцы на оси X обозначают запланированные визиты для введения дозы. Данные относительно недели 16 для пациентов, получавших лечение в неделю 16, перенесены на будущий период. LOCF: Пациенты, получавшие лечение в неделю 16, считались имеющими состояние сетчатки, отличное от сухого, начиная с недели 16. На прямоугольной вставке показаны изменения в CRT между неделями 12 и 20; 24 и 32 или 36 и 44 в группах HD и IAI.

[0067] Фигура 55. Медианное изменение по сравнению с исходным уровнем (BL) толщины центральной области сетчатки (CRT; микрометры) с течением времени до недели 44. Шприцы на оси X обозначают запланированный визит для введения дозы. LOCF: Пациенты, получавшие лечение в неделю 16, считались имеющими состояние

сетчатки, отличное от сухого, начиная с недели 16.

[0068] Фигура 56. Изменение среднего значения по сравнению с исходным уровнем (BL) максимально скорректированной остроты зрения (BCVA; буквы таблицы ETDRS) с течением времени до недели 44. Шприцы на оси X обозначают запланированный визит для введения дозы. LOCF: Пациенты, получавшие лечение в неделю 16, считались имеющими состояние сетчатки, отличное от сухого, начиная с недели 16.

[0069] Фигура 57. Доля пациентов с ухудшением или улучшением зрения (буквы таблицы ETDRS) по сравнению с исходным уровнем (BL) в неделю 44. Показаны процентные значения и число пациентов из 53 (n/53).

[0070] Фигура 58. Неблагоприятные явления, связанные с глазом, возникающие во время лечения (TEAE) в исследуемом глазу, возникшие у $\geq 2\%$ пациентов (Pts). Показаны процентные значения и число пациентов из 53 (n/53) в группах HD и IAI.

[0071] Фигура 59. Серьезные неблагоприятные явления, связанные с глазом, возникающие во время лечения (TEAE) в исследуемом глазу. Показаны процентные значения и число пациентов из 53 (n/53) в группах HD и IAI.

[0072] Фигура 60. Неблагоприятные явления, возникающие во время лечения внутриглазного воспаления (TEAE), в исследуемом глазу. Показаны процентные значения и число пациентов из 53 (n/53) в группах HD и IAI.

[0073] Фигура 61. Краткое описание явлений, связанных с внутриглазным давлением, в исследуемых группах HD и IAI. Набор анализов для определения безопасности. Процентные значения рассчитаны на основе N. Показаны процентные значения и число пациентов из 53 (n/53) в группах HD и IAI.

[0074] Фигура 62. Среднее внутриглазное давление до введения дозы, изменение по сравнению с исходным уровнем в исследуемых группах HD и IAI с течением времени (мм рт. ст.). Набор анализов для определения безопасности.

[0075] Фигура 63. Неблагоприятные явления, не связанные с глазом, возникающие во время лечения (TEAE), возникшие у $\geq 2\%$ пациентов. Показаны процентные значения и число пациентов из 53 (n/53) в группах HD и IAI.

[0076] Фигура 64. Серьезные неблагоприятные явления, не связанные с глазом, возникающие во время лечения (TEAE), в исследуемых группах HD и IAI. Показаны процентные значения и число пациентов из 53 (n/53).

[0077] Фигура 65. Неблагоприятные явления, связанные с гипертонией, возникающие во время лечения (TEAE), в исследуемых группах HD и IAI. Показаны процентные значения и число пациентов из 53 (n/53) в группах HD и IAI.

[0078] Фигура 66. Вынесенные решения в отношении явлений согласно заключению группы по совместному анализу антитромбоцитарной терапии (АРТС) и случаи смерти в исследуемых группах HD и IAI.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0079] Увеличение молярной доли терапевтического белка антагониста VEGF в

дозированном составе является потенциальным способом обеспечения дополнительной пользы пациентам с хориоретинальными сосудистыми заболеваниями, включая nAMD. Более высокая доза афлиберцепта, вводимая IVT, потенциально может продлить терапевтические эффекты лекарственного средства и улучшить фармакодинамику, как например, улучшить высыхание. Полученное в результате увеличение интервалов при лечении сразу после начала лечения до достижения каждых 12 недель сократило бы число инъекций в первый год лечения. Потенциальное снижение нагрузки при лечении, связанной с инъекциями, и явлений, связанных с безопасностью, при использовании меньшего количества инъекций могло бы внести значительный вклад в уход за пациентами и медицинские услуги. Настоящее изобретение частично предусматривает безопасный и эффективный способ лечения ангиогенных нарушений со стороны глаза с помощью дозы 8 мг афлиберцепта в рамках схемы, предусматривающей введение ежемесячных нагрузочных доз перед ведением ежеквартальных поддерживающих доз. Во-первых, в ходе клинического испытания CANDELA (обсуждаемого в данном документе) у пациентов, получавших дозу 8 мг, которая в четыре раза превышает дозу, одобренную для препарата Eylea (2 мг), не наблюдалось развития каких-либо побочных эффектов, возникающих при лечении гипертонии, в большей степени, чем у пациентов, получавших 2 мг (фигура 65). Известно, что системное воздействие ингибитора VEGF ассоциируется с риском случаев повышения системного кровяного давления (BP). Более того, интравитреальная инъекция ингибиторов VEGF ассоциировалась с эффектами в отношении кровяного давления. См., например, Hanna et al., (2019) «Three patients with injection of intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors and subsequent exacerbation of chronic proteinuria and hypertension», *Clinical Kidney Journal*, 2019, vol. 12, no. 1, 92-100 и Raiser et al., (2009) «The effect of intravitreal bevacizumab (Avastin) administration on systemic hypertension», *Eye* 23, 1714-1718. Кроме того, в клиническом испытании CANDELA субъекты, получавшие дозу 8 мг (HD), достигали численно превосходящих показателей анатомического улучшения в глазу, а также численно превосходящих показателей улучшения зрения по сравнению с субъектами, получавшими дозу 2 мг (IAI). Более высокая доля глаз, получавших лечение с помощью 8 мг афлиберцепта (HD), находилась в сухом состоянии (отсутствие интравитреальной или субретинальной жидкости согласно OCT) в центральном подполе по сравнению с 2 мг афлиберцепта (IAI). Группы лечения следовали идентичным схемам введения доз, при этом группа 8 мг получала немного меньше доз PRN. Изменение толщины центральной области сетчатки (CRT) по сравнению с исходным уровнем предполагало лучшие анатомические результаты при применении 8 мг афлиберцепта по сравнению с 2 мг афлиберцепта и изменение по сравнению с исходным уровнем BCVA в пользу 8 мг афлиберцепта (+7,9 по сравнению с +5,1 буквы).

[0080] Наблюдаемые анатомические и зрительные улучшения у пациентов с HD также были сопоставимы с таковыми у субъектов в испытаниях VIEW1 и VIEW2 (VIEW1/2), которые получали дозу 2 мг каждые 8 недель (после трех ежемесячных

нагрузочных доз (2q8)). См., например, Heier et al., Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) в Wet Age-related Macular Degeneration, *Ophthalmology* 2012; 119:2537-2548. У субъектов VIEW1/2 2q8 достигалось среднее улучшение BCVA на 8,1 буквы через 44 недели после введения начальной дозы (Heier et al. (2012), фигура 3); тогда как у субъектов CANDELA HD в данном документе наблюдалось среднее улучшение на 7,9 буквы за 44 недели (фигура 56). Более того, улучшения в отношении толщины центральной области сетчатки (CRT), которые, как наблюдалось, достигались у субъектов CANDELA HD, являлись сопоставимыми с теми, которые наблюдались у субъектов VIEW1/2 2q8. У субъектов VIEW1 2q8 достигалось среднее уменьшение CRT на приблизительно 125 микрометров, а у субъектов VIEW2 2q8 достигалось среднее уменьшение CRT на приблизительно 150 микрометров через 44 недели (Heier et al. (2012), фигура 4). У субъектов CANDELA HD наблюдалось среднее уменьшение на 159 микрометров и медианное уменьшение на 162 микрометра через 44 недели (фигура 54 и фигура 55; а также Heier et al. (2012), фигура 4). Хотя субъекты 2q8 VIEW1/2 и субъекты CANDELA HD не оценивались параллельно в одном и том же клиническом испытании, а в испытаниях VIEW участвовало большее число участников, эти данные позволяют предположить, что субъектам можно вводить дозы 8 мг афлиберцепта с такой низкой частотой, как каждые 12 недель, при этом все еще достигаются анатомические и визуальные результаты, сравнимые с таковыми у пациентов, получавших дозу 2 мг каждые 8 недель (после трех ежемесячных нагрузочных доз). В то время как субъекты VIEW1/2 получали только запланированные дозы в течение первого года, некоторые из субъектов CANDELA получали дополнительные дозы по мере необходимости после недели 16 (фигура 1). Двадцать восемь из 53 субъектов CANDELA HD не получали каких-либо дополнительных доз (фигура 48). Более того, для оценки CRT в VIEW 1/2 выполнялась пространственно-временная оптическая когерентная томография (SD-OCT), тогда как в CANDELA использовалась более чувствительная спектральная оптическая когерентная томография (SD-OCT).

[0081] «Выделенные» антагонисты VEGF и содержащие рецептор VEGF слитые белки (например, афлиберцепт), полипептиды, полинуклеотиды и векторы по меньшей мере частично не содержат других биологических молекул из клеток или клеточной культуры, из которых они получены. Такие биологические молекулы включают нуклеиновые кислоты, белки, другие антагонисты VEGF и содержащие рецептор VEGF слитые белки, липиды, углеводы или другой материал, такой как клеточный дебрис и среда для роста. Выделенный антагонист VEGF или содержащий рецептор VEGF слитый белок могут дополнительно, по меньшей мере частично, не содержать компонентов системы экспрессии, таких как биологические молекулы из клетки-хозяина или ее среды для роста. Обычно термин «выделенный» не предназначен для обозначения полного отсутствия таких биологических молекул (например, могут оставаться незначительные количества примеси) или отсутствия воды, буферов, или солей или компонентов фармацевтического состава, который содержит антагонисты VEGF или содержащие рецептор VEGF слитые белки.

[0082] «Субъект» или «пациент» представляет собой млекопитающее, например, человека, мышь, кролика, обезьяну или примата, отличного от человека. Можно сказать, что субъект или пациент «страдает» ангиогенным нарушением со стороны глаза, таким как nAMD, DR или DME. У такого субъекта имеется нарушение в одном или обоих глазах. В варианте осуществления настоящего изобретения субъект или пациент обладает одной или более из следующих характеристик (в начале лечения или до него).

1. Возраст ≥ 50 лет.
2. Субфовеальный CNV, вызванный nAMD, например, включая перифовеальные очаги поражения, которые затрагивают центральную ямку в глазу.
3. Максимально корригированная острота зрения (BCVA) согласно группе по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии (ETDRS): буквенный показатель для глаза от 78 до 24 (эквивалентный показатель по таблице Снеллена от 20/32 до 20/320) или приблизительно 58+10, 58+14 или 58+12 букв согласно ETDRS (или эквивалентный показатель по таблице Снеллена).
4. Толщина центральной области сетчатки больше нормальной, например, более чем примерно 130, 140, 150, 160, 170 или 180 микрометров, например, как определено вручную или с помощью программного обеспечения для картирования при оптической когерентной томографии (ОСТ), например, при толщине центральной области сетчатки приблизительно 300, 400, 500 или 600 микрометров или больше или приблизительно 488,1+204,9, 516,2+175,64 или 502,1+190,6 микрометров.
5. Внутриглазное давление, составляющее приблизительно 14,8+3,4 или 14,9+3,4 мм рт. ст.
6. Размер очага nAMD, составляющий приблизительно 7,9+6,21, 7,7+6,84 или 7,8+6,50 мм².
7. Размер очага поражения при хориоидальной неоваскуляризации, составляющий приблизительно 7,9+6,20, 7,5+6,86 или 7,7+6,51 мм².
8. Согласно результатам флуоресцеиновой ангиографии (FA) имеется скрытая хориоидальная неоваскуляризация, минимальная классическая хориоидальная неоваскуляризация или преимущественно классическая хориоидальная неоваскуляризация;
и/или имеет место или не имеет места одна или более из следующих характеристик.
 1. CNV (хориоидальная неоваскуляризация) в любом глазу по любой причине, кроме nAMD.
 2. Субретинальное кровоизлияние в глаз, занимающее $\geq 50\%$ от общей площади очага.
 3. Внутриглазное давление в глазу ≥ 25 мм рт. ст.
 4. Проявление инфекционного блефарита, кератита, склерита или конъюнктивита в глазу.
 5. Любое внутриглазное воспаление и/или глазная инфекция в глазу.

6. Любой макулярный разрыв в анамнезе стадии 2 и выше в глазу.
7. Неоваскуляризация радужной оболочки, кровоизлияние в стекловидное тело или тракционная отслойка сетчатки, видимые в глазу.
8. Неконтролируемое кровяное давление (BP) (определяется как систолическое, которое составляет > 140 мм рт. ст., или диастолическое, которое составляет > 90 мм рт. ст.).
9. Вариация на более чем 10% в отношении 3 измерений BP перед рандомизацией.
10. Острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака или инфаркт миокарда/
острый коронарный синдром в анамнезе.
11. Почечная недостаточность, диализ или пересадка почки в анамнезе.
12. Известная чувствительность к афлиберцепту.
13. Любое другое внутриглазное оперативное вмешательство в течение 12 недель (84 дня).

Антагонисты VEGF

[0083] Настоящее изобретение включает способы применения антагониста VEGF для лечения или предупреждения ангиогенных нарушений со стороны глаза. Антагонисты VEGF предусматривают молекулы, которые препятствуют взаимодействию между VEGF и природным рецептором VEGF, например, молекулы, которые связываются с VEGF или рецептором VEGF и предупреждают взаимодействие между VEGF и рецептором VEGF или иным образом препятствуют ему. Специфические иллюстративные антагонисты VEGF предусматривают антитела к VEGF, антитела к рецептору VEGF и содержащие рецептор VEGF слитые белки.

[0084] Для целей данного документа «содержащий рецептор VEGF слитый белок» относится к молекуле, которая содержит один или более рецепторов VEGF или их доменов, слитых с другим полипептидом, которая при этом препятствует взаимодействию между VEGF и природным рецептором VEGF, например, где два из таких слитых полипептидов являются связанными с образованием таким образом гомодимера или другого мультимера. Такие содержащие рецептор VEGF слитые белки могут обозначаться как «VEGF-ловушка» или «ловушка VEGF». Содержащие рецептор VEGF слитые белки в контексте настоящего изобретения, которые подпадают под это определение, предусматривают химерные полипептиды, которые содержат два или более иммуноглобулин- (Ig-) подобных доменов рецептора VEGF, таких как VEGFR1 (также известный как Flt1) и/или VEGFR2 (также известный как Flk1 или KDR), а также могут содержать мультимеризующийся домен (например, домен Fc).

[0085] Иллюстративный содержащий рецептор VEGF слитый белок представляет собой молекулу, обозначаемую как VEGF1R2-FcΔC1(a), которая кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO:1 или ее нуклеотидами 79-1374 или 79-1371.

[0086] VEGF1R2-FcΔC1(a) содержит три компонента:

- (1) компонент VEGFR1, содержащий аминокислоты 27-129 из SEQ ID NO:2;
- (2) компонент VEGFR2, содержащий аминокислоты 130-231 из SEQ ID NO:2; и
- (3) компонент мультимеризации («FcΔC1(a)»), содержащий аминокислоты 232-457 из SEQ ID NO:2 (С-концевые аминокислоты из SEQ ID NO:2, т. е. К458 может быть включен или не включен в содержащие рецептор VEGF слитые белки, см. патент США № 7396664 или 7354579, включенные в данный документ для всех целей). Следует обратить внимание, что аминокислоты 1-26 из SEQ ID NO:2 представляют собой сигнальную последовательность.

[0087] Если компонент мультимеризации (МС) содержащего рецептор VEGF слитого белка получен из домена Fc IgG (например, IgG1), то МС имеет не меньше аминокислот, чем содержится в аминокислотах 232-457 из SEQ ID NO:2. Таким образом, МС IgG не может быть усечен короче чем до 226 аминокислот.

[0088] В варианте осуществления настоящего изобретения содержащий рецептор VEGF слитый белок содержит аминокислоты 27-458 или 27-457 из SEQ ID NO: 2.

atggtcagctactgggacaccggggtcctgctgtgctgctgctcagctgtctgcttctcacaggatctagttccggaagtgtacac
 cggtagacctttcgtagagatgtacagtgaatccccgaaattatacacatgactgaaggaggagctcgtcattccctgccgggttacgtc
 acctaacatcactgttactttaaaaaagttccacttgacactttgatccctgatggaaaacgcataatctgggacagtagaaagggttcatca
 tatcaaatgcaacgtacaaagaaatagggcttctgacctgtgaagcaacagtcaatgggcatgtgataagacaaactatctcacacatcgac
 aaaccaatacaatcatagatgtgggtctgagtcctctcatggaattgaactatctgttgagaaaagcttcttaattgtacagcaagaact
 gaactaatgtggggattgacttcaactgggaatacccttctcgaagcatcagcataagaaactgtaaaccgagacctaaaaaccagtct
 gggagtgtgatgaagaaattttgagcaccttaactatagatggtgtaaccggagtgaccaaggattgtacacctgtgcagcatccagtgg
 gctgatgaccaagaagaacagcacatgtgtcagggtccatgaaaaggacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaaactct
 ggggggaccgtcagttctcttcccccaaaaacccaaggacacctcatgatctccggacctgaggtcacatgctggtggtggac
 gtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagc
 agtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtctcaccgtctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctcca
 acaaaacctccagcccccatcgagaaaaccatctcaaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatc
 ccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagca
 atgggcagccggagaacaactacaagaccacgctccctgctggactccgacggctccttctctctacagcaagctcaccgtggaca
 agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtc
 tccgggtaaatga

(SEQ ID NO: 1)

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSDTGRPFVEMYSEIPEIHHMTEGRELVIPCRVTS
 PNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDNRKGFIIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYT
 HRQNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRD
 LKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKTHTCPP
 C
 PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 T
 KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VY

TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 2; сигнальная последовательность подчеркнута-отсутствует в зрелом процессированном афлиберцепте; при этом необязательно отсутствует С-концевой лизин)

[0089] В варианте осуществления настоящего изобретения афлиберцепт является N-гликозилированным по любому одному или более из остатков аспарагина 62, 94, 149, 222 и 308.

[0090] В варианте осуществления настоящего изобретения содержащий рецептор VEGF слитый белок содержит:

- (1) иммуноглобулиноподобный (Ig) домен 2 первого рецептора VEGF (например, VEGFR1), и
- (2) Ig-домен 3 второго рецептора VEGF (например, VEGFR2),
- (3) и необязательно дополнительно содержит Ig-домен 4 второго рецептора VEGF (например, VEGFR2), и
- (4) компонент мультимеризации (например, домен Fc IgG, включая шарнирный участок, домены CH2 и CH3).

[0091] Например, в варианте осуществления настоящего изобретения содержащий рецептор VEGF слитый белок имеет следующее расположение указанных доменов:

[Ig-домен 2 VEGFR1]-[Ig-домен 3 VEGFR2]-[MC] (например, его гомодимер) или
[Ig-домен 2 VEGFR1]-[Ig-домен 3 VEGFR2]-[Ig-домен 4 VEGFR2]-[MC] (например, его гомодимер).

[0092] Следует отметить, что настоящее изобретение также включает в пределах своего объема составы с высокой концентрацией, предусматривающие вместо содержащего рецептор VEGF слитого белка VEGF-связывающую молекулу, или антитело к VEGF или их антигенсвязывающие фрагменты или их биополимерный конъюгат (например, KSI-301), а также, как обсуждалось, варианты их применения, например,

бевацизумаб (например, в концентрации приблизительно 80-90 или 88 мг/мл),
ранибизумаб (например, в концентрации приблизительно 20-40 мг/мл, например, 21-35, 21 или 35 мг/мл),

аптамер антитела к VEGF, такой как пегаптаниб (например, пегаптаниб натрия),
однопочечное (например, V_L-V_H) антитело к VEGF, такое как бролуцизумаб (например, в концентрации приблизительно 200-400 или 200, 210, 400 или 420 мг/мл),

дарпин, направленный против VEGF, такой как дарпин абиципар пегол (например, в концентрации приблизительно 70-140, 70 или 140 мг/мл), или

биспецифическое антитело к VEGF, например, которое также связывается с ANG2, такое как RG7716 (фарицимаб) (например, в концентрации приблизительно 100-400, 100, 105, 400 или 420 мг/мл).

[0093] Чтобы свести к минимуму повторяемость обсуждаемых в данном документе вариантов осуществления, предполагается, что объем настоящего изобретения включает

варианты осуществления, в которых любой из обсуждаемых в данном документе составов вместо содержащего рецептор VEGF слитого белка содержит антитело к VEGF, или фрагмент антитела, или другую VEGF-связывающую молекулу, как обсуждается в данном документе (например, который заменен на дарпин, направленный против VEGF), в любой из концентраций, обсуждаемых в данном документе. Например, настоящее изобретение включает состав, содержащий 35 или 80 мг/мл ранибизумаба, буфер, термостабилизатор, средство, снижающее вязкость, и поверхностно-активное вещество.

[0094] Дарпины представляют собой разработанные белки с анкириновыми повторами. Дарпины обычно содержат от трех до четырех плотно упакованных повторов из примерно 33 аминокислотных остатков, при этом каждый повтор содержит β -изгиб и две антипараллельные α -спирали. Этот жесткий каркас обеспечивает стабильность белка, в то же время предоставляя возможность презентирования вариабельных областей, в норме предусматривающих шесть аминокислотных остатков на повтор, для обеспечения распознавания мишени.

[0095] «Антитело к VEGF» или антигенсвязывающий фрагмент антитела относятся к антителу или фрагменту, которые специфично связываются с VEGF.

[0096] Иллюстративные содержащие рецептор VEGF слитые белки включают афлиберцепт (EYLEA®, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.) или конберцепт (коммерчески продаваемый Chengdu Kanghong Biotechnology Co., Ltd.). См. публикации международных заявок на патент №№ WO2005/121176 или WO2007/112675. Термины «афлиберцепт» и «конберцепт» включают их биоаналогичные версии. Биоаналогичная версия эталонного продукта (например, афлиберцепта) обычно относится к продукту, содержащему идентичную аминокислотную последовательность, но включает продукты, которые являются биоаналогичными в соответствии с Законом США о ценовой конкуренции и инновациях в отношении биологических препаратов.

Фармацевтические составы

[0097] Настоящее изобретение включает способы, в которых антагонист VEGF (например, афлиберцепт), который вводится в глаз пациента, содержится в фармацевтическом составе. Фармацевтический состав включает антагонист VEGF вместе с фармацевтически приемлемым носителем. В фармацевтический состав можно включать другие средства для обеспечения улучшенного переноса, доставки, переносимости и т. п. Термин «фармацевтически приемлемый» означает одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или перечисленный в фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных и, в частности, у людей. Термин «носитель» относится к разбавителю, вспомогательному средству, вспомогательному веществу или среде-носителю, с которыми вводится антагонист VEGF. Множество подходящих составов можно найти в справочнике, известном всем химикам-фармацевтам: Remington's Pharmaceutical Sciences (15th ed, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, США, 1975), например, глава 87, написанная Blaug, Seymour.

[0098] Фармацевтические составы для применения в способе по настоящему изобретению могут иметь «высокую концентрацию». Фармацевтические составы с высокой концентрацией по настоящему изобретению содержат антагонист VEGF, например, содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в концентрации, составляющей более чем 40 мг/мл, по меньшей мере 41 мг/мл, по меньшей мере 80 мг/мл, по меньшей мере 100 мг/мл, по меньшей мере 125 мг/мл, по меньшей мере 140 мг/мл, по меньшей мере 150 мг/мл, по меньшей мере 175 мг/мл, по меньшей мере 200 мг/мл, по меньшей мере 225 мг/мл, по меньшей мере 250 мг/мл или по меньшей мере 275 мг/мл. «Высокая концентрация» может относиться к составам, которые предусматривают концентрацию антагониста VEGF от приблизительно 140 мг/мл до приблизительно 160 мг/мл, по меньшей мере приблизительно 140 мг/мл, но менее чем 160 мг/мл, от приблизительно 41 мг/мл до приблизительно 275 мг/мл, от приблизительно 70 мг/мл до приблизительно 75 мг/мл или от приблизительно 80 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл. В некоторых аспектах концентрация антагониста VEGF в составе предусматривает приблизительно любую из следующих концентраций: 41 мг/мл; 42 мг/мл; 43 мг/мл; 44 мг/мл; 45 мг/мл; 46 мг/мл; 47 мг/мл; 48 мг/мл; 49 мг/мл; 50 мг/мл; 51 мг/мл; 52 мг/мл; 53 мг/мл; 54 мг/мл; 55 мг/мл; 56 мг/мл; 57 мг/мл; 58 мг/мл; 59 мг/мл; 60 мг/мл; 61 мг/мл; 62 мг/мл; 63 мг/мл; 64 мг/мл; 65 мг/мл; 66 мг/мл; 67 мг/мл; 68 мг/мл; 69 мг/мл; 70 мг/мл; 71 мг/мл; 72 мг/мл; 73 мг/мл; 74 мг/мл; 75 мг/мл; 76 мг/мл; 77 мг/мл; 78 мг/мл; 79 мг/мл; 80 мг/мл; 81 мг/мл; 82 мг/мл; 83 мг/мл; 84 мг/мл; 85 мг/мл; 86 мг/мл; 87 мг/мл; 88 мг/мл; 89 мг/мл; 90 мг/мл; 91 мг/мл; 92 мг/мл; 93 мг/мл; 94 мг/мл; 95 мг/мл; 96 мг/мл; 97 мг/мл; 98 мг/мл; 99 мг/мл; 100 мг/мл; 101 мг/мл; 102 мг/мл; 103 мг/мл; 104 мг/мл; 105 мг/мл; 106 мг/мл; 107 мг/мл; 108 мг/мл; 109 мг/мл; 110 мг/мл; 111 мг/мл; 112 мг/мл; 113 мг/мл; 113,3 мг/мл; 114 мг/мл; 114,1 мг/мл; 114,2 мг/мл; 114,3 мг/мл; 114,4 мг/мл; 114,5 мг/мл; 114,6 мг/мл; 114,7 мг/мл; 114,8 мг/мл; 114,9 мг/мл; 115 мг/мл; 116 мг/мл; 117 мг/мл; 118 мг/мл; 119 мг/мл; 120 мг/мл; 121 мг/мл; 122 мг/мл; 123 мг/мл; 124 мг/мл; 125 мг/мл; 126 мг/мл; 127 мг/мл; 128 мг/мл; 129 мг/мл; 130 мг/мл; 131 мг/мл; 132 мг/мл; 133 мг/мл; 133,3 мг/мл; 133,4 мг/мл; 134 мг/мл; 135 мг/мл; 136 мг/мл; 137 мг/мл; 138 мг/мл; 139 мг/мл; 140 мг/мл; 141 мг/мл; 142 мг/мл; 143 мг/мл; 144 мг/мл; 145 мг/мл; 146 мг/мл; 147 мг/мл; 148 мг/мл; 149 мг/мл; 150 мг/мл; 151 мг/мл; 152 мг/мл; 153 мг/мл; 154 мг/мл; 155 мг/мл; 156 мг/мл; 157 мг/мл; 158 мг/мл; 159 мг/мл; 160 мг/мл; 161 мг/мл; 162 мг/мл; 163 мг/мл; 164 мг/мл; 165 мг/мл; 166 мг/мл; 167 мг/мл; 168 мг/мл; 169 мг/мл; 170 мг/мл; 171 мг/мл; 172 мг/мл; 173 мг/мл; 174 мг/мл; 175 мг/мл; 176 мг/мл; 177 мг/мл; 178 мг/мл; 179 мг/мл; 180 мг/мл; 181 мг/мл; 182 мг/мл; 183 мг/мл; 184 мг/мл; 185 мг/мл; 186 мг/мл; 187 мг/мл; 188 мг/мл; 189 мг/мл; 190 мг/мл; 191 мг/мл; 192 мг/мл; 193 мг/мл; 194 мг/мл; 195 мг/мл; 196 мг/мл; 197 мг/мл; 198 мг/мл; 199 мг/мл; 200 мг/мл; 201 мг/мл; 202 мг/мл; 203 мг/мл; 204 мг/мл; 205 мг/мл; 206 мг/мл; 207 мг/мл; 208 мг/мл; 209 мг/мл; 210 мг/мл; 211 мг/мл; 212 мг/мл; 213 мг/мл; 214 мг/мл; 215 мг/мл; 216 мг/мл; 217 мг/мл; 218 мг/мл; 219 мг/мл; 220 мг/мл; 221 мг/мл; 222 мг/мл; 223 мг/мл; 224 мг/мл; 225 мг/мл; 226 мг/мл; 227 мг/мл; 228 мг/мл; 229 мг/мл; 230 мг/мл; 231 мг/мл; 232 мг/мл; 233 мг/мл; 234 мг/мл; 235 мг/мл; 236 мг/мл;

237 мг/мл; 238 мг/мл; 239 мг/мл; 240 мг/мл; 241 мг/мл; 242 мг/мл; 243 мг/мл; 244 мг/мл; 245 мг/мл; 246 мг/мл; 247 мг/мл; 248 мг/мл; 249 мг/мл; 250 мг/мл; 251 мг/мл; 252 мг/мл; 253 мг/мл; 254 мг/мл; 255 мг/мл; 256 мг/мл; 257 мг/мл; 258 мг/мл; 259 мг/мл; 260 мг/мл; 261 мг/мл; 262 мг/мл; 263 мг/мл; 264 мг/мл; 265 мг/мл; 266 мг/мл; 267 мг/мл; 268 мг/мл; 269 мг/мл; 270 мг/мл; 271 мг/мл; 272 мг/мл; 273 мг/мл; 274 мг/мл или 275 мг/мл. В данном документе предусмотрены другие концентрации антагониста VEGF, при условии, что концентрация действует в соответствии с вариантами осуществления, представленными в данном документе.

[0099] В варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав для применения в способе по настоящему изобретению имеет такую концентрацию, которая обеспечивает содержание в нем приблизительно 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 или 20 мг содержащего рецептор VEGF слитого белка (например, афлиберцепта) или количество такого белка в любой из его приемлемых доз, которые обсуждаются в данном документе, в объеме приблизительно 100 мкл или меньше, приблизительно 75 мкл или меньше или приблизительно 70 мкл или меньше, например, приблизительно 50 мкл; 51 мкл; 52 мкл; 53 мкл; 54 мкл; 55 мкл; 56 мкл; 57 мкл; 58 мкл; 59 мкл; 60 мкл; 61 мкл; 62 мкл; 63 мкл; 64 мкл; 65 мкл; 66 мкл; 67 мкл; 68 мкл; 69 мкл; 70 мкл; 71 мкл; 72 мкл; 73 мкл; 74 мкл; 75 мкл; 76 мкл; 77 мкл; 78 мкл; 79 мкл; 80 мкл; 81 мкл; 82 мкл; 83 мкл; 84 мкл; 85 мкл; 86 мкл; 87 мкл; 88 мкл; 89 мкл; 90 мкл; 91 мкл; 92 мкл; 93 мкл; 94 мкл; 95 мкл; 96 мкл; 97 мкл; 98 мкл; 99 мкл или 100 мкл.

[0100] Настоящее изобретение предусматривает способы применения (как обсуждалось в данном документе) любого из составов, представленных в данном документе в разделе *«Иллюстративные составы»*, но при этом концентрация содержащего рецептор VEGF слитого белка (например, афлиберцепта) заменяется на концентрацию, указанную в данном разделе (*«Содержащие рецептор VEGF слитые белки и другие ингибиторы VEGF»*).

[0101] Буферы для применения в фармацевтических составах согласно данному документу, которые можно применять в способе по настоящему изобретению, относятся к растворам, которые устойчивы к изменению pH за счет использования кислотно-основных конъюгатов. Буферы способны поддерживать pH в диапазоне от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,8, и более типично от приблизительно 5,8 до приблизительно 6,5, и наиболее типично от приблизительно 6,0 до приблизительно 6,5. В некоторых случаях pH состава по настоящему изобретению составляет приблизительно 5,0, приблизительно 5,1, приблизительно 5,2, приблизительно 5,3, приблизительно 5,4, приблизительно 5,5, приблизительно 5,6, приблизительно 5,7, приблизительно 5,8, приблизительно 5,9, приблизительно 6,0, приблизительно 6,1, приблизительно 6,2, приблизительно 6,3, приблизительно 6,4, приблизительно 6,5, приблизительно 6,6, приблизительно 6,7 или приблизительно 6,8. Примеры буферов для включения в составы согласно данному документу включают буферы на основе гистидина, например, на основе гистидина, гидрохлорида гистидина и ацетата гистидина. Буферы для включения в составы согласно

данному документу в качестве альтернативы могут представлять собой буферы на основе фосфата, например фосфата натрия, буферы на основе ацетата, например ацетата натрия или уксусной кислоты, или могут представлять собой буферы на основе цитрата, например цитрата натрия или лимонной кислоты. Также отмечается, что буферы могут представлять собой смесь вышеуказанного, при условии, что буфер действует с обеспечением забуферивания составов в вышеописанных диапазонах pH. В некоторых случаях концентрация буфера составляет от приблизительно 5 мМ до приблизительно 25 мМ или, более типично, от приблизительно 5 мМ до приблизительно 15 мМ. Концентрация буферов может составлять приблизительно 5 мМ, приблизительно 6 мМ, приблизительно 7 мМ, приблизительно 8 мМ, приблизительно 9 мМ, приблизительно 10 мМ, приблизительно 11 мМ, приблизительно 12 мМ, приблизительно 13 мМ, приблизительно 14 мМ, приблизительно 15 мМ, приблизительно 16 мМ, приблизительно 17 мМ, приблизительно 18 мМ, приблизительно 19 мМ, приблизительно 20 мМ, приблизительно 21 мМ, приблизительно 22 мМ, приблизительно 23 мМ, приблизительно 24 мМ или приблизительно 25 мМ.

[0102] В варианте осуществления настоящего изобретения буфер на основе гистидина получают с использованием гистидина и моногидрохлорида гистидина.

[0103] Поверхностно-активное вещество для применения согласно данному документу относится к ингредиентам, которые обеспечивают защиту более высокой концентрации антагониста VEGF, например, содержащего рецептор VEGF слитого белка (например, афлиберцепта), от различных поверхностных и межфазных стрессовых воздействий. Таким образом, поверхностно-активные вещества можно использовать для ограничения или сведения к минимуму агрегации содержащего рецептор VEGF слитого белка и способствования растворимости белков. Было показано, что подходящие поверхностно-активные вещества согласно данному документу являются неионогенными и могут включать поверхностно-активные вещества, которые имеют полиоксиэтиленовый фрагмент. Иллюстративные поверхностно-активные вещества в данной категории включают полисорбат 20, полисорбат 80, поллоксамер 188, полиэтиленгликоль 3350 и их смеси. Поверхностно-активные вещества в составах могут присутствовать в количестве от приблизительно 0,02% до приблизительно 0,1% по объему (вес/об.) и, более типично, от приблизительно 0,02% до приблизительно 0,04% (вес/об.). В некоторых случаях поверхностно-активное средство составляет приблизительно 0,02% (вес/об.), приблизительно 0,03% (вес/об.), приблизительно 0,04% (вес/об.), приблизительно 0,05% (вес/об.), приблизительно 0,06% (вес/об.), приблизительно 0,07% (вес/об.), приблизительно 0,08% (вес/об.), приблизительно 0,09% (вес/об.) или приблизительно 0,1% (вес/об.).

[0104] Термостабилизаторы для применения в фармацевтических составах, которые можно применять в способах, изложенных в данном документе, относятся к ингредиентам, которые обеспечивают термическую стабильность по отношению к термической денатурации антагониста VEGF, например, содержащего рецептор VEGF

слитого белка (например, афлиберцепта), а также обеспечивают защиту от потери эффективности или активности содержащего рецептор VEGF слитого белка. Подходящие термостабилизаторы включают сахара и могут представлять собой сахарозу, трегалозу, сорбит или маннит или могут представлять собой аминокислоты, например, L-пролин, L-аргинин (например, моногидрохлорид L-аргинина) или таурин. Более того, термостабилизаторы могут также включать замещенные акриламидами или пропансульфоновую кислоту или могут представлять собой соединения, такие как глицерин.

[0105] В некоторых случаях фармацевтические составы для применения в способе согласно данному документу содержат как сахар, так и таурин, сахар и аминокислоту, сахар и пропансульфоновую кислоту, сахар и таурин, глицерин и таурин, глицерин и пропансульфоновую кислоту, аминокислоту и таурин или аминокислоту и пропансульфоновую кислоту. Кроме того, составы могут содержать сахар, таурин и пропансульфоновую кислоту, глицерин, таурин и пропансульфоновую кислоту, а также L-пролин, таурин и пропансульфоновую кислоту.

[0106] Варианты осуществления, описанные в данном документе, могут предусматривать термостабилизаторы, присутствующие по отдельности, каждый из которых независимо присутствует в концентрации или присутствует в комбинации в общей концентрации от приблизительно 2% (вес/об.) до приблизительно 10% (вес/об.), или от 4% (вес/об.) до приблизительно 10% (вес/об.), или от приблизительно 4% (вес/об.) до приблизительно 9% (вес/об.), или от приблизительно 5% (вес/об.) до приблизительно 8% (вес/об.). Термостабилизаторы в составе могут находиться в концентрации, составляющей приблизительно 2% (вес/об.), приблизительно 2,5% (вес/об.), приблизительно 3% (вес/об.), приблизительно 4% (вес/об.), приблизительно 5% (вес/об.), приблизительно 6% (вес/об.), приблизительно 7% (вес/об.), приблизительно 8% (вес/об.), приблизительно 9% (вес/об.), приблизительно 10% (вес/об.) или приблизительно 20% (вес/об.).

[0107] В отношении таурина и пропансульфоновой кислоты в варианте осуществления настоящего изобретения эти термостабилизаторы могут присутствовать в составах в количествах от приблизительно 25 мМ до приблизительно 100 мМ и более типично от приблизительно 50 мМ до приблизительно 75 мМ (по сравнению с другими термостабилизаторами).

[0108] Средства, снижающие вязкость, обычно используются для уменьшения или предупреждения агрегации белка. Средства, снижающие вязкость, предназначенные для включения в данный документ включают хлорид натрия, хлорид магния, D- или L-аргинин (например, моногидрохлорид L-аргинина), лизин или их смеси. Средства, снижающие вязкость, если они представлены в данном документе, могут присутствовать в количестве от приблизительно 10 мМ до приблизительно 100 мМ, и более типично от приблизительно 30 мМ до приблизительно 75 мМ, и еще более типично от приблизительно 40 мМ до приблизительно 70 мМ. В некоторых случаях средство,

снижающее вязкость, присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 10 мМ, приблизительно 15 мМ, приблизительно 20 мМ, приблизительно 25 мМ, приблизительно 30 мМ, приблизительно 35 мМ, приблизительно 40 мМ, приблизительно 45 мМ, приблизительно 50 мМ, приблизительно 55 мМ, приблизительно 60 мМ, приблизительно 65 мМ, приблизительно 70 мМ, приблизительно 75 мМ, приблизительно 80 мМ, приблизительно 85 мМ, приблизительно 90 мМ, приблизительно 95 мМ или приблизительно 100 мМ.

[0109] Фармацевтические составы для применения в способе, изложенном в данном документе, также могут характеризоваться фармацевтически приемлемой вязкостью для введения в глаз, например, посредством интравитреальной инъекции. Обычно вязкость относится к мере сопротивления жидкости, которая деформируется под действием либо напряжения сдвига, либо напряжения растяжения (обычно измеряемых посредством методик, известных из уровня техники, например, вискозиметром или реометром). Типичные значения вязкости составов для применения в способе, изложенном в данном документе, составляют от приблизительно 5,0 сП (сантипуаз) до приблизительно 15 сП, от приблизительно 11 сП до приблизительно 14 сП, от приблизительно 12 сП до приблизительно 15 сП или от приблизительно 11 сП до приблизительно 12 сП. Таким образом, вязкость состава в данном документе может составлять приблизительно 5,0 сП, приблизительно 6,0, приблизительно 7,1 сП, приблизительно 7,2 сП, приблизительно 7,3 сП, приблизительно 7,4 сП, приблизительно 7,5 сП, приблизительно 7,6 сП, приблизительно 10 сП, приблизительно 10,5 сП, приблизительно 11,0 сП, приблизительно 11,5 сП, приблизительно 12,0 сП, приблизительно 12,5 сП, приблизительно 13,0 сП, приблизительно 13,5 сП, приблизительно 14,0 сП, приблизительно 14,5 сП или приблизительно 15,0 сП например, (при измерении при 20°C).

[0110] Различные варианты осуществления в данном документе не требуют включения неорганической соли или другого средства, снижающего вязкость, для поддержания этих чрезвычайно применимых значений вязкости. Обычно для белковых растворов с высокой концентрацией требуются средства, снижающие вязкость, чтобы избежать агрегации белка и более высокой вязкости, что затрудняет интравитреальную инъекцию этих составов и снижает эффективность содержащего рецептор VEGF слитого белка. По существу, варианты осуществления в данном документе включают способы применения составов, которые по сути не содержат или в них не добавлены хлорид натрия (NaCl), хлорид магния (MgCl₂), гидрохлорид D- или L-аргинина, лизин или другое средство, снижающее вязкость.

[0111] Осмоляльность является критическим признаком для инъеклируемых фармацевтических составов для применения в способе по настоящему изобретению. Желательно, чтобы продукты соответствовали физиологическим осмотическим условиям. Кроме того, осмоляльность обеспечивает подтверждение растворимого содержимого в растворе. В варианте осуществления настоящего изобретения осмоляльность состава для

применения в способе по настоящему изобретению меньше или равна приблизительно 506 ммоль/кг или составляет от приблизительно 250 до приблизительно 506 ммоль/кг, например, приблизительно 250, 260, 270, 280, 290, 299, 300, 310, 314, 315, 316, 324, 343, 346, 349, 369, 384, 403, 426, 430 или 506 ммоль/кг. В варианте осуществления настоящего изобретения осмоляльность ниже приблизительно 250 ммоль/кг.

[0112] Иллюстративные фармацевтические составы для применения в способах по настоящему изобретению включают следующие.

Состав А: 80 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе гистидина, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав В: 80 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе фосфата, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав С: 80 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе цитрата, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав D: 80 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе гистидина, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 и 40 мМ хлорида натрия, рН 6,2.

Состав E: 80 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе фосфата, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав F: 80 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе цитрата, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав G: 80 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе гистидина, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав H: 80 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе фосфата, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав I: 80 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе цитрата, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав J: 80 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе гистидина, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав K: 80 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе фосфата, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав L: 80 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе цитрата, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав M: 150 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе гистидина, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав N: 150 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе фосфата, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав O: 150 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе цитрата, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав P: 150 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе гистидина, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 и 40 мМ хлорида натрия, рН 6,2.

Состав Q: 150 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе фосфата, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав R: 150 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе цитрата, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав S: 150 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе гистидина, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав T: 150 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе фосфата, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 с рН от 5,8 до 6,2 (например, 6,2) и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав U: 150 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе цитрата, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав V: 150 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе гистидина, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав W: 150 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе фосфата, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав X: 150 мг/мл афлиберцепта, 10 мМ буфера на основе цитрата, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав Y: 80 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе гистидина, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав Z: 80 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе фосфата, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав AA: 80 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе цитрата, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав BB: 80 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе гистидина, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 и 40 мМ хлорида натрия, рН 6,2.

Состав CC: 80 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе фосфата, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав DD: 80 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе цитрата, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав EE: 80 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе гистидина, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав FF: 80 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе фосфата, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав GG: 20 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе цитрата, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав HH: 80 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе гистидина, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав II: 80 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе фосфата, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав JJ: 80 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе цитрата, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав KK: 150 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе гистидина, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав LL: 150 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе фосфата, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав MM: 150 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе цитрата, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав NN: 150 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе гистидина, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 и 40 мМ хлорида натрия, рН 6,2.

Состав OO: 150 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе фосфата, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав PP: 150 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе цитрата, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 и 40 мМ хлорида натрия, рН от 5,8 до 6,2.

Состав QQ: 150 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе гистидина, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав RR: 150 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе фосфата, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав SS: 150 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе цитрата, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав TT: 150 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе гистидина, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав UU: 150 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе фосфата, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав VV: 150 мг/мл конберцепта, 10 мМ буфера на основе цитрата, 8% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 80 с рН от 5,8 до 6,2 и необязательно конкретно исключая средство, снижающее вязкость.

Состав WW: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл, 10 мМ буфера на основе гистидина, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 50 мМ таурина с рН 5,8.

Состав XX: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл, 20 мМ буфера на основе гистидина, 4% (вес/об.) пролина, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 50 мМ гидрохлорида аргинина с рН 5,8.

Состав YY: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл, 20 мМ буфера на основе гистидина, 2,5% (вес/об.) сахарозы, 2,0% (вес/об.) пролина, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 50 мМ таурина с рН 5,8.

Состав ZZ: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл, 10 мМ буфера на основе гистидина, 2,5% (вес/об.) сахарозы, 2,0% (вес/об.) пролина, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 50 мМ гидрохлорида аргинина с рН 5,8.

Состав AAA: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл, 20 мМ буфера на основе гистидина, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 50 мМ PSA с рН 5,8.

Состав BBB: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл, 20 мМ буфера на основе гистидина, 2,5% (вес/об.) сахарозы, 2,0% (вес/об.) пролина, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 50 мМ PSA с рН 5,8.

Состав CCC: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 80, 100, 120 или 140 мг/мл, 20 мМ буфера на основе гистидина, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20, и 50 мМ гидрохлорида аргинина с рН 5,8.

Состав DDD: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл, 10 мМ буфера на основе гистидина, 4% (вес/об.) пролина, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 50 мМ PSA с рН 5,8.

Состав EEE: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл, 20 мМ буфера на основе гистидина, 5% (вес/об.) сахарозы и 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и необязательно без термостабилизатора с рН 5,8.

Состав FFF: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл, 10 мМ фосфата натрия, 5% (вес/об.) сахарозы и 0,03% полисорбата 20 с рН 6,2.

Состав GGG: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл; 20 мМ гистидина, pH 5,8; 5% сахарозы; 0,03% полисорбата 20; 50 мМ сульфата натрия.

Состав HHH: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл; 20 мМ гистидина, pH 5,8; 5% сахарозы; 0,03% полисорбата 20; 50 мМ тиоцианата натрия.

Состав III: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл; 20 мМ гистидина, pH 5,8; 5% сахарозы, 0,03% полисорбата 20; 40 мМ цитрата натрия.

Состав JJJ: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл; 20 мМ гистидина, pH 5,8; 5% сахарозы, 0,03% полисорбата 20; 50 мМ глицина.

Состав KKK: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл; 20 мМ гистидина, pH 5,8; 5% сахарозы, 0,03% полисорбата 20; 50 мМ хлорида натрия.

Состав LLL: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл; 20 мМ гистидина, pH 5,8; 5% сахарозы; 0,03% полисорбата 20; 50 мМ лизина.

Состав MMM: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл; 20 мМ гистидина, pH 5,8; 5% сахарозы; 0,03% полисорбата 20; 50 мМ аспартата натрия.

Состав NNN: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл; 20 мМ гистидина, pH 5,8; 5% сахарозы; 0,03% полисорбата 20; 50 мМ глутамата натрия.

Состав OOO: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл; 20 мМ гистидина, pH 5,8; 5% сахарозы; 0,03% полисорбата 20; 50 мМ цитрата натрия; 50 мМ аргинина гидрохлорида.

Состав PPP: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл; 20 мМ гистидина, pH 5,8; 5% сахарозы; 0,03% полисорбата 20; 50 мМ глицина; 50 мМ аргинина гидрохлорида.

Состав QQQ: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл; 20 мМ гистидина, pH 5,8; 5% сахарозы; 0,03% полисорбата 20; 50 мМ аспартата натрия; 50 мМ аргинина гидрохлорида.

Состав RRR: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл; 20 мМ гистидина, pH 5,8; 5% сахарозы; 0,03% полисорбата 20; 50 мМ глутамата натрия; 50 мМ аргинина гидрохлорида.

Состав SSS: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл; 20 мМ His, pH 5,8; 5% сахарозы; 0,03% полисорбата 20; 10 мМ L-аргинина гидрохлорида.

Состав TTT: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в

количестве 140 мг/мл; 20 мМ His, pH 5,8; 5% сахарозы; 0,03% полисорбата 20; 100 мМ L-аргинина гидрохлорида.

Состав UUU: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 30 мг/мл, 10% сахарозы, 10 мМ фосфата, 0,03% полисорбата 20, pH 6,2.

Состав VVV: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 30 мг/мл, 20% сахарозы, 10 мМ фосфата, 0,03% полисорбата 20, pH 6,2.

Состав WWW: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 60 мг/мл, 10% сахарозы, 10 мМ фосфата, 0,03% полисорбата 20, pH 6,2.

Состав XXX: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 60 мг/мл, 20% сахарозы, 10 мМ фосфата, 0,03% полисорбата 20, pH 6,2.

Состав YYY: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 120 мг/мл, 10% сахарозы, 10 мМ фосфата, 0,03% полисорбата 20, pH 6,2.

Состав ZZZ: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 120 мг/мл, 20% сахарозы, 10 мМ фосфата, 0,03% полисорбата 20, pH 6,2.

Состав AAAA: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 120 мг/мл, 10% сахарозы, 10 мМ фосфата, 0,03% полисорбата 20, 50 мМ NaCl, pH 6,2.

Состав BBBB: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 120 мг/мл, 20% сахарозы, 10 мМ фосфата, 0,03% полисорбата 20, 50 мМ NaCl, pH 6,2.

Состав CCCC: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 140 мг/мл, 10 мМ фосфата натрия, 5% сахарозы, 40 мМ хлорида натрия, 0,03% PS20, pH 6,2.

Состав DDDD: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 80 мг/мл, 20 мМ буфера на основе гистидина, 5% (вес/об.) сахарозы, 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 и 50 мМ моногидрохлорида L-аргинина с pH 5,8.

Состав EEEE: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 120,0 мг/мл (например, ± 12 мг/мл), 20 мМ буфера на основе гистидина (например, ± 2 мМ), 5% (вес/об.) сахарозы (например, $\pm 0,5\%$), 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 (например, 0,02-0,04%) и 50 мМ моногидрохлорида L-аргинина (например, ± 5 мМ) с pH 5,8 (например, 5,6-6,0 или 5,5-6,1).

Состав FFFF: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 113,3 мг/мл (например, 102-125 мг/мл), 20 мМ буфера на основе гистидина (например, ± 2 мМ), 5% (вес/об.) сахарозы (например, $\pm 0,5\%$), 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 (например, 0,02-0,04%) и 50 мМ моногидрохлорида L-аргинина (например, ± 5 мМ) с pH 5,8 (например, 5,6-6,0 или 5,5-6,1).

Состав GGGG: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 114,3 мг/мл (например, 103-126 мг/мл), 10 мМ буфера на основе гистидина (например, ± 1 мМ), 5% (вес/об.) сахарозы (например, $\pm 0,5\%$), 0,03%

(вес/об.) полисорбата 20 (например, 0,02-0,04%) и 50 мМ L-аргинина (например, моногидрохлорида L-аргинина) (например, \pm 5 мМ) с рН 5,8 (например, 5,6-6,0 или 5,5-6,1).

Состав НННН: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 100,0 мг/мл (например, \pm 10 мг/мл), 20 мМ буфера на основе гистидина (например, \pm 2 мМ), 5% (вес/об.) сахарозы (например, \pm 0,5%), 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 (например, 0,02-0,04%) и 50 мМ моногидрохлорида L-аргинина (например, \pm 5 мМ) с рН 5,8 (например, 5,6-6,0 или 5,5-6,1).

Состав III: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 133,3 мг/мл (например, \pm 13 мг/мл), 20 мМ буфера на основе гистидина (например, \pm 2 мМ), 5% (вес/об.) сахарозы (например, \pm 0,5%), 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 (например, 0,02-0,04%) и 50 мМ моногидрохлорида L-аргинина (например, \pm 5 мМ) с рН 5,8 (например, 5,6-6,0 или 5,5-6,1).

Состав JJJJ: 150 мг/мл афлиберцепта (например, афлиберцепта) (например, \pm 15 мг/мл), 10 мМ фосфата натрия, 8% (вес/об.) сахарозы (например, \pm 0,8%), 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 (например, 0,02-0,04%) и 50 мМ гидрохлорида L-аргинина, рН 6,2 (например, 6,0-6,4 или 5,9-6,5).

Состав KKKK: содержащий рецептор VEGF слитый белок (например, афлиберцепт) в количестве 114,3 мг/мл (например, \pm 14 мг/мл), 20 мМ буфера на основе гистидина (например, \pm 2 мМ), 5% (вес/об.) сахарозы (например, \pm 0,5%), 0,03% (вес/об.) полисорбата 20 (например, 0,02-0,04%) и 50 мМ моногидрохлорида L-аргинина (например, \pm 5 мМ) с рН 5,8 (например, 5,6-6,0 или 5,5-6,1).

[0113] В варианте осуществления настоящего изобретения состав, который может быть введен субъекту, например, интравитреально, представляет собой водный фармацевтический состав, содержащий

содержащий рецептор VEGF слитый белок в количестве по меньшей мере приблизительно 100 мг/мл, содержащий два полипептида, каждый из которых содержит иммуноглобулиноподобный (Ig) домен 2 VEGFR1, Ig-домен 3 VEGFR2 и компонент мультимеризации (например, афлиберцепт);

приблизительно L-аргинин (например, в концентрации приблизительно 10-100 мМ);

сахарозу;

буфер на основе гистидина и

поверхностно-активное средство;

где состав характеризуется рН от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,8; при этом содержащий рецептор VEGF слитый белок содержит количество высокомолекулярных соединений, составляющее менее чем приблизительно 3,5%, сразу после изготовления и очистки и/или количество высокомолекулярных соединений, которое меньше или равно приблизительно 6%, после хранения в течение приблизительно 24 месяцев при приблизительно 2-8°C.

[0114] См. публикацию международной заявки на патент № WO2019/217927 и патент США № 11103552.

Лечение и введение

[0115] Настоящее изобретение предусматривает способы лечения ангиогенных нарушений со стороны глаза путем последовательного введения начальных нагрузочных доз, превышающих или равных (\geq) приблизительно 8 мг (например, приблизительно каждые 2-4 или 3-5 недель), антагониста VEGF (например, афлиберцепта) с последующими дополнительными дозами \geq приблизительно 8 мг каждые 12 недель антагониста VEGF (например, афлиберцепта). Например, в варианте осуществления настоящего изобретения способы по настоящему изобретению включают лечение или предупреждение ангиогенных нарушений со стороны глаза, таких как диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек или неоваскулярная AMD, путем введения последовательно одной или более (например, 3, 4 или 5) доз (например, \geq приблизительно 8 мг) приблизительно каждый месяц (или приблизительно каждые 28 дней, 28+5 дней или приблизительно каждые 4 недели) с последующим введением одной или более доз (например, \geq приблизительно 8 мг) приблизительно каждые 12 недель. Например, в варианте осуществления настоящего изобретения приблизительно 8 мг составляет 7,2 мг, 8,8 мг или 7,2-8,8 мг или 8 мг+приблизительно 10%.

[0116] Термины «начальная доза», «вторичные дозы» и «третичные дозы» относятся к временной последовательности введения антагониста VEGF (например, афлиберцепта). Соответственно, «начальная доза» представляет собой дозу, которую вводят в начале схемы лечения (также называется «исходной дозой»); «вторичные дозы» представляют собой дозы, которые вводят после начальной дозы; и «третичные дозы» представляют собой дозы, которые вводят после вторичных доз. Начальная доза имеет место в день 1 для целей подсчета или нумерации последующих дней (см. например, таблицы 1-1 и 1-2 в данном документе). Все из начальной, вторичной и третичной доз могут содержать одинаковое количество антагониста VEGF, но обычно будут отличаться друг от друга с точки зрения частоты введения. Однако в определенных вариантах осуществления количество антагониста VEGF, содержащегося в начальной, вторичной и/или третичной дозах, будут отличаться друг от друга (например, при необходимости корректироваться в сторону повышения или понижения) на протяжении курса лечения. Таким образом, схема введения доз по настоящему изобретению может быть представлена следующим образом:

однократная начальная доза (например, \geq приблизительно 8 мг) антагониста VEGF (например, афлиберцепта) с последующим введением

одной или более (например, 2, или 3, или 4) вторичных доз антагониста VEGF с последующим введением

одной или более третичных доз антагониста VEGF;

при этом каждую вторичную дозу вводят через 2-4 недели после введения непосредственно предшествующей дозы; и

при этом каждую третичную дозу вводят через приблизительно 12 недель после введения непосредственно предшествующей дозы. Начальная и вторичная дозы, вводимые перед третичными дозами, обычно могут обозначаться как «нагрузочные» дозы. Третичные дозы могут обозначаться как «поддерживающие» дозы.

[0117] Настоящее изобретение включает способы, в которых субъекту вводят одну или более дополнительных незапланированных доз по мере необходимости (PRN) в дополнение к введению любой из запланированных начальных, вторичных и/или третичных доз антагониста VEGF (например, афлиберцепта). Такие дозы PRN обычно вводятся по усмотрению лечащего врача в зависимости от конкретных потребностей субъекта.

[0118] В варианте осуществления настоящего изобретения способ включает введение вторичных доз субъекту, который получил начальную дозу;

способ включает введение оставшихся вторичных доз субъекту, который уже получил одну или более вторичных доз;

способ включает введение одной или более третичных доз субъекту, который уже получил вторичные дозы;

способ включает введение одной или более третичных доз субъекту, который уже получил одну или более третичных доз;

необязательно при этом субъект получает дозы в более ранний период в рамках схемы в одном фармацевтическом составе и дополнительные дозы в более поздний период в рамках схемы в другом фармацевтическом составе, например, содержащем другой буфер (например, где одна или более вторичных доз находятся в одном фармацевтическом составе, а третичные дозы находятся в другом фармацевтическом составе).

[0119] Введение доз каждый «месяц» означает введение доз приблизительно каждые 28 дней, приблизительно каждые 4 недели или приблизительно каждые 28+5 дней и может охватывать не более чем каждые 5 недель. Введение доз каждые «4 недели» означает введение доз приблизительно каждые 28 дней, приблизительно каждый месяц или приблизительно каждые 28+5 дней и может охватывать не более чем каждые 5 недель.

[0120] Введение доз каждые «2-4 недели» означает введение доз приблизительно каждые 2 недели, 3 недели или 4 недели. Введение доз каждые «8 недель» означает введение доз приблизительно каждые 2 месяца, приблизительно каждые 56 дней, 56+5 дней.

[0121] Введение доз каждые «12 недель» означает введение доз приблизительно каждые 3 месяца, приблизительно каждый квартал года, приблизительно каждые 84, 90 дней, 84+5 дней или 90+5 дней.

[0122] Доза, превышающая или равная приблизительно 8 мг, или \geq приблизительно 8 мг антагониста VEGF (например, афлиберцепта) включает 7,2 мг; 7,2-8,8 мг; 8,0 мг; 8,01 мг; 8,1 мг; 8,2 мг; 8,3 мг; 8,4 мг; 8,5 мг; 8,6 мг; 8,7 мг; 8,8 мг; 8,9 мг; 9 мг; 9,1 мг; 9,2 мг; 9,3

мг; 9,4 мг; 9,5 мг; 9,6 мг; 9,7 мг; 9,8 мг; 9,9 мг; 10,0 мг; 10,1 мг; 10,2 мг; 10,3 мг; 10,4 мг; 10,5 мг; 10,6 мг; 10,7 мг; 10,8 мг; 10,9 мг; 11 мг; 11,1 мг; 11,2 мг; 11,3 мг; 11,4 мг; 11,5 мг; 11,6 мг; 11,7 мг; 11,8 мг; 11,9 мг; 12 мг; 12,1 мг; 12,2 мг; 12,3 мг; 12,4 мг; 12,5 мг; 12,6 мг; 12,7 мг; 12,8 мг; 12,9 мг; 13 мг; 13,1 мг; 13,2 мг; 13,3 мг; 13,4 мг; 13,5 мг; 13,6 мг; 13,7 мг; 13,8 мг; 13,9 мг; 14 мг; 14,1 мг; 14,2 мг; 14,3 мг; 14,4 мг; 14,5 мг; 14,6 мг; 14,7 мг; 14,8 мг; 14,9 мг; 15 мг; 15,1 мг; 15,2 мг; 15,3 мг; 15,4 мг; 15,5 мг; 15,6 мг; 15,7 мг; 15,8 мг; 15,9 мг; 16 мг; 16,1 мг; 16,2 мг; 16,3 мг; 16,4 мг; 16,5 мг; 16,6 мг; 16,7 мг; 16,8 мг; 16,9 мг; 17 мг; 17,1 мг; 17,2 мг; 17,3 мг; 17,4 мг; 17,5 мг; 17,6 мг; 17,7 мг; 17,8 мг; 17,9 мг; 18 мг; 18,1 мг; 18,2 мг; 18,3 мг; 18,4 мг; 18,5 мг; 18,6 мг; 18,7 мг; 18,8 мг; 18,9 мг; 19 мг; 19,1 мг; 19,2 мг; 19,3 мг; 19,4 мг; 19,5 мг; 19,6 мг; 19,7 мг; 19,8 мг; 19,9 мг или 20 мг (\pm приблизительно 10%, \pm приблизительно 0,5 или+приблизительно 0,51 мг любого из вышеуказанного). В варианте осуществления настоящего изобретения дозировку ≥ 8 мг антагониста VEGF вводят в дозе, имеющей объем приблизительно 100 мкл или меньше, приблизительно 75 мкл или меньше или приблизительно 70 мкл или меньше, например, приблизительно 50 мкл; 51 мкл; 52 мкл; 53 мкл; 54 мкл; 55 мкл; 56 мкл; 57 мкл; 58 мкл; 59 мкл; 60 мкл; 61 мкл; 62 мкл; 63 мкл; 64 мкл; 65 мкл; 66 мкл; 67 мкл; 68 мкл; 69 мкл; 70 мкл; 71 мкл; 72 мкл; 73 мкл; 74 мкл; 75 мкл; 76 мкл; 77 мкл; 78 мкл; 79 мкл; 80 мкл; 81 мкл; 82 мкл; 83 мкл; 84 мкл; 85 мкл; 85-87 мкл; 86 мкл; 87 мкл; 88 мкл; 89 мкл; 90 мкл; 91 мкл; 92 мкл; 93 мкл; 94 мкл; 95 мкл; 96 мкл; 97 мкл; 98 мкл; 99 мкл; или 100 мкл (\pm приблизительно 4, 4,45, 4,5 или 5 микролитров).

[0123] Любая частота введения доз, указанная в данном документе, может в варианте осуществления настоящего изобретения выражаться как конкретная частота « ± 5 дней» (например, если указано «4 недели» настоящее изобретение также включает такие варианты осуществления, как 4 недели+5 дней).

[0124] «Последовательное введение» означает, что каждую дозу антагониста VEGF (например, афлиберцепта) вводят в глаз пациента в отдельный момент времени, например, в разные дни, разделенные заранее определенным интервалом (например, часами, днями, неделями или месяцами). Настоящее изобретение включает способы, которые предусматривают последовательное введение в глаз пациента однократной начальной дозы антагониста VEGF, за которой следуют одна или более вторичных доз антагониста VEGF, за которыми следуют одна или более третичных доз антагониста VEGF.

[0125] Эффективная или терапевтически эффективная доза антагониста VEGF, например, афлиберцепта, для лечения или предупреждения ангиогенного нарушения со стороны глаза относится к количеству антагониста VEGF, достаточному для уменьшения выраженности симптомов одного или более признаков и/или симптомов заболевания или состояния у субъекта, получающего лечение, либо посредством индуцирования регрессии или устранения таких признаков и/или симптомов, либо посредством подавления прогрессирования таких признаков и/или симптомов. В варианте осуществления настоящего изобретения эффективная или терапевтически эффективная доза антагониста VEGF составляет \geq приблизительно 8 мг каждый месяц с последующим введением один

раз в 12 недель.

[0126] «Ангиогенное нарушение со стороны глаза» означает любое заболевание глаза, которое вызвано ростом или пролиферацией кровеносных сосудов или протеканием кровеносных сосудов или ассоциировано с ними. Неограничивающие примеры ангиогенных нарушений со стороны глаза, которые поддаются лечению или предупреждению с применением способов по настоящему изобретению, включают:

- возрастную макулярную дегенерацию (неоваскулярную (nAMD)),
- макулярный отек (ME),
- макулярный отек, развившийся после окклюзии вен сетчатки (ME-RVO),
- окклюзию вен сетчатки (RVO),
- окклюзию центральной вены сетчатки (CRVO),
- окклюзию ветвей вены сетчатки (BRVO),
- диабетический макулярный отек (DME),
- хориоидальную неоваскуляризацию (CNV),
- неоваскуляризацию радужной оболочки,
- неоваскулярную глаукому,
- послеоперационный фиброз при глаукоме,
- пролиферативную витреоретинопатию (PVR),
- неоваскуляризацию диска зрительного нерва,
- неоваскуляризацию роговицы,
- неоваскуляризацию сетчатки,
- витреальную неоваскуляризацию,
- паннус,
- птеригий,
- васкулярную ретинопатию,

диабетические ретинопатии (DR) (например, непролиферативную диабетическую ретинопатию (например, характеризующуюся уровнем выраженности по шкале для оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS), составляющим приблизительно 47 или 53) или пролиферативную диабетическую ретинопатию; например, у субъекта, который не страдает DME) и

диабетическую ретинопатию у пациента, у которого имеется диабетический макулярный отек (DME).

[0127] В варианте осуществления настоящего изобретения у субъекта, получающего лечение ангиогенного нарушения со стороны глаза, как изложено в данном документе (например, три ежемесячные дозы приблизительно 8 мг афлиберцепта с последующим введением доз приблизительно 8 мг афлиберцепта каждые 12 недель), достигается одно или более из следующего:

в отношении остроты зрения (VA) или максимально скорректированной остроты зрения (BCVA) достигается:

отсутствие ухудшения остроты зрения или BCVA или улучшение остроты зрения

или BCVA;

отсутствие ухудшения остроты зрения или BCVA, например, по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 после введения начальной дозы, например, в соответствии с показателем по таблице ETDRS (группа по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии) или эквивалентным показателем по таблице Снеллена (например, отсутствие ухудшения на 5, 10 или 15 или более букв таблицы ETDRS (например, отсутствие ухудшения на 5 (или больше), 6 (или больше), 7 (или больше), 8 (или больше), 9 (или больше), 10 (или больше), 11 (или больше), 12 (или больше), 13 (или больше), 14 (или больше) или 15 (или больше) букв) или эквивалентный показатель по таблице Снеллена),

улучшение остроты зрения или BCVA, например, по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 после введения начальной дозы, например, в соответствии с показателем по таблице ETDRS или эквивалентным показателем по таблице Снеллена (например, улучшение на 5 или больше, 10 или больше или 15 или больше букв таблицы ETDRS (например, улучшение на 5 (или больше), 6 (или больше), 7 (или больше), 8 (или больше), 9 (или больше), 10 (или больше), 11 (или больше), 12 (или больше), 13 (или больше), 14 (или больше) или 15 (или больше) букв)); и/или

улучшение BCVA на приблизительно 6, или 7, или 8 букв (или больше) (например, в соответствии с показателем по таблице ETDRS или эквивалентным показателем по таблице Снеллена) по достижении недели 8 и поддержание улучшения на приблизительно 6, или 7, или 8 букв до по меньшей мере приблизительно недели 44;

в отношении толщины центральной области сетчатки (CRT) достигается:

уменьшение толщины центральной области сетчатки;

уменьшение толщины центральной области сетчатки на по меньшей мере приблизительно 123, 125, 131, 142, 147, 149, 150, 151, 156, 157, 158, 159, 161, 162, 166, 167, 168, 172, 173, 175, 177, 178 или 183 микрометра (или больше), например, по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 после введения начальной дозы, например, где исходная CRT (до лечения) составляет приблизительно 488, 492, 497 или 516 микрометров;

уменьшение CRT на приблизительно 47 микрометров (или больше) от приблизительно недели 12 до приблизительно недели 20 после введения начальной дозы, например, где CRT на исходном уровне составляет приблизительно 516 микрометров;

уменьшение CRT на приблизительно 17 микрометров (или больше) от приблизительно недели 24 до приблизительно недели 32 после введения начальной дозы, например, где CRT на исходном уровне составляет приблизительно 516 микрометров;

уменьшение CRT на приблизительно 18 микрометров (или больше) от приблизительно недели 36 до приблизительно недели 44 после введения начальной дозы, например, где CRT на исходном уровне составляет приблизительно 516 микрометров;

уменьшение толщины центральной области сетчатки на по меньшей мере приблизительно 4 или 24,3 микрометра (или больше) от приблизительно недели 12 до

приблизительно недели 16, например, где исходная CRT до лечения составляет приблизительно 516 микрометров;

уменьшение CRT на приблизительно 123, 131, 161 микрометр (или больше) (например, по достижении приблизительно недели 4, 8, 12, 16 или 20) и поддержание уменьшения до по меньшей мере приблизительно недели 44 после введения начальной дозы и/или

уменьшение CRT на приблизительно 159, 160, 161 или 162 микрометра (или больше) по достижении приблизительно недели 4, 8 или 12 и поддержание уменьшения на приблизительно 159, 160, 161 или 162 микрометра (или больше) до по меньшей мере приблизительно недели 44;

в отношении ретинальной жидкости достигается:

сухое состояние сетчатки (например, отсутствие IRF и отсутствие SRF; или отсутствие IRF; или отсутствие SRF, например, в центральном подполе или в макуле, например, согласно SD-OCT);

отсутствие жидкости в центральном подполе (например, отсутствие IRF и отсутствие SRF; или отсутствие IRF; или отсутствие SRF) по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 после введения начальной дозы (например, как измерено посредством SD-OCT);

отсутствие жидкости под пигментным эпителием сетчатки (RPE); например, по достижении приблизительно недели 16, например, до по меньшей мере приблизительно недели 44 после введения начальной дозы (например, как измерено посредством SD-OCT);

отсутствие SRF и IRF в макуле, например, согласно SD-OCT, например, по достижении недели 16 или недели 44 после введения начальной дозы, и/или

поддержание сухого состояния сетчатки, например, после его достижения (например, через 16 недель после введения начальной дозы) до по меньшей мере приблизительно недели 44 (например, как измерено посредством SD-OCT);

достигается:

уменьшение общего размера очага поражения на по меньшей мере приблизительно 3,3 мкм и/или размера области хориоидальной неоваскуляризации (CNV) на по меньшей мере приблизительно 3,2 мкм по сравнению с исходным уровнем по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44, например, где исходный общий размер очага поражения составляет приблизительно 7,7 мкм и/или исходный размер CNV составляет приблизительно 7,5 мкм;

отсутствие значительного повышения внутриглазного давления по сравнению с исходным уровнем по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 или по прошествии большего периода времени (например, до не более чем приблизительно 0,2 или 0,5 мм рт. ст.) и/или

отсутствие значительного повышения кровяного давления (например, систолического (S) или диастолического (D)) по сравнению с исходным уровнем по

достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 или по прошествии большего периода времени (например, до не более чем приблизительно 0,1 (S) или 0,9 (S), 1,0 (D) или 1,4 (D) мм рт. ст.); например, где исходное систолическое давление составляет приблизительно 125 мм рт. ст. или 129 мм рт. ст. и/или исходное диастолическое давление составляет приблизительно 72 мм рт. ст. или 74 мм рт. ст.;

и/или

в отношении эффективности или безопасности:

эффективность и/или безопасность у субъекта, страдающего DR или DME, являются аналогичными или более высокими, чем у афлиберцепта, который вводится интравитреально в дозе 2 мг примерно каждые 4 недели в течение первых 5 инъекций с последующим введением 2 мг примерно один раз в 8 недель или один раз в 2 месяца, например, где эффективность измеряется как повышение остроты зрения или BCVA и/или уменьшение толщины центральной области сетчатки, достижение сухого состояния сетчатки (например, отсутствие IRF и/или SRF), например, где безопасность оценивается по частоте неблагоприятных явлений (неблагоприятных явлений, возникающих во время лечения, которые возникают в любое время в течение 30 дней после любой инъекции), таких как внутриглазное воспаление, клинически значимое повышение кровяного давления, клинически значимое повышение внутриглазного давления, зрительное расстройство, плавающие помутнения в стекловидном теле, отслоение стекловидного тела, неоваскуляризация радужной оболочки и/или кровоизлияние в стекловидное тело; и/или

эффективность и/или безопасность у субъекта, страдающего nAMD, являются аналогичными или более высокими, чем у афлиберцепта, который вводится интравитреально в дозе 2 мг примерно каждые 4 недели в течение первых 3 инъекций с последующим введением 2 мг примерно один раз в 8 недель или один раз в 2 месяца, например, где эффективность измеряется как повышение остроты зрения или BCVA и/или уменьшение толщины центральной области сетчатки, достижение сухого состояния сетчатки (например, отсутствие IRF и/или SRF), например, где безопасность оценивается по частоте неблагоприятных явлений (неблагоприятных явлений, возникающих во время лечения, которые возникают в любое время в течение 30 дней после любой инъекции), таких как внутриглазное воспаление, клинически значимое повышение кровяного давления, клинически значимое повышение внутриглазного давления, зрительное расстройство, плавающие помутнения в стекловидном теле, отслоение стекловидного тела, неоваскуляризация радужной оболочки и/или кровоизлияние в стекловидное тело;

например, где такой эффект (например, улучшение в отношении BCVA, CRT и/или ретинальной жидкости) достигается и/или поддерживается до тех пор, пока в отношении субъекта применяется схема лечения.

[0128] Центральное субполе сетчатки представляет собой область диаметром 1 мм вокруг макулы. Сама макула имеет диаметр приблизительно 6 мм.

[0129] Настоящее изобретение также включает способы достижения любого одного

или более из вышеперечисленного (например, повышения VA или BCVA или уменьшения CRT) у субъекта, страдающего ангиогенным нарушением со стороны глаза, например, nAMD, DR или DME, включающие введение в глаз субъекта однократной начальной дозы антагониста VEGF (например, афлиберцепта), составляющей приблизительно 8 мг или больше, с последующим введением одной или более (например, 3, 4 или 5) вторичных доз антагониста VEGF, составляющих приблизительно 8 мг или больше, с последующим введением одной или более третичных доз антагониста VEGF, составляющих приблизительно 8 мг или больше; при этом каждую вторичную дозу вводят через приблизительно 2-4 недели после введения непосредственно предшествующей дозы; и при этом каждую третичную дозу вводят через приблизительно 12 недель после введения непосредственно предшествующей дозы.

[0130] Настоящее изобретение включает способы лечения или предупреждения ангиогенного нарушения со стороны глаза (например, nAMD, DR, DME или ME-RVO) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение в глаз субъекта однократной начальной дозы антагониста VEGF (например, афлиберцепта), составляющей приблизительно 8 мг или больше, с последующим введением одной или более вторичных доз антагониста VEGF, составляющих приблизительно 8 мг или больше, с последующим введением одной или более третичных доз антагониста VEGF, составляющих приблизительно 8 мг или больше; при этом каждую вторичную дозу вводят через приблизительно 2-4 недели после введения непосредственно предшествующей дозы; и при этом каждую третичную дозу вводят через приблизительно 12 недель после введения непосредственно предшествующей дозы;

где у субъекта достигается изменение толщины центральной области сетчатки по сравнению с исходным уровнем в начале лечения, как показано на фигуре 54 или фигуре 55 (или большее уменьшение), например, к моменту времени, представленному для такого изменения; и/или

где у субъекта достигается изменение толщины центральной области сетчатки в течение периода времени, указанного в прямоугольной вставке на фигуре 54 (или большее уменьшение),

и/или

где у субъекта достигается изменение BCVA по сравнению с исходным уровнем в начале лечения, как показано на фигуре 56 (или большее увеличение), например, к моменту времени, показанному для такого изменения (такое изменение в BCVA может выражаться в увеличении показателя, представленного количеством букв по таблице ETDRS, или эквивалентного показателя по таблице Снеллена); и/или

где у субъекта не наблюдается какое-либо одно или более из TEAE, связанных с глазом, представленных на фигуре 58, серьезных TEAE, связанных с глазом, представленных на фигуре 59, внутриглазного воспаления, любого из явлений, связанных с внутриглазным давлением, представленных на фигуре 61, нежелательных явлений TEAE, не связанных с глазом, представленных на фигуре 63, серьезных нежелательных

явлений ТЕАЕ, не связанных с глазом, представленных на фигуре 64, ТЕАЕ, связанных с гипертонией, представленных на фигуре 65, и/или явления согласно АРТС.

Максимально скорректированная острота зрения (BCVA)

[0131] Максимально скорректированная острота зрения (BCVA) может измеряться различными способами, известными из уровня техники. Во-первых, определение надлежащего уровня рефракции хрусталика, необходимого для максимальной коррекции остроты зрения (VA) субъекта, определяется до проверки максимально скорректированной остроты зрения (BCVA) с использованием таблицы для определения остроты зрения.

[0132] Две отдельные таблицы VA используются для тестирования правого и левого глаза (например, буквенная таблица ETDRS 1 с использованием опто типов Слоуна и буквенная таблица ETDRS 2 с использованием опто типов Слоуна соответственно), а третья таблица для определения рефракции используется для тестирования соответствующей рефракции (например, буквенная таблица ETDRS R с использованием опто типов Слоуна). Особенности таблиц Слоуна являются высококонтрастные буквы Слоуна одинаковой сложности, по 5 букв в каждом из 14 рядов, а также геометрическая прогрессия размера букв (и таким образом арифметическая прогрессия логарифма минимального угла разрешения [LogMAR]) из ряда в ряд. В таблицах имеются различные последовательности букв.

[0133] Существуют три основных компонента определения рефракции в соответствии с протоколом ETDRS: определение силы сферы, определение оси цилиндра и определение силы цилиндра с применением способов, известных практикующим специалистам в данной области техники. Для оценивания рефракции, если субъект носит контактные линзы и очки, его или ее следует уведомить относительно необходимости исключить ношение контактных линз в день обследования или снятия их за 30-60 минут до определения рефракции. Пробную оправу помещают и настраивают на лице субъекта таким образом, чтобы линзовые элементы, помещенные в рамку, были параллельны передней плоскости орбит и центрированы перед зрачками. (Для получения субъективного значения рефракции допустимо использовать фороптер. Однако для тестирования остроты зрения линзы из конечного определения значения рефракции по фороптеру необходимо помещать в оправу и перепроверять конечное значение сферы).

[0134] BCVA может быть измерена сначала в одном глазу с использованием таблицы для определения остроты зрения, а затем в другом глазу с использованием другой таблицы для определения остроты зрения (например, таблиц 1 и 2, как обсуждалось в данном документе), где каждая таблица остается скрытой от просмотра до тех пор, пока исследуемый глаз не будет готов к тестированию. Расстояние от глаз субъекта до таблицы для определения остроты зрения обычно составляет 4 метра (13 футов и 1,5 дюйма или 157,5 дюйма). Субъекта следует попросить осуществлять прочтение медленно (например, со скоростью не более чем одна буква в секунду). Глаза, посредством которых осуществляется корректное прочтение 19 или меньше букв на расстоянии 4 метров, можно тестировать на расстоянии 1 метр.

[0135] Два широко используемых инструмента для тестирования остроты зрения (VA) или BCVA включают предназначенные для определения VA таблицы Снеллена и группы по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии (ETDRS) (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1, Arch Ophthalmol. 1985 Dec; 103(12): 1796-806; Chen et al., Comparison of visual acuity estimates using three different letter charts under two ambient room illuminations. 2012; 60(2): 101-104; Bailey & Lovie, New design principles for visual acuity letter charts, 1976; 53(11): 740-745; Shamir et al., Comparison of Snellen and Early Treatment Diabetic Retinopathy Study charts using a computer simulation, Int. J. Ophthalmology 9(1): 119-123 (2016); Kaiser, Prospective Evaluation of Visual Acuity Assessment: A Comparison of Snellen Versus ETDRS Charts in Clinical Practice (An AOS Thesis), Trans Am Ophthalmol Soc 2009; 107:311-324). Версия таблицы Бейли-Лови (Bailey & Lovie, New design principles for visual acuity letter charts. Am J Optometry Physiol Opt 1976; 53:740-745) была модифицирована в 1982 году на основе рекомендаций Комитета по зрению Национальной академии наук, Национального исследовательского совета и Рабочей группы 39, а также доктора Рика Ферриса для использования группой по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии (ETDRS). «Таблица ETDRS» и протокол проверки зрения с помощью данной таблицы обычно используются в клинических испытаниях. В случае таблицы ETDRS тестирование обычно проводится с более короткого расстояния (13 футов (или 4 метра) вместо 20 футов), чем в случае таблицы Снеллена, но при этом не предоставляется возможности использовать зеркала для имитации правильного расстояния, имеется одинаковое количество букв в каждой строке (по пять букв в каждой) и имеются равные интервалы между буквами и строками в логарифмическом масштабе. В таблице Снеллена для измерения остроты зрения используется геометрическая шкала, при этом нормальное зрение на расстоянии устанавливается на 20/20. В варианте осуществления настоящего изобретения VA или BCVA могут быть выражены в показателях по таблице ETDRS или Снеллена. Значения показателя VA по таблице ETDRS можно преобразовывать в соответствующее значение эквивалентного показателя по таблице Снеллена с применением способов, известных из уровня техники. В варианте осуществления настоящего изобретения VA или BCVA измеряют с использованием таблицы ETDRS или таблицы Снеллена.

Точная доставка дозы лекарственного средства

[0136] Настоящее изобретение предусматривает способы, представленные в данном документе, в которых антагонист VEGF (например, афлиберцепт) доставляют с высокой степенью точности, например, с использованием устройства для доставки лекарственного средства (DDD) (например, с объемом 0,5 мл), являющегося либо предварительно заполненным, либо допускающим заполнение из флакона, и обеспечивающего доставку объема от 70 до 100 микролитров со средним объемом приблизительно 81, или 82, или 81-82 микролитра, например, со стандартным отклонением приблизительно 4, или 5, или 4-5 микролитров (например, приблизительно

4,5 или 4,46 микролитра) или меньше. В варианте осуществления настоящего изобретения DDD представляет собой шприц, например, с ½-дюймовой иглой 30 калибра.

[0137] Одним средством для обеспечения точности дозы, подлежащей доставке с использованием устройства, такого как шприц, является применение шприца, в котором объем дозы определяется устройством. Если объем дозы определяется устройством, то устройство предназначено только для доставки однократного объема (например, 87 микролитров) или однократного объема с ограниченной степенью допустимой погрешности (\pm 4-5 микролитров). Таким образом, при правильном применении пользователь не может ввести неправильную дозу (например, не может доставить из устройства объем, превышающий заданный).

[0138] Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых точная дозировка приблизительно 8 мг или больше представляет собой дозу, составляющую приблизительно 9, 9,3, 9,33, 9,7, 9,8, 9,9, 9,7-9,9 мг или больше+приблизительно 0,5 или+приблизительно 0,51 мг, которые доставляются в глаз субъекта. Объем, в котором доставляется доза, может составлять, например, приблизительно 70, 81, 82, 81,7, 85, 86, 87, 85-87 микролитров+приблизительно 4, 4,45, 4,5 или 5 микролитров. Дозы могут доставляться посредством устройства для доставки дозы (DDD), которое представляет собой шприц.

[0139] Высокоточные дозы антагониста VEGF (например, афлиберцепта) могут быть доставлены, например, в объеме, который определяется устройством (где устройство представляет собой шприц), посредством способа, который включает стадии (а) осуществления предварительной подготовки шприца (например, предварительно заполненного шприца) с удалением таким образом воздуха из шприца и избеганием тем самым попадания воздуха в глаз посредством продвижения штока поршня на заранее определенное расстояние в корпус шприца до тех пор, пока продвижение штока поршня не будет останавливать упор; (b) вращения штока поршня вокруг продольной оси и (c) приведения в действие штока поршня с извлечением заранее определенного (определяемого устройством) объема (например, приблизительно 70, 81, 82, 81,7, 85, 86, 87, 85-87 микролитров+приблизительно 4, 4,45, 4,5 или 5 микролитров) состава.

[0140] В варианте осуществления настоящего изобретения устройство для доставки лекарственного средства (DDD) содержит

цилиндр, предусматривающий продольную ось, область проксимального конца и область дистального конца, при этом область проксимального конца предусматривает отверстие, при этом цилиндр выполнен с возможностью приема поступающего в него лекарственного средства;

шток поршня, расположенный по меньшей мере частично внутри цилиндра и выступающий из отверстия, где шток поршня предусматривает рейку, имеющую множество зубцов; и

шестерню, имеющую множество зубцов, выполненных с возможностью взаимодействия с множеством зубцов рейки,

где вращение шестерни относительно рейки перемещает по меньшей мере часть штока поршня вдоль продольной оси цилиндра; например, который дополнительно содержит вал, прикрепленный к шестерне, при этом вращение вала вращает шестерню относительно рейки, которая может включать в себя маховик, прикрепленный к валу. В варианте осуществления настоящего изобретения DDD дополнительно предусматривает увеличительный прибор, расположенный в области дистального конца цилиндра. В варианте осуществления настоящего изобретения DDD дополнительно предусматривает стопорное устройство внутри цилиндра, где стопорное устройство прикреплено к дистальному концу штока поршня. В варианте осуществления настоящего изобретения DDD дополнительно предусматривает круглый храповой механизм, расположенный соосно с шестерней, где круглый храповой механизм имеет диаметр, меньший, чем диаметр шестерни; подпружиненную собачку, расположенную на внутренней окружности шестерни, где собачка выполнена с возможностью взаимодействия с храповым механизмом; и вал, прикрепленный к храповому механизму, где вращение вала в одном направлении вызывает вращение шестерни, и вращение вала в другом направлении не вызывает вращения шестерни, например, где храповой механизм расположен внутри шестерни. В варианте осуществления настоящего изобретения шестерня предусматривает множество зубцов, имеющих первую высоту, и стопорный зубец, имеющий вторую высоту, превышающую первую высоту, например, где вторая высота стопорного зубца предупреждает взаимодействие шестерни с множеством зубцов рейки, и/или где вторая высота стопорного зубца выполнена с возможностью приведения в контакт с одним из штока поршня и рейки для остановки вращения шестерни. В варианте осуществления настоящего изобретения шток поршня предусматривает внутреннюю колонку и наружный просвет, и при этом рейка расположена на внутренней колонке, например, где вращение шестерни относительно рейки перемещает внутреннюю колонку штока поршня независимо от наружного просвета, и/или дополнительно предусматривает отсоединяемый вал, прикрепленный к шестерне, где вал предупреждает перемещение наружного просвета штока поршня относительно цилиндра, и где удаление вала обеспечивает перемещение наружного просвета штока поршня относительно цилиндра. В варианте осуществления настоящего изобретения шток поршня дополнительно предусматривает корпус и фланец, где фланец проходит частично вдоль продольной длины корпуса и имеет ширину, превышающую ширину корпуса; при этом цилиндр дополнительно содержит фиксатор поршня, при этом фиксатор поршня предусматривает сквозное отверстие, выполненное с возможностью прохождения фланца через второй фиксатор поршня в определенной ориентации.

[0141] В варианте осуществления настоящего изобретения устройство для доставки лекарственного средства (DDD) содержит

цилиндр, предусматривающий продольную ось, область проксимального конца и область дистального конца, а также внутреннюю часть, при этом область проксимального конца предусматривает отверстие и внутреннюю часть, предусматривающую область с

винтовой резьбой; и

шток поршня, расположенный по меньшей мере частично внутри цилиндра и выступающий из отверстия, где шток поршня предусматривает область с винтовой резьбой, выполненную с возможностью взаимодействия с областью с винтовой резьбой внутренней части цилиндра,

при этом вращение штока поршня вокруг продольной оси устройства для доставки лекарственного средства перемещает шток поршня вдоль продольной оси. В варианте осуществления настоящего изобретения шток поршня дополнительно предусматривает лапку, выступающую из штока поршня в первом направлении и расположенную проксимально относительно области с винтовой резьбой штока поршня, и при этом область с винтовой резьбой во внутренней части цилиндра дополнительно предусматривает паз, размер и конфигурация которого обеспечивают возможность прохождения лапки через область с винтовой резьбой во внутренней части цилиндра, например, где паз предусматривает первый сегмент, параллельный продольной оси устройства для доставки лекарственного средства, и второй сегмент, перпендикулярный продольной оси устройства для доставки лекарственного средства,

при этом паз может предусматривать третий сегмент, параллельный продольной оси устройства для доставки лекарственного средства, где второй сегмент находится между первым сегментом и третьим сегментом. В варианте осуществления настоящего изобретения лапка представляет собой первую лапку, и при этом шток поршня дополнительно предусматривает вторую лапку, выступающую из штока поршня во втором направлении, противоположном первому направлению, и при этом область с винтовой резьбой во внутренней части цилиндра дополнительно предусматривает второй паз, размер и конфигурация которого обеспечивают возможность прохождения второй лапки через область с винтовой резьбой во внутренней части цилиндра.

[0142] В варианте осуществления настоящего изобретения устройство для доставки лекарственного средства предусматривает

цилиндр, имеющий область проксимального конца, область дистального конца, отверстие в области проксимального конца, внутреннюю часть и область с винтовой резьбой во внутренней части;

втулку, расположенную частично внутри цилиндра и выступающую из отверстия в области проксимального конца цилиндра, при этом втулка предусматривает область с винтовой резьбой, взаимодействующую с областью с винтовой резьбой во внутренней части цилиндра;

шток поршня, расположенный по меньшей мере частично внутри втулки; и

стопорное устройство внутри цилиндра и расположенное дистально относительно втулки, при этом стопорное устройство соединено с дистальным концом штока поршня,

где вращение втулки в первом направлении вокруг продольной оси устройства для доставки лекарственного средства перемещает втулку по направлению к области дистального конца цилиндра. В варианте осуществления настоящего изобретения

вращение втулки в первом направлении перемещает стопорное устройство в направлении области дистального конца цилиндра. В варианте осуществления настоящего изобретения втулка предусматривает внутренний канал, и стопорное устройство имеет диаметр, превышающий диаметр внутреннего канала; и/или втулка предусматривает лапку, расположенную на внешней стороне втулки, где лапка расположена проксимально относительно области с винтовой резьбой внутренней части цилиндра, и где лапка обеспечивает остановку движения втулки по направлению к области дистального конца цилиндра, например, где лапка выполнена с возможностью остановки движения втулки по направлению к области дистального конца цилиндра после осуществления предварительной подготовки устройства для доставки лекарственного средства или где лапка представляет собой первую лапку, и где втулка дополнительно предусматривает вторую лапку, расположенную на внешней стороне втулки, при этом вторая лапка расположена дистально относительно области с винтовой резьбой внутренней части цилиндра, при этом вторая лапка останавливает движение втулки по направлению к области проксимального конца цилиндра.

[0143] В варианте осуществления настоящего изобретения устройство для доставки лекарственного средства содержит

цилиндр, предусматривающий область проксимального конца и область дистального конца, при этом область проксимального конца предусматривает отверстие;

шток поршня, предусматривающий корпус и фланец, при этом фланец проходит частично вдоль продольной длины корпуса и имеет ширину, превышающую ширину корпуса, шток поршня расположен по меньшей мере частично внутри цилиндра и выступает из отверстия;

первый фиксатор поршня, расположенный в цилиндре, при этом первый фиксатор поршня выполнен с возможностью блокировки входа фланца в цилиндр; и

второй фиксатор поршня, расположенный в цилиндре, при этом второй фиксатор поршня предусматривает сквозное отверстие, выполненное с возможностью прохождения фланца через второй фиксатор поршня в определенной ориентации.

Например, в варианте осуществления настоящего изобретения первый фиксатор поршня является съемным и/или хрупким. В варианте осуществления настоящего изобретения расстояние между первым фиксатором поршня и вторым фиксатором поршня эквивалентно расстоянию, которое должно пройти стопорное устройство для обеспечения предварительной подготовки устройства для доставки лекарственного средства; и/или шток поршня выполнен с возможностью вращения вокруг продольной оси устройства для доставки лекарственного средства.

[0144] Вещества из такого DDD (например, состав, содержащий афлиберцепт, как описано в данном документе), имеющего шток поршня и цилиндр, можно извлекать следующим образом:

продвижение штока поршня на заранее определенное расстояние в цилиндр до тех пор, пока продвижению штока поршня не будет противодействовать упор;

дезактивация упора и

приведение в действие штока поршня (например, который предусматривает фланец, где упор предусматривает фиксатор, который предупреждает вхождение фланца в цилиндр; или который предусматривает фланец, где упор содержит фиксатор, который предупреждает вхождение фланца в цилиндр) с осуществлением доставки вещества.

Продвижение штока поршня может включать стадию вращения шестерни относительно рейки, расположенной на штоке поршня, например, где упор содержит отсоединяемый вал, прикрепленный к шестерне, и где дезактивация упора предусматривает отсоединение вала от шестерни. Дезактивация упора может включать в себя стадию вращения штока поршня. В варианте осуществления настоящего изобретения дезактивация упора включает стадию удаления фиксатора и/или разрушения фиксатора.

[0145] В варианте осуществления настоящего изобретения устройство для доставки лекарственного средства предусматривает

цилиндр, предусматривающий продольную ось, область проксимального конца и область дистального конца, при этом область проксимального конца предусматривает отверстие и рейку, расположенную во внутренней части цилиндра, при этом рейка имеет множество зубцов, при этом цилиндр выполнен с возможностью приема поступающего в него лекарственного средства;

шток поршня, расположенный по меньшей мере частично внутри цилиндра и выступающий из отверстия, где шток поршня предусматривает рейку, имеющую множество зубцов; шестерню, имеющую множество зубцов, выполненных с возможностью взаимодействия с множеством зубцов рейки штока поршня; и

внутренний поршень, соединенный с шестерней посредством штока, при этом вращение шестерни относительно рейки штока поршня приводит к перемещению внутреннего поршня вдоль продольной оси цилиндра;

например, где зубцы шестерни дополнительно выполнены с возможностью взаимодействия с множеством зубцов рейки, расположенной на цилиндре. В варианте осуществления настоящего изобретения шестерня представляет собой первую шестерню и дополнительно предусматривает вторую шестерню, расположенную соосно с первой шестерней, при этом вторая шестерня имеет диаметр, меньший, чем диаметр первой шестерни, и множество зубцов, выполненных с возможностью взаимодействия с множеством зубцов рейки, расположенной на цилиндре, где вращение первой шестерни приводит к вращению второй шестерни относительно рейки, расположенной на цилиндре, и к перемещению внутреннего поршня вдоль продольной оси цилиндра.

[0146] См. публикацию международной заявки на патент № WO2019/118588.

[0147] В варианте осуществления настоящего изобретения устройство для доставки лекарственного средства (DDD) предусматривает

корпус;

шток поршня, расположенный частично внутри корпуса;

выступ, отходящий от штока поршня; и

блокирующий компонент, соединенный с проксимальной концевой частью корпуса, где блокирующий компонент представляет собой деталь в виде фланца,

при этом в случае, если выступ находится в первом положении относительно блокирующего компонента, блокирующий компонент ограничивает перемещение штока поршня в дистальном направлении до первой крайней точки, а в случае, если выступ находится во втором положении относительно блокирующего компонента, блокирующий компонент ограничивает перемещение штока поршня в дистальном направлении до второй крайней точки. В варианте осуществления настоящего изобретения DDD дополнительно предусматривает стопорное устройство, расположенное в корпусе, где перемещение штока поршня в дистальном направлении перемещает стопорное устройство в дистальном направлении; и лекарственное средство, расположенное в корпусе между стопорным устройством и дистальным концом корпуса, при этом посредством перемещения штока поршня в дистальном направлении до первой крайней точки обеспечивается предварительная подготовка устройства для доставки лекарственного средства, а посредством перемещения штока поршня в дистальном направлении до второй крайней точки обеспечивается извлечение заранее определенного объема лекарственного средства из дистального конца устройства.

В варианте осуществления настоящего изобретения перемещение выступа из первого положения во второе положение предусматривает поворачивание штока поршня относительно блокирующего компонента. В варианте осуществления настоящего изобретения DDD дополнительно предусматривает полость на проксимальной стороне блокирующего компонента, при этом полость имеет размер и конфигурацию, обеспечивающие размещение части выступа, где в случае, если выступ находится во втором положении относительно блокирующего компонента, выступ расположен проксимально относительно полости таким образом, что перемещение штока поршня в дистальном направлении перемещает выступ в полость; например, где полость представляет собой первую полость и дополнительно предусматривает вторую полость на проксимальной стороне блокирующего компонента, при этом вторая полость имеет размер и конфигурацию, обеспечивающие размещение части выступа, при этом первая и вторая полости расположены на противоположных сторонах центральной продольной оси устройства для доставки лекарственного средства. В варианте осуществления настоящего изобретения шток поршня проходит через отверстие в блокирующем компоненте. В варианте осуществления настоящего изобретения DDD дополнительно предусматривает приводную часть на проксимальной концевой части штока поршня, где выступ выступает из приводной части, например, где приводная часть предусматривает, как правило, цилиндрическую форму, имеющую диаметр, превышающий ширину остальной части штока поршня, при этом выступ выступает со стороны обычно цилиндрической формы, и при этом приводная часть дополнительно содержит опорный элемент для большого пальца на проксимальном конце приводной части и кольцо на внешней поверхности со стороны обычно цилиндрической формы; например, дополнительно предусматривает

проксимальный кольцевой выступ на блокирующем компоненте, где приводная часть частично входит внутрь проксимального кольцевого выступа; например, где шток поршня дополнительно предусматривает пару удлинений, выступающих дистально из приводной части, и блокирующий компонент (например, который предусматривает одно или более углублений, образованных вдоль нижней стенки блокирующего компонента; и где часть каждого удлинения выполнена с возможностью вхождения в одно или более углублений при перемещении штока поршня дистально относительно блокирующего компонента для обеспечения перемещения штока поршня дистально до второй крайней точки; или который предусматривает одно или более углублений, образованных вдоль нижней стенки блокирующего компонента; и где часть каждого удлинения выполнена с возможностью вхождения в одно или более углублений при перемещении штока поршня дистально относительно блокирующего компонента для обеспечения перемещения штока поршня дистально до второй крайней точки; или который предусматривает пару внутренних канавок, образованных вдоль боковой стенки блокирующего компонента; и где часть каждого удлинения выполнена с возможностью вхождения в по меньшей мере одну из пар внутренних канавок при вращении штока поршня относительно блокирующего компонента для расширения удлинений радиально-кнаружи из сжатого состояния в расслабленное состояние) предусматривает пару отверстий; и где часть каждого удлинения выполнена с возможностью вхождения в одно из пары отверстий в первой крайней точке. В варианте осуществления настоящего изобретения выступ представляет собой первый выступ и дополнительно предусматривает второй выступ, проходящий от штока поршня в направлении, противоположном первому выступу. В варианте осуществления настоящего изобретения блокирующий компонент соединен с корпусом с возможностью скольжения и предусматривает третью полость и пару ребер, которые проходят в третью полость, при этом корпус предусматривает верхний фланец, а пара ребер выполнена с возможностью взаимодействия с верхним фланцем, размещенным в третьей полости; при этом пара внутренних ребер выполнена с возможностью приложения направленной в дистальном направлении силы к верхнему фланцу. В варианте осуществления настоящего изобретения блокирующий компонент соединен с корпусом с возможностью скольжения и предусматривает пару подвижных лапок, которые выполнены с возможностью взаимодействия с корпусом; и при этом пара подвижных лапок поддается отклонению в латеральном направлении при помещении корпуса в блокирующий компонент и выполнена с возможностью приложения к корпусу силы, направленной радиально-кнутри. В варианте осуществления настоящего изобретения блокирующий компонент дополнительно предусматривает пару упоров для пальцев, и каждый из упоров для пальцев предусматривает текстурированную поверхность, имеющую заранее определенный паттерн, который усиливает сцепление применительно к блокирующему компоненту.

[0148] В варианте осуществления настоящего изобретения устройство для доставки лекарственного средства (DDD) предусматривает

корпус;

шток поршня, имеющий дистальный конец, приводимый в контакт со стопорным устройством внутри корпуса, и проксимальный конец, предусматривающий приводную часть с опорным элементом для большого пальца;

множество выступов, отходящих от приводной части; и

блокирующий компонент, расположенный на корпусе, при этом блокирующий компонент предусматривает проксимальный кольцевой выступ, имеющий множество пазов,

при этом, в случае если выступы и пазы находятся в первой конфигурации относительно друг друга, блокирующий компонент ограничивает перемещение штока поршня в дистальном направлении до первой крайней точки, а в случае, если выступы и пазы находятся во второй конфигурации, блокирующий компонент ограничивает перемещение штока поршня в дистальном направлении до второй крайней точки, где во второй конфигурации пазы выполнены с возможностью приема выступов при перемещении штока поршня в дистальном направлении. В варианте осуществления настоящего изобретения выступы и пазы выполнены с возможностью перемещения из первой конфигурации во вторую конфигурацию путем вращения приводной части вокруг продольной оси относительно блокирующего компонента, где в случае, если выступы и пазы находятся во второй конфигурации, выступы и пазы в первой конфигурации являются неподвижными; и/или

разница между первой крайней точкой и второй крайней точкой эквивалентна расстоянию, которое должно пройти стопорное устройство, чтобы вытеснить заранее определенный объем лекарственного средства из дистального конца корпуса, и где обеспечивается предупреждение перемещения штока поршня из второй крайней точки до первой крайней точки; и/или множество выступов предусматривает два выступа, расположенных симметрично вокруг приводной части; и/или блокирующий компонент дополнительно содержит пару упоров для пальцев; и/или устройство для доставки лекарственного средства представляет собой предварительно заполненный шприц; и/или устройство для доставки лекарственного средства является изменяемым: (а) из состояния до применения в предварительно подготовленное состояние путем перемещения штока поршня в продольном направлении (например, где шток поршня предусматривает шейку, расположенную в дистально относительно приводной части, где шейка взаимодействует с отверстием в блокирующем компоненте с обеспечением предупреждения перемещения штока поршня в проксимальном направлении, например, где шейка дополнительно взаимодействует с отверстием в блокирующем компоненте с обеспечением предупреждения перемещения устройства для доставки лекарственного средства из состояния, обеспечивающего возможность доставки, в предварительно подготовленное состояние) до тех пор, пока шток поршня не достигнет первой крайней точки; (b) из предварительно подготовленного состояния в состояние, обеспечивающее возможность доставки, путем вращения штока поршня относительно блокирующего компонента до тех

пор, пока выступы и блокирующий компонент не окажутся во второй конфигурации; и (с) из состояния, обеспечивающего возможность доставки, в состояние после применения путем перемещения штока поршня в продольном направлении до тех пор, пока поршень не достигнет второй крайней точки, где устройство для доставки лекарственного средства не является изменяемым из состояния после применения в состояние, обеспечивающее возможность доставки, из состояния, обеспечивающего возможность доставки, в предварительно подготовленное состояние или из предварительно подготовленного состояния в состояние до применения. В варианте осуществления настоящего изобретения

если шток поршня находится во второй крайней точке, стопорное устройство не находится в контактном взаимодействии с дистальным концом корпуса.

[0149] В варианте осуществления настоящего изобретения устройство для доставки лекарственного средства предусматривает

корпус;

шток поршня, предусматривающий

дистальную часть, приводимую в контакт со стопорным устройством внутри корпуса;

проксимальный конец, предусматривающий, как правило, цилиндрическую приводную часть, расположенную снаружи корпуса; и

два выступа, проходящие от противоположных сторон приводной части в симметричной конфигурации; и

блокирующий компонент, соединенный с корпусом, при этом блокирующий компонент предусматривает кольцевой выступ, выполненный с возможностью приема дистального участка приводной части; и две полости в кольцевом выступе, имеющие отверстия, обращенные в проксимальном направлении, где каждая полость выполнена с возможностью приема дистальной части одного из двух выступов;

при этом шток поршня выполнен с возможностью продольного перемещения и вращения вокруг продольной оси относительно блокирующего компонента, и

при этом в случае, если устройство для доставки лекарственного средства находится в состоянии до применения, выступы и отверстия полости не совмещены в продольном направлении, а в случае, если устройство для доставки лекарственного средства находится в состоянии, обеспечивающем возможность доставки, выступы и отверстия полости выровнены в продольном направлении. В варианте осуществления настоящего изобретения блокирующий компонент дополнительно предусматривает упор для пальцев и дополнительно предусматривает ребристую поверхность на стороне приводной части. В варианте осуществления настоящего изобретения шток поршня дополнительно предусматривает два удлинения, выступающих дистально относительно приводной части; и множество отверстий в кольцевом выступе блокирующего компонента, где часть каждого удлинения выполнена с возможностью вхождения в одно из множества отверстий при перемещении штока поршня в дистальном направлении относительно блокирующего компонента.

[0150] В варианте осуществления настоящего изобретения устройство для доставки лекарственного средства предусматривает

корпус;

стопорное устройство, расположенное внутри корпуса;

втулку, имеющую проксимальный конец и дистальный конец, при этом дистальный конец расположен внутри корпуса, проксимально относительно стопорного устройства; и

шток поршня, расположенный по меньшей мере частично внутри втулки;

где в случае, если стопорное устройство находится в готовом к применению положении, продвижение в дистальном направлении одного из (а) только втулки, (b) только штока поршня или (с) как втулки, так и штока поршня вместе относительно корпуса обеспечивает перемещение стопорного устройства в предварительно подготовленное положение, и где в случае, если стопорное устройство находится в предварительно подготовленном положении, продвижение в дистальном направлении другого из (а) только втулки, (b) только штока поршня или (с) как втулки, так и штока поршня вместе относительно корпуса обеспечивает перемещение стопорного устройства в положение завершения введения дозы. Например, в варианте осуществления настоящего изобретения DDD дополнительно предусматривает съемный блокирующий компонент (например, где блокирующий компонент представляет собой зажим, закрепленный с возможностью удаления вокруг по меньшей мере части втулки), расположенный между проксимальной частью втулки и проксимальным концом корпуса, при этом блокирующий компонент препятствует продвижению втулки в дистальном направлении относительно корпуса, где продвижение втулки в дистальном направлении относительно корпуса после удаления блокирующего компонента обеспечивает перемещение стопорного устройства в предварительно подготовленное положение. В варианте осуществления настоящего изобретения DDD дополнительно предусматривает съемный фиксирующий компонент (например, штифт, лапку или стержень), который соединяет шток поршня с втулкой, где продвижение в дистальном направлении как втулки, так и штока поршня вместе относительно корпуса приводит стопорное устройство в предварительно подготовленное положение, при этом продвижение в дистальном направлении только штока поршня относительно корпуса после удаления фиксирующего компонента приводит стопорное устройство в положение завершения введения дозы. В варианте осуществления настоящего изобретения в положении завершения введения дозы проксимальный конец штока поршня упирается в дистальный конец втулки таким образом, что обеспечивается предупреждение дальнейшего продвижения штока поршня в дистальном направлении относительно корпуса. В варианте осуществления настоящего изобретения DDD дополнительно предусматривает выступ, расположенный на штоке поршня; и внутренний выступ, расположенный на внутренней стенке втулки дистально относительно выступа штока поршня, где продвижение в дистальном направлении только штока поршня относительно корпуса приводит стопорное устройство в предварительно подготовленное

положение и приводит выступ штока поршня в контакт с внутренним выступом втулки, и где продвижение в дистальном направлении как штока поршня, так и втулки относительно корпуса после того, как выступ штока поршня был приведен в контакт с внутренним выступом втулки, приводит стопорное устройство в положение завершения введения дозы. В варианте осуществления настоящего изобретения втулка предусматривает упор для пальцев. В варианте осуществления настоящего изобретения DDD дополнительно предусматривает упор, расположенный на проксимальном конце корпуса, при этом размер упора обеспечивает возможность останавливать продвижение в дистальном направлении втулки или штока поршня после того, как стопорное устройство достигает положения завершения введения.

[0151] В варианте осуществления настоящего изобретения устройство для доставки лекарственного средства предусматривает

корпус;

штоки поршня, имеющий дистальную часть, расположенную внутри корпуса, и проксимальную часть, расположенную снаружи проксимального конца корпуса, при этом проксимальная часть имеет ширину, превышающую ширину дистальной части; и

преграждающий элемент, который в создающем преграду положении относительно штока поршня предупреждает продвижение штока поршня в дистальном направлении из предварительно подготовленного положения в положение завершения введения дозы,

где смещение преграждающего элемента из блокирующего положения обеспечивает возможность продвижения штока поршня в дистальном направлении к положению завершения введения дозы, например, дополнительно предусматривая кольцевой выступ, прикрепленный к проксимальной концевой части корпуса, при этом кольцевой выступ окружает проксимальную часть штока поршня; и выступающая часть кольцевого выступа проходит радиально кнутри относительно кольцевого выступа, где проксимальная часть штока поршня предусматривает канал, в который проникает выступающая часть кольцевого выступа, при этом канал предусматривает периферийный путь и осевой путь завершения введения дозы, где преграждающий элемент содержит выступающую часть кольцевого выступа, которая в случае расположения в периферийном пути канала предупреждает продвижение штока поршня в дистальном направлении в положение завершения введения дозы, и где смещение преграждающего элемента из блокирующего положения предусматривает поворачивание штока поршня вокруг продольной оси для совмещения выступающей части кольцевого выступа с осевым путем завершения введения дозы. Например, в варианте осуществления настоящего изобретения канал дополнительно предусматривает осевой путь осуществления предварительной подготовки, смещенный относительно осевого пути завершения введения дозы и соединенный с осевым путем завершения введения дозы посредством периферийного пути, и при этом предусматривается перемещение штока поршня в дистальном направлении таким образом, что выступающая часть кольцевого выступа, перемещаясь по осевому пути осуществления предварительной подготовки, приводит к перемещению

штока поршня в предварительно подготовленное положение. В варианте осуществления настоящего изобретения DDD дополнительно предусматривает упор для пальцев. В варианте осуществления настоящего изобретения проксимальная часть штока поршня предусматривает выступающую часть, проходящую радиально наружу, и устройство для доставки лекарственного средства дополнительно предусматривает вращающийся центрирующий компонент, расположенный между проксимальной частью штока поршня и корпусом, при этом центрирующий компонент предусматривает канал, причем размер канала и его конфигурация обеспечивают возможность вмещать выступающую часть штока поршня, где преграждающий элемент содержит стенку канала, которая блокирует дистальный осевой путь выступающей части штока поршня, когда шток поршня находится в предварительно подготовленном положении, и где смещение преграждающего элемента из создающего преграду положения предусматривает вращение центрирующего компонента для удаления стенки канала с дистального осевого пути выступающей части штока поршня, например, дополнительно предусматривающей упор для пальцев, соединенный с проксимальной концевой частью корпуса, где вращающийся центрирующий компонент расположен между упором для пальцев и проксимальной частью штока поршня. В варианте осуществления настоящего изобретения DDD дополнительно предусматривает деталь в виде фланца, расположенную на проксимальном конце корпуса, где преграждающий элемент предусматривает съемный колпачок, который в случае нахождения в создающем преграду положении относительно штока поршня частично располагается между проксимальной частью штока поршня и деталью в виде фланца. В варианте осуществления настоящего изобретения снятие колпачка обеспечивает возможность проксимальной части штока поршня продвинуться в положение завершения введения дозы, где в положении завершения введения дозы проксимальная часть штока поршня приводится в контакт с деталью в виде фланца. В варианте осуществления настоящего изобретения съемный колпачок закрывает проксимальную часть штока поршня, в случае если он находится в создающем преграду положении. В варианте осуществления настоящего изобретения DDD дополнительно предусматривает кольцевой выступ, расположенный между проксимальным концом корпуса и проксимальной частью штока поршня, при этом кольцевой выступ образует отверстие, размер которого обеспечивает возможность размещения проксимальной части штока поршня при продвижении штока поршня в дистальном направлении за пределы предварительно подготовленного положения; где преграждающий элемент содержит лапку, выступающую радиально наружу из проксимальной части штока поршня, при этом лапка предупреждает входение проксимальной части штока поршня в отверстие кольцевого выступа, и где глубина отверстия кольцевого выступа совпадает с расстоянием, на которое шток поршня должен перемещаться для продвижения в дистальном направлении до положения завершения введения дозы, например, где смещение преграждающего элемента из блокирующего положения предусматривает либо удаление лапки, либо сжатие лапки в сторону проксимальной части штока поршня; и/или

где лапка представляет собой первую лапку, и где преграждающий элемент дополнительно содержит вторую лапку, выступающую радиально наружу из проксимальной части штока поршня в направлении, противоположном направлению, в котором выступает первая лапка; и/или где преграждающий элемент содержит лапку, которая в создающем преграду положении расположена между корпусом и проксимальной частью штока поршня, и где шток поршня предусматривает геометрическую конфигурацию, расположенную проксимально относительно лапки, при этом геометрическая конфигурация не может продвигаться вперед в дистальном направлении за пределами лапки, когда лапка находится в создающем преграду положении. Например, смещение преграждающего элемента может предусматривать удаление лапки из устройства для доставки лекарственного средства путем вытягивания лапки. В варианте осуществления настоящего изобретения DDD дополнительно предусматривает деталь в виде фланца, где часть лапки расположена внутри полости детали в виде фланца. В варианте осуществления настоящего изобретения смещение преграждающего элемента предусматривает удаление лапки из устройства для доставки лекарственного средства путем разрушения лапки. В варианте осуществления настоящего изобретения преграждающий элемент предусматривает деталь в виде фланца, которая в создающем преграду положении расположена проксимально относительно проксимального конца корпуса между проксимальной частью штока поршня и корпусом и отделена от проксимального конца корпуса съемным блокирующим компонентом, и где смещение преграждающего элемента из блокирующего положения предусматривает удаление блокирующего компонента и смещение детали в виде фланца в дистальном направлении по направлению к проксимальному концу корпуса. В варианте осуществления настоящего изобретения шток поршня предусматривает выступающую часть, проходящую радиально наружу, где преграждающий элемент предусматривает рычаг, имеющий концевой участок, который в создающем преграду положении расположен дистально относительно выступающей части и блокирует перемещение выступающей части в дистальном направлении и тем самым перемещение штока поршня в дистальном направлении, и где смещение преграждающего элемента из создающего преграду положения предусматривает приведение в действие рычага для удаления концевой участка рычага из его положения, находящегося дистально относительно выступающей части. В варианте осуществления настоящего изобретения продвижение штока поршня в дистальном направлении за пределы положения завершения введения дозы предупреждается посредством контактного взаимодействия между проксимальной частью штока поршня и частью детали в виде фланца, соединенной с корпусом.

[0152] В варианте осуществления настоящего изобретения устройство для доставки лекарственного средства предусматривает

корпус;

штулку, прикрепленную к корпусу, при этом штулка предусматривает проксимальный конец, дистальный конец и отверстие, расположенное в периферийной

стенке втулки;

шток поршня, проходящий через втулку, при этом шток поршня предусматривает дистальную концевую часть, расположенную внутри корпуса, и выступ, проходящий в радиальном направлении;

при этом шток поршня может продвигаться в дистальном направлении в корпус из готового к применению положения в предварительно подготовленное положение, где в предварительно подготовленном положении выступ штока поршня расположен внутри отверстия, и при этом дальнейшему продвижению штока поршня в дистальном направлении противодействует контактное взаимодействие между выступом и стенкой отверстия, и где к выступу может быть приложено давление для преодоления противодействия дальнейшему продвижению штока поршня в дистальном направлении. В варианте осуществления настоящего изобретения отверстие во втулке представляет собой второе отверстие, и при этом втулка дополнительно предусматривает первое отверстие, расположенное в периферийной стенке втулки проксимально относительно второго отверстия, и третье отверстие, расположенное в периферийной стенке втулки дистально относительно второго отверстия, где в готовом к применению положении выступ штока поршня расположен в первом отверстии, и при этом дальнейшему продвижению штока поршня в дистальном направлении противодействует контактное взаимодействие между выступом и стенкой первого отверстия, и где после дальнейшего продвижения штока поршня в дистальном направлении за пределами предварительно подготовленного положения выступ штока поршня располагается в третьем отверстии, и при этом предупреждается дальнейшее продвижение штока поршня в дистальном направлении. В варианте осуществления настоящего изобретения выступ, проходящий в радиальном направлении, представляет собой первый выступ, и при этом шток поршня дополнительно предусматривает второй выступ, проходящий в радиальном направлении, противоположный первому выступу, и при этом прижатие первого и второго выступов друг к другу при приложении осевого давления в дистальном направлении к штоку поршня обеспечивает преодоление сопротивления дальнейшему продвижению штока поршня в дистальном направлении. В варианте осуществления настоящего изобретения выступ предусматривает постепенно сужающийся в дистальном направлении профиль, способствующий продвижению штока поршня в дистальном направлении.

[0153] В варианте осуществления настоящего изобретения устройство для доставки лекарственного средства предусматривает

корпус;

шток поршня, предусматривающий дистальную концевую часть, расположенную внутри корпуса, и вращаемый элемент; а также

втулку, прикрепленную к корпусу, при этом втулка предусматривает проксимальное отверстие, в которое может продвигаться шток поршня,

где вращение вращаемого элемента вызывает продвижение штока поршня в дистальном направлении в предварительно подготовленное положение, и где после

достижения штоком поршня предварительно подготовленного положения дальнейшему вращению вращаемого элемента оказывается противодействие. В варианте осуществления настоящего изобретения DDD дополнительно предусматривает кольцевой выступ, расположенный на проксимальном конце корпуса, при этом внутренняя часть кольцевого выступа предусматривает проксимальную часть с винтовой резьбой, образующую проксимальный спиральный путь, где вращаемый элемент содержит проксимальную часть штока поршня, предусматривающую выступ, где проксимальная часть штока поршня может вращаться вокруг продольной оси с обеспечением движения выступа в дистальном направлении вдоль проксимального спирального пути, и где после того, как выступ достигает конца проксимальной части с винтовой резьбой кольцевого выступа, шток поршня находится в предварительно подготовленном положении, например, где после того, как шток поршня приходит в предварительно подготовленное положение, шток поршня может быть вдавлен в осевом направлении в корпус для продвижения штока поршня в дистальном направлении в положение завершения введения дозы; и/или где внутренняя часть кольцевого выступа дополнительно предусматривает дистальную часть с винтовой резьбой, где винтовая резьба дистальной части с винтовой резьбой образует дистальный спиральный путь, являющийся смещенным относительно проксимального спирального пути и противоположным ему, при этом совмещение выступа с дистальным спиральным путем устанавливает шток поршня в предварительно подготовленное положение, и при этом вращение проксимальной части штока поршня обеспечивает перемещение выступа в дистальном направлении вдоль дистального спирального пути, обеспечивая продвижение штока поршня в дистальном направлении в положение завершения введения дозы.

[0154] Вещество можно извлекать с использованием такого DDD, которое имеет шток поршня и корпус, причем это может осуществляться посредством способа, включающего

(а) продвижение штока поршня на заранее определенное расстояние в корпус до тех пор, пока продвижению штока поршня не будет противодействовать упор;

(b) вращение штока поршня вокруг продольной оси и

(c) приведение в действие штока поршня с извлечением заранее определенного объема вещества,

где ни одна из стадий (а), (b) и (c) не является обратимой. В варианте осуществления настоящего изобретения DDD дополнительно предусматривает деталь в виде фланца, имеющую кольцевой выступ, и при этом продвижение штока поршня и приведение в действие штока поршня предусматривает вдавливание приводной части штока поршня в кольцевой выступ детали в виде фланца; например, где шток поршня содержит выступ, и где кольцевой выступ детали в виде фланца упирается в выступ, противодействуя продвижению штока поршня. Например, в варианте осуществления настоящего изобретения, где вращение штока поршня предусматривает поворачивание приводной части штока поршня относительно детали в виде фланца до тех пор, пока

выступ на штоке поршня не станет совмещенным в продольном направлении с полостью в кольцевом выступе детали в виде фланца, что может дополнительно предусматривать продвижение выступа в полость до тех пор, пока выступ не упрется в дистальную сторону полости, при этом извлекается заранее определенный объем вещества в случае, когда выступ упирается в дистальную сторону полости.

[0155] См. публикацию международной заявки на патент № WO2020/247686.

ПРИМЕРЫ

[0156] Пример 1. Рандомизированное односторонне проводимое в слепом режиме исследование фазы 2, контролируемое активным препаратом сравнения, применительно к безопасности, переносимости и эффективности повторных доз афлиберцепта, вводимого в высоких дозах, у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией (испытание CANDELA).

[0157] В этом многоцентровом рандомизированном одностороннем проводимом в слепом режиме исследовании фазы 2 у пациентов с nAMD изучалась эффективность, безопасность и переносимость HD (доз 8 мг) по сравнению с IAI (доз 2 мг). Схема введения доз в исследовании представлена на фигуре 1. Исследование состояло из периода скрининга/определения исходного уровня, периода лечения и визита в конце исследования (EOS) в неделю 44. Пациентов осматривали ежемесячно до недели 44. Сто шесть подходящих пациентов рандомизировали на 2 группы в соотношении 1:1. Одна группа получала IAI, а другая получала HD. Исследуемый продукт вводили интравитреально (IVT) ежемесячно в течение 3 начальных инъекций (исходный уровень, неделя 4 и неделя 8) с последующими дополнительными дозами в недели 20 и 32. В недели 24, 28, 36 и 40 пациентов оценивали и они получали дозу (на уровне их рандомизированной дозы), если соблюдался любой из следующих критериев (критерии PRN):

ухудшение на ≥ 5 букв, начиная с недели 20, в отношении BCVA вследствие прогрессирования заболевания или

результаты оценки анатомических характеристик, которые рассматриваются как угрожающие зрению, такие как ухудшение статуса в отношении ретинальной жидкости или его сохранение, новый случай или ухудшающийся статус в отношении PED (отслойка пигментного эпителия), новое или некупируемое кровоизлияние и т. д.

[0158] Ниже приведены части протокола, в соответствии с которым проводилось клиническое испытание CANDELA с участием людей.

[0159] Исследование также включает фармакокинетическое (PK) подисследование с частым сбором образцов крови (подисследование с частым определением PK) для определения системных концентраций лекарственного средства и процедур оценки PK у примерно 15 пациентов из каждой группы из выбранных исследовательских центров. Дополнительные пациенты (не более чем на примерно 50% больше в каждой группе лечения) могут быть включены в подисследование с частым определением PK для обеспечения сбора адекватных данных.

График введения доз

[0160] График введения доз для групп IAI и HD представлен ниже в таблице 1-1.

Таблица 1-1. График введения доз для групп IAI и HD в исследовании CANDELA

	Скрининг 1 и 2	День 1 (BL)	Нед. 4, анализ для определения безопасности			Нед. 16, анализ эффективности					Нед. 44, анализ в рамках EOS			
			Нед. 4	Нед. 8	Нед. 9	Нед. 12	Нед. 16*	Нед. 20	Нед. 24	Нед. 28	Нед. 32	Нед. 36	Нед. 40	Нед. 44
IAI - 2 мг 50 мкл		X	X	X	BP/ PK			X	PRN	PRN	X	PRN	PRN	
HD - 8 мг 70 мкл		X	X	X	BP/ PK			X	PRN	PRN	X	PRN	PRN	

[0161] Дополнительные визиты для подисследования с частым определением PK:

дни 2, 3, 5, 8, 15 и 22;

процедуры определения кровяного давления и забора образцов для фармакокинетического анализа при всех визитах;

анализ мочи (UA) в дни 8 и 15.

[0162] Неделя 16: дополнительное лечение допускается после обсуждения со спонсором.

[0163] См. также таблицу 1-2 в данном документе. Как обсуждается в данном примере, схемы введения доз IAI предусматривают дозы по 2 мг, предоставляемые, как определено в таблице 1-1; а схемы введения доз HD предусматривают дозы по 8 мг, предоставляемые, как указано в таблице 1-1.

Первичные конечные точки

[0164] Сопервичными конечными точками являются:

безопасность, которая будет оцениваться путем оценки неблагоприятных явлений, возникших во время лечения (TEAE), и серьезных неблагоприятных явлений (SAE) до недели 4; и

доля пациентов без ретинальной жидкости в центральном подполе в неделю 16.

Вторичные конечные точки

[0165] В данном исследовании отсутствуют вторичные конечные точки.

Поисковые конечные точки

[0166] Поисковыми конечными точками являются:

доля пациентов без ретинальной жидкости в центральном подполе в неделю 44;
 доля пациентов без ретинальной жидкости в центральном подполе в неделю 16;
 изменение толщины центральной области сетчатки (CRT) по сравнению с исходным уровнем до недели 16 и недели 44;

доля пациентов без интратретинальной жидкости (IRF) в неделю 16 и неделю 44;

доля пациентов без субретинальной жидкости (SRF) в неделю 16 и неделю 44;

доля пациентов без жидкости под пигментным эпителием сетчатки (RPE) в неделю 16 и неделю 44;

доля пациентов, способных поддерживать сухое состояние сетчатки (общая жидкость, IRF и/или SRF)

до недели 44;

доля пациентов, способных поддерживать 12-недельный интервал введения доз от недели 8

до недели 44;

изменение CRT между визитами для введения доз в период от недели 8 до недели 44;

изменение максимально скорректированной остроты зрения (BCVA) по сравнению с исходным уровнем и доли

пациентов с улучшением и ухудшением зрения до недели 16 и недели 44;

изменение размера очага поражения и размера области хориоидальной неоваскуляризации (CNV) по сравнению с исходным уровнем

до недели 20 и недели 44;

другие результаты, связанные с безопасностью (например, TEAE, SAE, основные показатели жизнедеятельности, клинические лабораторные показатели и внутриглазное давление [IOP]), по сравнению с исходным уровнем до недели 16 и недели 44 и

системная РК свободного и связанного афлиберцепта, оцениваемая от исходного уровня до недели 44.

Переменные эффективности

[0167] Переменная эффективности, относящаяся к первичной конечной точке эффективности, является оценкой ретинальной жидкости. Переменными эффективности, относящимися к поисковым конечным точкам, являются:

оценка уровней ретинальной жидкости (общая жидкость, IRF и SRF) и толщины сетчатки посредством

спектральной оптической когерентной томографии (SD-OCT или просто OCT);

интервал введения доз;

острота зрения;

размер очага поражения.

Переменные безопасности

[0168] Переменная безопасности, относящаяся к первичной конечной точке безопасности, представляет собой долю пациентов с TEAE и SAE.

Переменными безопасности, относящимися к поисковым конечным точкам, являются:

обследования органа зрения;
 основные показатели жизнедеятельности;
 клинические лабораторные показатели;
 ИОР.

Фармакокинетические переменные

[0169] РК-переменные представляют собой концентрации свободного и связанного афлиберцепта в плазме крови в каждый момент времени с использованием как редкого сбора образцов, так и частого сбора образцов.

Планируемое число пациентов

[0170] В исследовании будут включены примерно 100 пациентов, которые будут рандомизированы в соотношении 1:1.

Исследуемая популяция

[0171] Исследуемая популяция состоит из пациентов с nAMD, ранее не получавших лечение.

Критерии включения

[0172] Для соответствия требованиям включения в исследование пациент должен соответствовать следующим критериям как при скрининговых, так и при рандомизационных визитах:

1. Мужчины или женщины в возрасте ≥ 50 лет с активным субфовеальным CNV, вызванным nAMD,

включая перифовеальные очаги поражения, которые затрагивают центральную ямку в исследуемом глазу согласно оценке

независимого центра интерпретации данных.

2. Максимально скорректированная острота зрения (BCVA) согласно группе по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии

(ETDRS): буквенный показатель от 78 до 24 (эквивалентный показатель по таблице Снеллена от 20/32 до 20/320) для исследуемого глаза.

3. Готовность и способность соблюдать требования визитов в клинику и выполнять связанные с исследованием процедуры.

4. Предоставление информированного согласия, подписанного принимающим участие в исследовании пациентом или его законным представителем.

Критерии исключения

[0173] Пациент, который соответствует любому из нижеследующих критериев при скрининговых или рандомизационных визитах, будет исключен из исследования.

1. Проявление CNV в любом глазу по любой причине, кроме nAMD.

2. Субретинальное кровоизлияние в исследуемом глазу, занимающее $\geq 50\%$ от общей площади очага поражения.

3. Проявление DME или диабетической ретинопатии (определяемой как наличие

более чем 1 микроаневризма) в

любом глазу у пациентов с сахарным диабетом.

4. Предыдущее применение IVT средств на основе антитела к VEGF (афлиберцепт, ранибизумаб, бевацизумаб,

бролуцизумаб, пегаптаниб натрия) в отношении исследуемого глаза.

5. Предыдущее введение IVT исследуемых средств в любой глаз (например, моноклональных антител к ang-2/антител к VEGF , генная терапия).

6. Предыдущее применение интраокулярных или периокулярных кортикостероидов в течение 120 дней относительно периода скрининга или лечение с использованием стероидного имплантата IVT в любое время в исследуемом глазу.

7. Лечение с использованием окриплазмина в исследуемом глазу в любое время.

8. Капсулотомия с использованием иттрий-алюминиевого граната в исследуемом глазу в течение 14 дней после скрининговых визитов.

9. Витреоретинальное оперативное вмешательство (включая склеральное пломбирование) в исследуемом глазу в анамнезе.

10. Внутриглазное давление ≥ 25 мм рт. ст. в исследуемом глазу.

11. Проявление инфекционного блефарита, кератита, склерита или конъюнктивита в любом глазу.

12. Любое внутриглазное воспаление/инфекция в любом глазу в течение 90 дней относительно скринингового визита.

13. Любой макулярный разрыв стадии 2 и выше в исследуемом глазу в анамнезе.

14. Текущие неоваскуляризация радужной оболочки, кровоизлияние в стекловидное тело или тракционная отслойка сетчатки, видимые при процедурах скрининговой оценки в исследуемом глазу.

15. Только 1 функционирующий глаз, даже если этот глаз подходил для исследования по другим причинам (например, BCVA при счете пальцев или меньше в глазу с худшим зрением).

16. Глазные состояния с ухудшенным прогнозом для парного глаза.

17. Невозможность получения фотографий глазного дна, проведения флуоресцеиновой ангиографии (FA) или OCT (например, вследствие непрозрачности сред, аллергии на краситель флуоресцеин или отсутствия венозного доступа) для исследуемого глаза.

18. Любое предыдущее системное введение антитела к VEGF.

19. Неконтролируемый сахарный диабет по мнению исследователя.

20. Неконтролируемое ВР (определяется как систолическое > 140 мм рт. ст. или диастолическое > 90 мм рт. ст.). Пациенты могут получать лечение с помощью не более чем 3 средств, которые, как известно,

обладают противогипертоническими эффектами в отношении артериальной гипертонии для достижения адекватного контроля ВР. Это ограничение применяется в отношении лекарственных средств, которые могли бы использоваться для лечения гипертонии, даже если их основным показанием для пациента не являлся контроль

ВР. Любые недавние изменения в лекарственных препаратах, которые, как известно, влияют на ВР, должны быть стабильными в течение 90 дней до скринингового визита.

21. Вариация на более чем 10% в отношении 3 измерений ВР перед рандомизацией, зарегистрированных при

визитах для скрининга 1, скрининга 2 и рандомизации.

22. Острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака или инфаркт миокарда/

острый коронарный синдром в анамнезе, имевшие место в течение 180 дней относительно скринингового визита.

23. Почечная недостаточность, диализ или пересадка почки в анамнезе.

24. Известная чувствительность к любому из соединений исследуемого состава.

25. Члены исследовательской группы клинического центра и/или его/ее ближайшие родственники, за исключением случаев предварительного одобрения, предоставленного спонсором.

26. Беременные или кормящие женщины.

27. Женщины с детородным потенциалом*, которые не желают использовать высокоэффективное

средство контрацепции до введения начальной дозы/начала первой процедуры лечения во время исследования и в течение

по меньшей мере 90 дней после введения последней дозы. Высокоэффективные средства контрацепции включают:

а. стабильное применение комбинированных (содержащих эстроген и прогестаген) гормональных средств

контрацепции (пероральных, интравагинальных, трансдермальных) или гормональных средств контрацепции, содержащих только прогестоген

(пероральных, инъекционных, имплантируемых), ассоциированных с подавлением овуляции,

инициировавших 2 или больше менструальных цикла до скрининга;

б. внутриматочную спираль (IUD); внутриматочную гормоновыделяющую систему (IUS);

с. двустороннюю перевязку маточных труб;

д. вазэктомию у партнера;

е. и/или половое воздержание†, ‡.

*У женщин в постменопаузе должна быть аменорея в течение по меньшей мере 12

месяцев, чтобы они не считались обладающими детородным потенциалом. Женщинам с документально подтвержденной гистерэктомией или перевязкой маточных труб не требуются тестирование в отношении беременности и контрацепция.

† Половое воздержание считается высокоэффективным способом только в том случае, если оно определяется как воздержание от гетеросексуальных контактов в течение всего периода риска, ассоциированного с исследуемым лечением.

‡ Периодическое воздержание (календарный, симптомтермальный, постовульционный способы), прерванный половой акт (coitus interruptus), использование только спермицидов и способ лактационной аменореи (LAM) не являются приемлемыми способами контрацепции. Женский презерватив и мужской презерватив нельзя применять вместе.

28. Участие в экспериментальном исследовании в течение 30 дней до скринингового визита, в котором

проводилось лечение с использованием любого лекарственного средства (за исключением витаминов и минеральных веществ) или устройства.

29. Любое другое внутриглазное оперативное вмешательство в течение 12 недель (84 дня) до скринингового визита (см.

критерий исключения № 9).

30. Трансплантация роговицы или дистрофия роговицы в исследуемом глазу в анамнезе.

31. Любое параллельно имеющееся состояние в исследуемом глазу, которое по мнению

исследователя может либо повышать риск для пациента сверх ожидаемого от стандартных процедур IVT-инъекций, либо которое иным образом может создать препятствия при осуществлении

процедуры инъекции или оценки эффективности или безопасности.

32. Другие заболевание, метаболическая дисфункция, результат физикального обследования или результат клинического

лабораторного исследования в анамнезе, дающие обоснованное подозрение на заболевание или состояние, наличие которых противопоказано при применении исследуемого лекарственного средства или которые могут повлиять на интерпретацию результатов исследования или подвергнуть пациента высокому риску осложнений при лечении.

[0174] Дополнительные критерии исключения для подисследования с частым определением РК

1. Предыдущая IAI в парном глазу.
2. Пациенты, принимающие более чем 2 противогипертоических лекарственных препарата.
3. Пациенты с известной сердечной аритмией.
4. Пациенты, у которых по мнению исследователя вряд ли будет иметь место

стабильное ВР в течение

течение периода исследования (например, вследствие известного несоблюдения режима применения лекарственных препаратов).

Экспериментальные и эталонные виды лечения

[0175] HD будет предоставляться в виде жидкого состава во флаконе. Целевая концентрация афлиберцепта составляет 114,3 мг/мл. Доза будет доставляться в инъекционном объеме 70 микролитров. IAI будет предоставляться в виде жидкого состава во флаконе. Целевая концентрация афлиберцепта составляет 40 мг/мл. Доза будет доставляться в инъекционном объеме 50 микролитров.

Дополнительное лечение

[0176] Отклонение от графика лечения, определенного в протоколе, не рекомендуется. Следует приложить усилия для обеспечения соблюдения интервалов введения доз, указанных в протоколе. Однако если по мнению исследователя пациент не может соблюдать интервал введения доз, указанный в протоколе, ввиду стойкого или ухудшающегося заболевания и требует промежуточной инъекции, то пациент может получать дополнительное лечение в неделю 16. Исследователь должен приложить разумные усилия, чтобы проконсультироваться с руководителем исследования или уполномоченным спонсором, прежде чем будет разрешено дополнительное лечение.

[0177] Пациенты получают свою рандомизированную дозу афлиберцепта, если установлено, что будет вводиться дополнительное средство лечения. Пациенты, которые получают дополнительное лечение, будут продолжать получать рандомизированное лечение при будущих визитах и останутся в режиме маскирования данных применительно назначенному лечению. Данные, полученные для пациентов, получающих дополнительное лечение, будут подвергаться цензурированию с момента введения дополнительного средства лечения.

Модификация дозы

[0178] Модификация дозы для отдельного пациента не допускается.

Сопутствующие лекарственные препараты

[0179] Любое средство лечения, вводимое с момента получения информированного согласия до последнего визита в рамках исследования, будет считаться сопутствующим лекарственным препаратом. Оно включает лекарственные препараты, прием которых начат до исследования и продолжается во время исследования.

[0180] Если до лечения в исследуемый глаз вводится сопутствующий лекарственный препарат (например, антибиотик или анестетик), то его также необходимо вводить для лечения парного глаза.

Запрещенные лекарственные препараты

[0181] Пациентам не разрешается получать какое-либо стандартное или исследуемое средство лечения nAMD применительно к исследуемому глазу, кроме назначенного им исследуемого лечения с помощью HD или IAI, как указано в протоколе. Это включает лекарственные препараты, вводимые локально (например, IVT-, местный,

обследовани е															
Основные показатели жизнедеятел ьности ^{11, 12,} 13	X	X ¹⁴	X	X	X	X ¹ ₄	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X														X
Неблагопри ятные явления	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Лабораторные испытания¹⁵															
Гематологи я	X						X								X
Процедура исследования	Скрининговый визит 1	Скрининговый визит 2	Визит 3 для определения исходного уровня	Визит 4	Визит 5	Визит 6	Визит 7	Визит 8	Визит 9	Визит 10	Визит 11	Визит 12	Визит 13	Визит 14	Визит 15 EOS
Месяц			0	1	2	-	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Неделя			0	4	8	-9	12	16	20	24	28	32	36	40	44
День	от - 21 до -1	от - 20 до - 1	1	29	57	61	85	113	141	169	197	225	253	281	309
Биохимичес кий анализ крови	X						X								X
Тест на беременнос ть (женщины с	X Сыво ротка кров		X Моча	X Мо ча	X М оч а				X М оч а	X Мо ча	X М оч а	X М оч а	X Мо ча	X М оч а	

детородным потенциалом) ¹⁶	и														
Анализ мочи/UPCR ¹⁷	X			X ¹⁸		X									X
Сбор образцов для фармакокинетического анализа и исследования:															
Образцы для определения РК (частый сбор) ¹⁹			См. график ниже	X	X	X	X	X	X	X		X			X
Образцы для определения РК (редкий сбор) ²⁰			X		X	X	X			X		X			X
Образец для исследования ²¹			X												X
Образец геномной ДНК (необязательно) ⁴			X												

[0185] BCVA=максимально скорректированная острота зрения, ECG=электрокардиограмма, EOS=конец исследования, ETDRS=группа по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии, FA=флуоресцеин,

ангиография, FBR=будущее биомедицинское исследование, FP=фотография глазного дна, IOP=внутриглазное давление, PK=фармакокинетика, PRN=по мере необходимости (при необходимости), SDOCT =

спектральная оптическая когерентная томография, UPCR=соотношение белок мочи:креатинин.

[0186] Сноски

1. Для пациентов в подисследовании с частым определением PK окно между визитами составляет ± 0 дней.

2. Для пациентов в подисследовании с частым определением PK окно между визитами составляет ± 2 дня.

3. Подписывается только пациентами, участвующими в подисследовании с частым определением PK и в дополнение к

ICF исследования.

4. ICF (форма информированного согласия) для необязательного геномного подисследования и подисследования FBR должна быть представлена пациентам во время скринингового визита и может быть подписана при любом последующем визите, в котором пациент решит участвовать после скрининга. Забор образца геномной ДНК следует осуществлять в первый день 1/на исходном уровне (до введения дозы) или во время любого визита в рамках исследования у пациентов, подписавших ICF для подисследования.

5. За рекомендациям по инъекциям исследуемого лекарственного средства следует обращаться к фармацевтическому руководству. После инъекции исследуемого лекарственного средства

пациенты будут наблюдаться в течение примерно 30 минут.

6. Пациентам будут вводиться дозы по мере необходимости в соответствии с критериями, изложенными в данном документе.

7. Пациенты, включенные в исследование в исследовательских центрах, участвующих в необязательном подисследовании зрительных функций, могут

проходить дополнительные тесты зрительной функции. Подробную информацию см. в руководстве по процедурам, выполняемым в рамках исследования.

8. Внутриглазное давление будет измеряться билатерально во время всех визитов в рамках исследования. В дни введения исследуемого

лекарственного средства IOP следует также измерять через примерно 30 минут после

введения исследуемого лекарственного средства только в исследуемом глазу. Внутриглазное давление будет измеряться

с использованием аппланационной тонометрии Гольдмана или тонометра Topo-
pen™ и должен применяться такой же способ

измерения у каждого пациента на протяжении всего исследования.

9. Обратную офтальмоскопию следует проводить билатерально при всех визитах. В

дни, когда

вводится исследуемое лекарственное средство, ее также следует осуществлять немедленно после введения

исследуемого лекарственного средства (только исследуемый глаз).

10. Такая же система визуализации на основе SD-OCT/FA/FP, которая использовалась при скрининге и в день 1, должна использоваться при всех последующих визитах для каждого пациента. Перед введением доз будет выполняться получение изображений для обоих глаз

при каждом необходимом визите.

11. Основные показатели жизнедеятельности (температура, ВР, частота сердечных сокращений) должны измеряться до инъекции согласно

процедуре, описанной в руководстве по процедурам, выполняемым в рамках исследования. Процедуры оценки кровяного давления будут

проводиться с использованием автоматизированного офисного устройства для измерения кровяного давления (АОВР) с помощью Omron модели NEM

907XL (или аналога). Измерения будут проводиться в трех повторностях, а среднее значение измерения,

отображаемое устройством, будет регистрироваться в EDC. Подробные инструкции можно найти

в руководстве по процедурам, выполняемым в рамках исследования.

12. Временные рамки проведения оценки ВР при всех визитах должны находиться в пределах 2 часов от запланированного времени введения доз в день 1 для пациентов в подисследовании с частым определением РК. Для всех остальных пациентов это окно следует соблюдать как можно точнее.

13. Для пациентов, участвующих в подисследовании с частым определением РК, также будут собираться данные относительно HR и ВР

в соответствии с графиком в таблице 1-2.

14. Во время этих визитов будут измеряться только ВР и частота сердечных сокращений. Выполнения каких-либо процедур измерения температуры не требуется.

15. Все образцы, собранные для процедур лабораторной оценки, должны быть получены до

введения флуоресцеина и до введения исследуемого лекарственного средства.

16. Для женщин с детородным потенциалом при скрининге необходимо получение отрицательного результата теста сыворотки крови на беременность

для соответствия критериям. Необходимо получение отрицательного результата теста мочи на беременность до начала введения средства лечения

при последующих визитах.

17. Для пациентов, участвующих в подисследовании с частым определением РК, также будет осуществляться сбор результатов анализа мочи/UPCR

в соответствии с графиком в таблице 1-2.

18. Сбор результатов анализа мочи/UPCR в неделю 4 предусмотрен только для пациентов в подисследовании с частым определением РК.

19. Частый сбор образцов для определения РК будет осуществляться у примерно 30 пациентов (по 15 в каждой группе), при этом процедуры забора подлежат осуществлению в соответствии с графиком, представленным в таблице 1-2. В дни введения доз до введения исследуемого лекарственного средства должен выполняться сбор результатов измерения ВР (кровяного давления) и образцов для определения РК. Дополнительные пациенты (не более чем на примерно 50% больше в каждой группе лечения) могут быть включены в подисследование с частым определением РК для обеспечения сбора адекватных данных.

20. Редкий сбор образцов для определения РК будет осуществляться у всех пациентов, не включенных в подисследование с частым

определением РК, в соответствии с графиком, определенным в таблице 1-2. В дни введения доз образцы для определения РК

следует собирать до введения исследуемого лекарственного средства.

21. Забор образца сыворотки крови для поискового исследования следует осуществлять до введения исследуемого

лекарственного средства на исходном уровне (визит 3, день 1) и в неделю 44.

Таблица 1-3. График процедур в рамках исследования с частым определением РК

Визит	Доза	День проведения оценки и время (ч)		Частый сбор образцов для определения РК	Частота сердечных сокращений и кровяное давление ^{1,2}	Анализ мочи/UPCR
Визит 3 (исходный уровень)	Х	1	Время введения первой дозы	Х (до введения дозы)	Х	
			4 ч после введения дозы (± 30 мин) ³	Х		
			8 ч после введения дозы (± 2 ч) ⁴	Х		
		2	± 2 ч ⁵	Х	Х	
		3	± 2 ч ⁵	Х	Х	

	5	$\pm 2 \text{ ч}^5$	X	X	
	8	$\pm 2 \text{ ч}^3$	X	X	X ⁶
	15	$\pm 2 \text{ ч}^5$	X	X	X ⁶
	22	$\pm 2 \text{ ч}^5$	X	X	

[0187] Сноски

1. Временные рамки проведения всех процедур оценки ВР должны находиться в пределах ± 2 часов с момента введения дозы в день 1. Выполнение этого может быть обеспечено в клиническом исследовательском центре или персоналом исследовательского центра или другим работником в сфере здравоохранения в удаленном местоположении (например, дома у пациента или в другом подходящем местоположении). Независимо от того, где проводятся измерения ВР, необходимо соблюдать процедуры, описанные в данном документе.

2. Процедуры оценки кровяного давления будут проводиться с использованием автоматизированного офисного устройства для измерения кровяного давления (АОВР)

с помощью Omron модели NEM 907XL (или аналога). Измерения будут осуществляться в

в трех повторностях и среднее значение, отображаемое устройством, будет регистрироваться в EDC.

Подробные инструкции можно найти в руководстве по проведению исследования.

3. Внутриглазное давление будет измеряться через примерно 4 часа после введения дозы только в том случае, если измерение IOP

через период, составляющий от примерно 30 до 60 минут после введения дозы, остается клинически

значительно более высоким, чем показание до инъекции.

4. Внутриглазное давление будет измеряться через примерно 8 часов после введения дозы только в том случае, если измерения IOP

через период, составляющий от примерно 30 до 60 минут, и через примерно 4 часа после введения дозы остаются клинически значительно более высокими, чем показание до инъекции.

5. Взятие образцов для определения РК для всех дней с проведением оценки должно выполняться в течение ± 2 часа с момента

введения доз в день 1.

6. Выполнение этого может быть обеспечено в клиническом исследовательском центре или персоналом исследовательского центра или другим работником в сфере здравоохранения в удаленном местоположении (например, дома у пациента или в другом подходящем местоположении).

Процедуры в отношении глаза

[0188] Внутриглазное давление. Внутриглазное давление будет измеряться в обоих глазах при каждом визите с использованием аппланационной тонометрии Гольдмана или

тонометра Топо-реп™, как указано в таблице 1-2. Для каждого отдельного пациента необходимо применять один и тот же способ измерения ИОР на протяжении всего исследования. Во время визитов для введения доз ИОР также будет измеряться через примерно 30 минут после введения дозы (исследуемый глаз).

[0189] Для пациентов в подисследовании с частым определением РК ИОР также будет измеряться через 4 часа после введения дозы, если показание от примерно 30 минут до 60 минут после введения дозы остается клинически значительно более высоким, чем показание до введения дозы, и повторно через примерно 8 часов после введения дозы, если показание через примерно 4 часа после введения дозы остается клинически значительно более высоким, чем показание до введения дозы.

[0190] Обследование щелевой лампой Структура передней камера глаза и придатки глаза пациентов будут обследоваться исследователем билатерально до введения дозы при каждом визите в рамках исследования с использованием щелевой лампы (см. руководство по процедурам, выполняемым в рамках исследования), как указано в данном документе.

[0191] Обратная офтальмоскопия Задний полюс и периферическая часть сетчатки пациентов будут обследоваться исследователем посредством обратной офтальмоскопии при каждом визите в рамках исследования до введения дозы (билатерально) и после введения дозы (исследуемый глаз), как указано в данном документе. Оценивание после введения дозы должно проводиться немедленно после инъекции.

[0192] Фотография глазного дна/флуоресцеиновая ангиография. Анатомическое состояние сосудистой сети сетчатки будет оцениваться посредством FP и FA, как указано в данном документе. Фотография глазного дна и FA будут выполнены, а результаты для обоих глаз переданы в независимый центр интерпретации данных. Для FA исследуемым глазом будет транзитный глаз.

[0193] Изображения глазного дна и ангиографические изображения будут отправлены в независимый центр интерпретации данных, где изображения будут считываться экспертами в режиме маскирования данных. Все данные для FP и FA будут помещены в архив в исследовательском центре как часть исходной документации. Лица, осуществляющие фотосъемку, должны быть сертифицированы центром интерпретации данных, чтобы обеспечить единообразие и качество получения изображений. Подробный протокол получения и передачи изображений можно найти в руководстве по процедурам, выполняемым в рамках исследования. Технические специалисты по визуализации должны оставаться в режиме маскирования данных применительно назначенному лечению.

[0194] Спектральная оптическая когерентная томография. Характеристики сетчатки будут оцениваться при каждом визите с использованием SD-OCT. Изображения будут получать и передавать для обоих глаз. Изображения будут отправлены в независимый центр интерпретации данных, где они будут считываться экспертами в режиме маскирования данных. Все OCT будут храниться в архиве электронном виде в исследовательском центре как часть исходной документации. Технические специалисты по оптической когерентной томографии должны быть сертифицированы центром

интерпретации данных, чтобы обеспечить единообразие и качество получения изображений. Подробный протокол для приемлемых аппаратов для OCT и получения/передачи изображений OCT можно найти в руководстве по процедурам, выполняемым в рамках исследования. Технические специалисты по визуализации должны оставаться в режиме маскирования данных применительно назначенному лечению.

[0195] Максимально скорректированная острота зрения. Зрительную функцию исследуемого глаза и парного глаза будут оценивать с использованием протокола ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985) на расстоянии 4 метров при каждом визите в рамках исследования, как указано в таблице 1-2. Эксперты по оценке остроты зрения должны быть сертифицированы для обеспечения согласованного измерения BCVA и должны оставаться в режиме маскирования данных применительно назначенному лечению, графику лечения и исследуемому глазу. Максимально скорректированную остроту зрения следует оценивать до выполнения любых других процедур в отношении глаза. Пациенты, включенные в исследование в исследовательских центрах, участвующих в необязательном подисследовании зрительных функций, могут проходить дополнительные тесты зрительной функции.

Определения

[0196] *Неблагоприятное явление* АЕ представляет собой любое нежелательное медицинское событие у пациента, которому вводили исследуемое лекарственное средство, которое может иметь или не иметь причинную связь с исследуемым лекарственным средством. Следовательно, АЕ представляет собой любой неблагоприятный и непреднамеренный признак (включая аномальные лабораторные результаты), симптом или заболевание, которые временно ассоциированы с применением исследуемого лекарственного средства, независимо от того, считаются ли они связанными с исследуемым лекарственным средством или нет (ICH E2A Guideline. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, Oct 1994).

[0197] *Серьезное неблагоприятное явление* SAE представляет собой любое нежелательное медицинское событие, которое при любой дозе характеризуется следующим.

Приводит к смерти - включает все случаи смерти, даже те, которые, по всей видимости, совсем не связаны с исследуемым лекарственным средством (например, автомобильную аварию, в которой пациент является пассажиром). Опасно для жизни - по мнению исследователя, пациент подвергается непосредственному риску смерти в момент явления. Это не включает АЕ, которое, если бы оно возникло в более серьезной форме, могло бы вызвать смерть.

Требует госпитализации пациента в стационар или продления текущей госпитализации. Госпитализация пациента в стационар определяется как поступление в больницу (на период любой продолжительности) или визит в отделение неотложной помощи на срок более чем 24 часа. Продление текущей госпитализации определяется как пребывание в больнице, которое является более длительным, чем первоначально

предполагалось в связи с явлением, или продленным ввиду развития нового АЕ, как это определено исследователем или лечащим врачом.

Приводит к стойкой или значительной инвалидности/нетрудоспособности (существенное нарушение способности выполнять нормальные жизненные функции).

Представляет собой врожденную аномалию/врожденный порок.

Является важным медицинским явлением - важные медицинские явления могут не представлять непосредственной угрозы для жизни или приводить к смерти или госпитализации, но могут поставить под угрозу пациента или могут потребовать вмешательства для предупреждения одного из других серьезных исходов, перечисленных выше (например, интенсивное лечение в отделении неотложной помощи или дома при аллергическом бронхоспазме; дискразия крови или судороги, не приводящие к госпитализации; или развитие лекарственной зависимости или злоупотребления наркотиками).

[0198] *Важное медицинское явление, связанное с глазом.* Важным медицинским явлением, связанным с глазом, может являться следующее:

АЕ, которое требует либо хирургического, либо медицинского вмешательства для предупреждения необратимого ухудшения зрения;

существенные необъяснимые ухудшение зрения или АЕ, которые вызывают значительное ухудшению зрения.

В отношении этих явлений необходимо соблюдать критерии сообщения о SAE.

[0199] *Тяжесть.* Тяжесть АЕ будет оцениваться по нижеследующей шкале.

Легкое: не оказывает существенного влияния на нормальный уровень жизнедеятельности пациента. Оно может представлять собой раздражение. Рецептурные лекарственные средства обычно не требуются для облегчения симптомов, но могут назначаться в зависимости от индивидуальных особенностей пациента.

Умеренное: вызывает некоторые нарушения жизнедеятельности, но не является опасным для здоровья. Оно является дискомфортным или причиняет неудобство. Может потребоваться лечение применительно к симптому.

Серьезное: Вызывает значительные нарушения жизнедеятельности или инвалидность и представляет определенный риск для состояния здоровья пациента. Может быть назначено лечение применительно к симптому и/или госпитализация пациента. Если лабораторный показатель считается АЕ, то его тяжесть должна основываться на степени физиологического расстройства, на которую этот показатель указывает.

[0200] *Причинно-следственная связь.* Исследователь должен предоставить оценку причинно-следственной связи, позволяющую определить, существует ли разумная вероятность того, что лекарственное средство вызвало неблагоприятное явление на основе проявлений или фактов, его/ее клинического суждения и нижеследующих определений. Оценка причинно-следственной связи должна проводиться на основе доступной информации и может обновляться по мере поступления новой информации.

При оценке причинно-следственной связи следует учитывать следующие факторы:
временная связь - время до начала проявления в сравнении с временем введения лекарственного средства;

характер реакций - немедленная или долгосрочная;

клинические и патологические особенности явлений;

существующая информация относительно лекарственного средства и лекарственных средств такого же класса;

сопутствующие лекарственные препараты;

основные и параллельно имеющиеся болезни;

ответ на отмену введения (прекращение введения лекарственного средства) или снижение дозы;

ответ на повторное введение (повторное назначение лекарственного средства) или повышение дозы, если это применимо;

медицинский и социальный анамнез пациента.

[0201] *Причинно-следственная связь с исследуемым лекарственным средством*

Связанное: АЕ возникает с обоснованной временной последовательностью от момента введения исследуемого лекарственного средства и не может обоснованно объясняться характером реакции, клиническим состоянием пациента (например, исследуемым заболеванием, параллельно имеющимися заболеваниями, сопутствующими лекарственными препаратами) или другими внешними факторами; или АЕ возникает с обоснованной временной последовательностью от момента введения исследуемого лекарственного средства и представляет собой известную реакцию на исследуемое лекарственное средство или его класс лекарственных средств или прогнозируется по известным фармакологическим характеристикам.

Не связанное: АЕ не возникает с обоснованной последовательностью от момента введения исследуемого лекарственного средства или может быть обоснованно объяснено характером реакции, клиническим состоянием пациента (например, исследуемым заболеванием, параллельно имеющимися заболеваниями и сопутствующими лекарственными препаратами) или другими внешними факторами.

[0202] *Причинно-следственная связь с процедурой инъекции.* Связь АЕ с процедурой инъекции оценивается исследователем и является клиническим решением на основе всей доступной информации. Рассматривается следующий вопрос: существует ли обоснованная вероятность того, что АЕ могло быть вызвано процедурой инъекции?

Возможными ответами являются следующие.

Не связанное: существует обоснованная вероятность того, что явление могло быть вызвано процедурой инъекции.

Связанное: существует обоснованная вероятность того, что явление могло быть вызвано процедурой инъекции.

Причинно-следственная связь с проведением исследования (процедура, определяемая протоколом).

Связанное: АЕ возникает с обоснованной временной последовательностью от момента выполнения процедуры, определяемой протоколом, и не может быть обоснованно объяснено характером реакции, клиническим состоянием пациента (например, исследуемым заболеванием, параллельно имеющимися заболеваниями и сопутствующими лекарственными препаратами) или другими внешними факторами.

Не связанное: АЕ не возникает с обоснованной последовательностью от момента выполнения процедуры, определяемой протоколом, или может быть обоснованно объяснено характером реакции, клиническим состоянием пациента (например, исследуемым заболеванием, параллельно имеющимися заболеваниями и сопутствующими лекарственными препаратами) или другими внешними факторами.

Анализ данных в отношении концентрации лекарственного средства - основное исследование

[0203] Концентрации свободного и связанного афлиберцепта с течением времени будут суммироваться с использованием описательной статистики для каждой группы лечения. Какой-либо формальной проверки статистической гипотезы проводиться не будет.

Подисследование с частым определением РК

[0204] РК-параметры, подлежащие определению после введения первой дозы для свободного и связанного афлиберцепта, могут включать без ограничения:

C_{\max} ;

$C_{\max}/\text{доза}$;

t_{\max} ;

t_{last} ;

C_{last} ;

AUC_{inf} ;

$AUC_{\text{inf}}/\text{доза}$;

$t_{1/2}$;

C_{trough} .

[0205] После повторного введения дозы в подисследовании с частым определением РК РК-параметры, подлежащие определению, могут включать без ограничения C_{trough} , время достижения равновесного состояния и коэффициент накопления. Концентрации свободного и связанного афлиберцепта с течением времени и выбранные РК-параметры будут суммироваться с использованием описательной статистики по группе лечения. Эта описательная статистическая оценка будет включать средние геометрические значения и соотношения средних геометрических значений для выбранных РК-параметров, если это будет сочтено целесообразным. Какой-либо формальной проверки статистической гипотезы проводиться не будет.

Результаты в неделю 16 (n=55) - значения, зарегистрированные во время достижения пациентами недели 16.

[0206] Демографические данные, характеристики глаз и кровяное давление на

исходном уровне для «всех пациентов» в этот период данного испытания представлены на фигурах 2-4.

[0207] После 16 недель в рамках периода исследования у пациентов, получавших дозы 8 мг афлиберцепта (схема введения доз HD), поддерживались (в среднем) более высокие показатели улучшения зрения и показатели анатомического улучшения, чем таковые у пациентов, получавших дозу 2 мг (режим введения доз IAI) (относительно исходного уровня).

[0208] У пациентов (завершивших исследование), получавших лечение по схеме введения доз HD, сохранялось большее изменение среднего значения максимально скорректированной остроты зрения (7,4), чем у пациентов с IAI (5,2), в неделю 16 (фигура 6).

[0209] В неделю 16 также были заметны анатомические улучшения. Толщина центральной области сетчатки (CRT) у пациентов, получавших лечение по схеме введения доз HD, оставалась ниже, чем таковая у пациентов (завершивших исследование), получавших лечение по схеме введения доз IAI - изменение среднего значения составило -142 микрометра в случае пациентов с HD по сравнению с -133 микрометрами в случае пациентов с IAI в неделю 16 (фиг. 5).

[0210] Показатели сухого состояния сетчатки также были значительно лучше у пациентов, получавших лечение по схеме введения доз HD. В целом, у большего числа пациентов (завершивших лечение), получавших лечение по схеме HD, наблюдалось полное устранение интравитреальной/субретинальной жидкости в неделю 16. Доля пациентов HD с сухим состоянием сетчатки в неделю 16 составила 44%, тогда как доля пациентов с IAI с сухим состоянием сетчатки составила всего 9% (фигура 7). Сухое состояние сетчатки рассматривалось как сетчатка характеризующаяся отсутствием интравитреальной жидкости (IRF) и субретинальной жидкости (SRF). И наоборот, у большей доли пациентов, получавших лечение по схеме введения доз IAI, сетчатки были «не сухими» в неделю 16, в сравнении с таковыми у пациентов с HD (86% по сравнению с 56% соответственно) (фигура 8). У меньшего числа пациентов с HD наблюдалась IRF (только IRF или как IRF, так и SRF) или SRF (только SRF или как IRF, так и SRF) в неделю 16, чем у пациентов с IAI (фигуры 9-10 соответственно). Подобные тенденции были очевидны, когда наблюдался статус в отношении ретинальной жидкости (сухая, только IRF, только SRF или как IRF, так SRF) у пациентов с IAI и HD на исходном уровне, в неделю 4, неделю 8, неделю 12 и неделю 16 (фигуры 11-12 соответственно). Число курсов лечения в группах лечения с HD и IAI («все пациенты») было сопоставимым (фигура 13).

[0211] Схемы введения доз HD и IAI, как правило, хорошо переносились. Неблагоприятные явления, возникающие во время лечения (TEAE), связанные с глазом (фигуры 14-15), внутриглазное давление (IOP) (фигура 16), TEAE, не связанные с глазом (фигуры 17-18), SAE, не связанные с глазом (фигура 19), AE, связанные с гипертонией (фигура 20), среднее систолическое кровяное давление (фигура 21), среднее

диастолическое кровяное давление (фигура 22), среднее значение IOP (фигура 23), изменение среднего значения IOP (фигура 24) были сопоставимы в каждой группе лечения.

Результаты: дополнительные пациенты, достигшие недели 16 (n=106) - значения, зарегистрированные во время достижения большей совокупностью пациентов недели 16.

[0212] В неделю 16 у большей доли этих пациентов в группе HD, предусматривающей 8 мг афлиберцепта, отсутствовала ретинальная или субретинальная жидкость (50,9%, n=27/53) в центральном (1 мм) подполе при оптической когерентной томографии по сравнению с пациентами, получавшими лечение с помощью IAI, предусматривающее 2 мг EYLEA (34,0%, n=18/53) (p=0,08). В течение первых 16 недель испытания неблагоприятные явления, возникающие во время лечения (TEAE), в исследуемом глазу имели место у 17,0% (9 из 53) пациентов, получавших 8 мг афлиберцепта, и у 22,6% (12 из 53) пациентов, получавших в 2 мг EYLEA. АЕ, которые имели место более часто в группе 8 мг афлиберцепта, представляли собой конъюнктивальные кровоизлияния (5,7% для 8 мг афлиберцепта, 3,8% для 2 мг EYLEA) и отслойку стекловидного тела (3,8% для 8 мг афлиберцепта, 1,9% для 2 мг EYLEA). Серьезные АЕ (SAE), связанные с глазом, имели место в общей сложности у двух пациентов: у одного из группы 8 мг афлиберцепта (разрыв сетчатки) и одного из группы 2 мг EYLEA (снижение остроты зрения). До недели 16 ни в одной из групп пациентов не было идентифицировано внутриглазного воспаления, окклюзионного васкулита, артериальных тромбозомболических явлений (рассмотренных в соответствии с определениями Группы по совместному анализу антитромбоцитарной терапии) или случаев смерти в обеих группах пациентов.

[0213] Распределение и воздействие, демографические данные на исходном уровне, характеристики на исходном уровне, а также кровяное давление на исходном уровне и медицинский анамнез для пациентов в данном анализе представлены на фигурах 26, 27, 28 и 29.

[0214] Доля пациентов с HD, у которых наблюдалось сухое состояние сетчатки (отсутствие IRF и SRF в центральном подполе согласно SD-OCT (спектральная оптическая когерентная томография)), составила 51%, тогда как доля пациентов с IAI составила 34% (фигура 30) (показатели последнего наблюдения, перенесенные на будущий период (LOCF)). Пациенты с HD без IRF (сухое состояние или только с SRF) составляли 70% (пациенты с IAI: 68%), а без SRF (сухое состояние или только с IRF) составляли 70% (пациенты с IAI: 51%) (фигура 31) (LOCF). В неделю 16 наблюдалось большее медианное (фигура 32) и среднее (фигура 33) уменьшение толщины центральной области сетчатки по сравнению с исходным уровнем у пациентов с HD (-161,0 микрометра, -156,2 микрометра соответственно) по сравнению с пациентами с IAI (-96,0 микрометра, -143,5 микрометра соответственно) (LOCF). Изменение среднего значения от исходного уровня до недели 12 в случае хориоидальной неоваскуляризации и общего размера очага поражения представлено на фигуре 34, где показано большее снижение в

группе с HD по сравнению с группой с IAI. Что касается максимально скорректированной остроты зрения (BCVA), то пациенты с HD достигали изменения среднего значения за период от исходного уровня до недели 16 на 8,4 (буквы таблицы ETDRS), тогда как пациенты с IAI достигали 6,5 (фигура 35) (LOCF). У меньшей доли пациентов с HD снижалось количество букв, чем у пациентов с IAI; и у большей доли пациентов с HD увеличивалось количество букв, чем у пациентов с IAI в неделю 16 (фиг. 36).

[0215] Доля пациентов с HD, получавших дополнительное лечение в неделю 16 (19%), была меньше, чем таковая для пациентов с IAI (27%). Кроме того, возникновение ТЕАЕ, связанных с глазом, до недели 16 составляло 17% среди пациентов с HD и 22,6% среди пациентов с IAI (фигура 38(A)). Частота возникновения серьезных неблагоприятных явлений, возникающих во время лечения, связанных с глазом, и ТЕАЕ, связанных с внутриглазным воспалением, среди пациентов с HD и IAI до 16 недели была сопоставимой (фигура 38(B), фигура 38(C)). Изменение среднего значения внутриглазного давления по сравнению с исходным уровнем, уровни возникновения явлений, связанных с внутриглазным давлением, возникновения явлений согласно АРТС или случаев смерти, неблагоприятных явлений, связанных с гипертонией, среди пациентов с HD и IAI были сопоставимы в неделю 16 (фигура 39, фигура 40, фигура 41, фигура 42). Изменения среднего значения кровяного давления (систолического или диастолического) в неделю 16 среди всех пациентов с HD и IAI или пациентов в подисследовании с частым определением РК были сопоставимыми (фигура 43 (A-B), фигура 44(A-B)).

Результаты: пациенты, достигшие недели 44 (n=100) - значения, зарегистрированные во время достижения пациентами недели 44.

[0216] Исследование завершилось в неделю 44 с участием 100 пациентов. При идентичной схеме введения доз и немного меньшем количестве доз неотложной помощи и/или PRN более высокая доля глаз, получавших 8 мг афлиберцепта (HD), имела сухой статус в центральном подполе по сравнению с глазами, получавшими 2 мг афлиберцепта (IAI). Кроме того, изменение толщины центрального подполя (CST) по сравнению с исходным уровнем предполагало лучшие анатомические результаты в группе, получавшей HD 8 мг, по сравнению с группой, получавшей IAI 2 мг. Изменения остроты зрения по сравнению с исходным уровнем наблюдались в пользу схемы, предусматривающей введение доз 8 мг (HD), по сравнению с схемой, предусматривающей 2 мг (IAI), (+7,9 буквы по сравнению с +5,1 буквы).

[0217] Новые сигналы в отношении безопасности не наблюдались, а профиль безопасности для группы с HD был сопоставим с таковым для IAI. В группе с HD был зарегистрирован один случай ирита легкой степени тяжести, который разрешился посредством местной терапии. Изменения по сравнению с исходным уровнем кровяного давления и внутриглазного давления в группах были аналогичными.

[0218] Из 106 пациентов, которые были включены в начале исследования, 100 достигли 44-недельной отметки: 49 в группе с IAI и 51 в группе с HD (фигура 45). Демографические данные на исходном уровне для пациентов, участвовавших в

исследовании, предусматривали преимущественно европеоидов и наличие большего количества женщин, чем мужчин, при этом средний возраст составлял приблизительно 77 лет, как показано на фигуре 46. В дополнение, характеристики на исходном уровне исследуемого глаза для пациентов представлены на фигуре 47. Группы с IAI и HD получали одинаковое среднее число инъекций (5,8) до недели 44 (см. фигуру 48), при этом имелось несколько большее количество пациентов с HD, чем пациентов с IAI, не получавших средства лечения, которые вводили дополнительно или PRN. [0219] Пациенты в группе с HD достигали численно превосходящих показателей анатомического улучшения в глазу. Высыхание сетчатки (отсутствующая жидкость в центральном подполе - отсутствие интравитреальной жидкости (IRF) и отсутствие субретинальной жидкости (SRF)) в недели от 16-44 было сильнее в группе с HD по сравнению с группой с IAI (фигура 49, фигура 51). Более того, в недели 16 и 44 в группе с HD наблюдалась большая доля глаз без жидкости в макуле (отсутствие IRF и отсутствие SRF в макуле согласно SD-OCT) (фигура 50). Доля пациентов в каждой группе без IRF (сухое состояние или наличие только SRF) в недели 16 и 44 представлена на фигуре 52. В недели 16 и 44 у 70% пациентов в группе с HD не было выявлено субретинальной жидкости (SRF) (сухое состояние или только с наличием IRF), тогда как наличия SRF не было выявлено у 51% пациентов из группы с IAI (фигура 53). На протяжении большей части 44-недельного испытания группа с HD достигала более высоких средних и медианных значений снижения толщины центральной области сетчатки (CRT) по сравнению с исходным уровнем (фигура 54, фигура 55).

[0220] Пациенты в группе с HD также достигали более высоких показателей улучшения зрения. По достижении недели 44 изменение среднего значения максимально скорректированной остроты зрения (BCVA) по сравнению с исходным уровнем составило 7,9 в группе с HD и 5,1 в группе с IAI (фигура 56). В группе с HD у меньшего количества пациентов происходило ухудшение зрения, чем в группе с IAI (ухудшение на ≥ 5 , ≥ 10 или ≥ 15 букв) по достижении недели 44. Более того, по достижении недели 44 зрение улучшилось у большего количества пациентов в группе с HD (улучшение на ≥ 10 или ≥ 15 букв) (фигура 57).

[0221] ТЕАЕ, связанные с глазом, и серьезные ТЕАЕ, связанные с глазом, ТЕАЕ, связанные с внутриглазным воспалением, явления, связанные с внутриглазным давлением, ТЕАЕ, не связанные с глазом, и серьезные ТЕАЕ, не связанные с глазом, были сопоставимы между группами лечения (фигура 58, фигура 59 и фигура 60, фигура 61, фигура 63, фигура 64). Внутриглазное давление (IOP), наблюдаемое между группами лечения, также было сопоставимым (фигура 62). Более того, введение дозы 8 мг в группе с HD не оказывало наблюдаемого эффекта в отношении возникновения ТЕАЕ, связанных с гипертонией (фигура 65). Один пациент умер во время испытания вследствие глиобластомы (фигура 66).

[0222] Пример 2. Определение характеристик точности дозы

[0223] В данном примере документируется процедура и результаты выполнения

тестирования с определением характеристик доставляемого объема, проведенного для сравнения различных форм выпуска состава, включая афлиберцепт (REGN3) в концентрации 114,3 мг/мл.

[0224] Будут сравниваться следующие устройства:

REGN3-PFS-0,5 мл (см. DM/212509 в системе международной регистрации промышленных образцов и публикацию международной заявки на патент № WO2020/247686)

и

шприц BD (Becton Dickinson) Luer Lok объемом 1 мл (пластиковый одноразовый шприц, который в настоящее время используется как часть формы выпуска коммерчески доступного набора флаконов EYLEA Vial Kit).

PFS=предварительно заполненный шприц.

Процедуры в рамках тестирования

[0225] Тестирование проводилось отдельно для каждой формы выпуска. Все образцы были заполнены составленным лекарственным средством, содержащим 114,3 мг/мл афлиберцепта.

[0226] Тестирование REGN3-PFS-0,5 мл:

размер выборки: n=60;

PFS заполнен 187 микролитрами и предварительно подготовлен (удален объем воздуха) вручную;

целью являлась доставка из PFS объема 85-87 микролитров;

объем доставленного образца определялся путем взвешивания (обсуждается ниже);

PFS был оснащен иглами BD Hypoject 30G, ½ дюйма.

[0227] Тестирование шприца BD Luer Lok объемом 1 мл:

размер выборки: n=310;

шприц снабжен иглами BD PrecisionGlide 30G, ½ дюйма;

осуществляли забор образца из химического стакана в образцы шприцов, а также их предварительную подготовку, выполняемую вручную;

целью являлась доставка из шприца объема, составляющего 70 микролитров;

объем доставленного образца определялся путем взвешивания (обсуждается ниже);

Результаты тестирования доставляемого объема

[0228] Доставляемый объем рассчитывали путем сбора дозы, доставляемой посредством выполняемой вручную инъекции, после предварительной подготовки шприца, выполняемой вручную, и взвешивания собранной дозы на весах. Собранную массу затем делили на плотность FDS (1,059 г/мл) для расчета доставляемого объема.

$$V=(m_{\text{дозы}}/\rho) * 1000,$$

где V представляет собой доставляемый объем (мкл), $m_{\text{дозы}}$ представляет собой массу дозы (г), и ρ представляет собой плотность раствора (г/мл). Для тестирования проводили предварительное кондиционирование образцов при 5°C, чтобы сохранить целостность лекарственного средства.

[0229] REGN3-PFS-0,5 мл:

средний объем доставленной дозы 81,670 микролитра;

станд. отклонение 4,458;

мин: 64,684 микролитра;

макс: 89,481 микролитра.

[0230] Шприц BD (Becton Dickinson) Luer Lok объемом 1 мл:

средний объем доставленной дозы 75,740 микролитра;

станд. отклонение 8,665

мин: 44,287 микролитра;

макс: 97,828 микролитра.

[0231] Тестирование REGN3-PFS-0,5 мл продемонстрировало, что 59 из 60 образцов были способны обеспечивать введение объема с высокой точностью, при этом с использованием 1 образца доставляемый объем составлял 64,684 микролитра. См. гистограмму доставляемых доз REGN3-PFS-0,5 мл на фигуре 25 (A).

[0232] Для анализа данных использовали триста шесть (306) образцов, доставляемых с использованием шприца BD Luer Lok (Becton Dickinson) объемом 1 мл. Образцы 21, 74, 117 и 125 были удалены из анализа ввиду ошибки оператора при подготовке дозы перед сбором. Тестирование показало, что 252 из 306 образцов имели объем от 70 микролитров до 100 микролитров. См. гистограмму доставляемых доз на фигуре 25(B).

[0233] Данные относительно доставляемых объемов для обоих устройств показали различие в изменчивости и точности. Шприц BD Luer Lok (Becton Dickinson) объемом 1 мл характеризуется меньшим средним доставляемым объемом, составляющим 74,7 микролитра, чем таковой у PFS объемом 0,5 мл, который составляет 81,6 микролитра. Тем не менее, он характеризуется большим разбросом доставляемых объемов с диапазоном 53,5 микролитра по сравнению с 24,8 микролитра для PFS 0,5 мл. Повышенная вариабельность, продемонстрированная для шприца BD Luer Lok BD (Becton Dickinson) объемом 1 мл, может быть связана с вариативностью пользователя при установке дозы на 70 микролитров, а также с вариативностью нанесенной градуировки на шприце. Отдельные доставляемые объемы для каждого устройства представлены на фигуре 25 (C).

[0234] Оба устройства были способны обеспечивать дозу в диапазоне от 70 микролитров до 100 микролитров; однако REGN3-PFS-0,5 мл был способен обеспечивать доставку более стабильных доз в пределах ограниченного диапазона доставляемых объемов с повышенной точностью.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или предупреждения ангиогенного нарушения со стороны глаза у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение в глаз субъекта однократной начальной дозы антагониста VEGF, составляющей приблизительно 8 мг или больше, с последующим введением одной или более вторичных доз антагониста VEGF, составляющих приблизительно 8 мг или больше, с последующим введением одной или более третичных доз антагониста VEGF, составляющих приблизительно 8 мг или больше; где каждую вторичную дозу вводят через приблизительно 2-4 недели после непосредственно предшествующей дозы; и где каждую третичную дозу вводят через приблизительно 4, 8 или 12 недель после непосредственно предшествующей дозы.

2. Способ по п. 1, где при получении указанного лечения

(i) в отношении остроты зрения или максимально скорректированной остроты зрения (BCVA) у субъекта достигается:

отсутствие ухудшения остроты зрения или BCVA;

улучшение остроты зрения или BCVA;

поддержание остроты зрения или BCVA;

отсутствие ухудшения остроты зрения или BCVA по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 после введения начальной дозы, при этом острота зрения или BCVA соответствуют показателю по таблице ETDRS или эквивалентному показателю по таблице Снеллена;

отсутствие ухудшения остроты зрения или BCVA на приблизительно 5 или больше, приблизительно 10 или больше или приблизительно 15 или больше букв по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 после введения начальной дозы, при этом острота зрения или BCVA соответствуют показателю по таблице ETDRS или эквивалентному показателю по таблице Снеллена;

улучшение остроты зрения или BCVA на приблизительно 5 или больше, приблизительно 6 или больше, приблизительно 7 или больше, приблизительно 8 или больше, приблизительно 9 или больше, приблизительно 10 или больше или приблизительно 15 или больше букв по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 после введения начальной дозы, при этом острота зрения или BCVA соответствуют показателю по таблице ETDRS или эквивалентному показателю по таблице Снеллена; и/или

улучшение остроты зрения или BCVA на приблизительно 6, или 7, или 8 букв по достижении приблизительно недели 8 и поддержание улучшения на приблизительно 6, или 7, или 8 букв до по меньшей мере приблизительно недели 44, при этом острота зрения или BCVA соответствуют показателю по таблице ETDRS или эквивалентному показателю по таблице Снеллена;

(ii) в отношении толщины центральной области сетчатки (CRT) у субъекта достигается:

уменьшение толщины центральной области сетчатки;

отсутствие увеличения толщины центральной области сетчатки;

поддержание толщины центральной области сетчатки;

уменьшение толщины центральной области сетчатки на по меньшей мере приблизительно 123, 125, 131, 142, 147, 149, 150, 151, 156, 157, 158, 159, 161, 162, 166, 167, 168, 172, 173, 175, 177, 178 или 183 микрометра по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 после введения начальной дозы;

уменьшение толщины центральной области сетчатки на приблизительно 47 микрометров по достижении от приблизительно недели 12 до приблизительно недели 20 после введения начальной дозы;

уменьшение толщины центральной области сетчатки на приблизительно 17 микрометров по достижении от приблизительно недели 24 до приблизительно недели 32 после введения начальной дозы;

уменьшение толщины центральной области сетчатки на приблизительно 18 микрометров по достижении от приблизительно недели 36 до приблизительно недели 44 после введения начальной дозы и/или

уменьшение толщины центральной области сетчатки на приблизительно 149, приблизительно 150, приблизительно 160 или приблизительно 149-160 микрометров по достижении приблизительно недели 4 после введения начальной дозы и достижение указанного уменьшения (± 1 , 2, 3, 4, 5, 10, 12, 13, 14 или 15 микрометров) по достижении приблизительно недели 44 после введения начальной дозы;

уменьшение на величину в диапазоне приблизительно 131-178 или приблизительно 123-175 микрометров по достижении приблизительно недель 4-44;

уменьшение толщины центральной области сетчатки на приблизительно 160, или 161, или 162 микрометра по достижении приблизительно недели 12 и поддержание указанного уменьшения (± 1 , 2, 3, 4 или 5 микрометров) по достижении приблизительно недели 44;

уменьшение толщины центральной области сетчатки на приблизительно 156 микрометров по достижении приблизительно недели 16 и поддержание указанного уменьшения (± 1 , 2, 3, 4 или 5 микрометров) по достижении приблизительно недели 44;

(iii) в отношении ретинальной жидкости у субъекта достигается:

сухое состояние сетчатки, характеризующееся отсутствием интравитреальной жидкости и отсутствием субретинальной жидкости; или характеризующееся отсутствием интравитреальной жидкости; или характеризующееся отсутствием субретинальной жидкости в центральном субполе или макуле, как измерено посредством спектральной оптической когерентной томографии;

сухое состояние сетчатки, характеризующееся отсутствием интравитреальной жидкости и отсутствием субретинальной жидкости; или характеризующееся отсутствием интравитреальной жидкости; или характеризующееся отсутствием субретинальной жидкости в центральном субполе, как измерено посредством спектральной оптической когерентной томографии, по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28,

32, 36, 40 или 44 после введения начальной дозы;

отсутствие SRF и IRF в макуле, как измерено посредством SD-OCT, по достижении недели 16 или недели 44 после введения начальной дозы;

отсутствие жидкости под пигментным эпителием сетчатки (RPE) до по меньшей мере приблизительно недели 44 после введения начальной дозы, как измерено посредством спектральной оптической когерентной томографии; и/или

поддержание сухого состояния сетчатки после его достижения до по меньшей мере приблизительно недели 44 после введения начальной дозы, как измерено посредством спектральной оптической когерентной томографии; и/или

и/или

(iv) у субъекта достигается:

уменьшение общего размера очага хориоидальной неоваскуляризации (CNV) на по меньшей мере приблизительно 3,2 или 3,3 микрометра по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 после введения начальной дозы;

отсутствие значительного повышения внутриглазного давления по сравнению с исходным уровнем по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 или по прошествии большего периода времени после введения начальной дозы и/или

отсутствие значительного повышения систолического (S) и/или диастолического (D) кровяного давления по сравнению с исходным уровнем по достижении приблизительно недели 4, 8, 9, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 или 44 или по прошествии большего периода времени после введения начальной дозы.

3. Способ по п. 2, где сухое состояние сетчатки характеризуется отсутствием интравитреальной жидкости и/или субретинальной жидкости.

4. Способ по п. 2 или п. 3, где при введении указанной начальной дозы или до него субъект обладает одной или более из следующих характеристик:

максимально скорректированная острота зрения, составляющая приблизительно 57, 58 или 57-58 букв таблицы ETDRS;

толщина центральной области сетчатки, как измерено посредством SD-OCT, составляющая приблизительно 488, 516, 502 или 488-516 микрометров;

внутриглазное давление, составляющее приблизительно 14, 15 или 14-15 мм рт. ст.;

размер очага поражения при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации составляет приблизительно 7, 8 или 7-8 мм²;

размер очага поражения при хориоидальной неоваскуляризации составляет приблизительно 7, 8 или 7-8 мм²;

имеется скрытая хориоидальная неоваскуляризация, как измерено посредством флуоресцеиновой ангиографии;

имеется минимальная классическая хориоидальная неоваскуляризация, как измерено посредством флуоресцеиновой ангиографии; и/или

имеется преимущественно классическая хориоидальная неоваскуляризация, как

измерено посредством флуоресцеиновой ангиографии.

5. Способ улучшения максимально корригированной остроты зрения, уменьшения толщины центральной области сетчатки и/или достижения сухого состояния сетчатки в глазу субъекта, нуждающегося в этом, страдающего ангиогенным нарушением со стороны глаза, включающий введение в глаз субъекта однократной начальной дозы антагониста VEGF, составляющей приблизительно 8 мг или больше, с последующим введением одной или более вторичных доз антагониста VEGF, составляющих приблизительно 8 мг или больше, с последующим введением одной или более третичных доз антагониста VEGF, составляющих приблизительно 8 мг или больше; где каждую вторичную дозу вводят через приблизительно 2-4 недели после введения непосредственно предшествующей дозы; и где каждую третичную дозу вводят через приблизительно 4, 8 или 12 недель после введения непосредственно предшествующей дозы.

6. Способ стимулирования высыхания сетчатки в глазу субъекта с ангиогенным нарушением со стороны глаза, включающий введение в глаз субъекта однократной начальной дозы антагониста VEGF, составляющей приблизительно 8 мг или больше, с последующим введением одной или более вторичных доз антагониста VEGF, составляющих приблизительно 8 мг или больше, с последующим введением одной или более третичных доз антагониста VEGF, составляющих приблизительно 8 мг или больше; где каждую вторичную дозу вводят через приблизительно 2-4 недели после непосредственно предшествующей дозы; и где каждую третичную дозу вводят через приблизительно 4, 8 или 12 недель после непосредственно предшествующей дозы.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где 4, 8 или 12 недель предусматривает 12 недель.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где приблизительно 2-4 недели предусматривает 2, 3, 4 или 5 недель.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где 2-4 недели предусматривает 4 недели.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где:

после однократной начальной дозы следуют только 2 вторичные дозы,
каждую вторичную дозу вводят через приблизительно 4 недели после введения непосредственно предшествующей дозы,

первую третичную дозу вводят через приблизительно 8 недель после введения непосредственно предшествующей дозы,

первую третичную дозу вводят через приблизительно 12 недель после введения непосредственно предшествующей дозы,

каждую третичную дозу вводят через приблизительно 12 недель после введения непосредственно предшествующей дозы.

11. Способ по любому из пп. 1-10, дополнительно включающий введение одной или более дополнительных доз по мере необходимости.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где ангиогенное нарушение со стороны глаза представляет собой:

неоваскулярную возрастную макулярную дегенерацию,

макулярный отек (ME),
 макулярный отек, развившийся после окклюзии вен сетчатки (ME-RVO),
 окклюзию вен сетчатки (RVO),
 окклюзию центральной вены сетчатки (CRVO),
 окклюзию ветвей вены сетчатки (BRVO),
 диабетический макулярный отек (DME),
 хориоидальную неоваскуляризацию (CNV),
 неоваскуляризацию радужной оболочки,
 неоваскулярную глаукому,
 послеоперационный фиброз при глаукоме,
 пролиферативную витреоретинопатию (PVR),
 неоваскуляризацию диска зрительного нерва,
 неоваскуляризацию роговицы,
 неоваскуляризацию сетчатки,
 витреальную неоваскуляризацию,
 паннус,
 птеригий,
 васкулярную ретинопатию,
 диабетическую ретинопатию (DR),
 непролиферативную диабетическую ретинопатию,
 диабетическую ретинопатию, характеризующуюся уровнем выраженности по шкале для оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS), составляющим приблизительно 47 или 53,
 пролиферативную диабетическую ретинопатию,
 пролиферативную диабетическую ретинопатию у субъекта, который не страдает DME, и/или
 диабетическую ретинопатию у пациента, у которого имеется диабетический макулярный отек (DME).

13. Способ по любому из пп. 1-12, где:

способ включает введение вторичных доз субъекту, который получил начальную дозу,

способ включает введение оставшихся вторичных доз субъекту, который уже получил одну или более вторичных доз,

способ включает введение одной или более третичных доз субъекту, который уже получил вторичные дозы, или

способ включает введение одной или более третичных доз субъекту, который уже получил одну или более третичных доз.

14. Способ по п. 6, где высыхание сетчатки характеризуется отсутствием интратинальной жидкости (IRF) и отсутствием субретинальной жидкости (SRF) в глазу субъекта после того, как субъект получил три ежемесячные дозы антагониста VEGF.

15. Способ по любому из пп. 1-14, где антагонист VEGF представляет собой содержащий рецептор VEGF слитый белок.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где антагонист VEGF представляет собой

(i) содержащий рецептор VEGF слитый белок, содержащий два полипептида, которые содержат (1) компонент VEGFR1, содержащий аминокислоты 27-129 из SEQ ID NO: 2; (2) компонент VEGFR2, содержащий аминокислоты 130-231 из SEQ ID NO: 2; и (3) компонент мультимеризации, содержащий аминокислоты 232-457 из SEQ ID NO: 2;

(ii) содержащий рецептор VEGF слитый белок, содержащий два полипептида, которые содержат иммуноглобулиноподобный (Ig) домен 2 VEGFR1, Ig-домен 3 VEGFR2 и компонент мультимеризации;

(iii) содержащий рецептор VEGF слитый белок, содержащий два полипептида, которые содержат иммуноглобулиноподобный (Ig) домен 2 VEGFR1, Ig-домен 3 VEGFR2, Ig-домен 4 VEGFR2 и компонент мультимеризации;

(iv) содержащий рецептор VEGF слитый белок, содержащий два полипептида VEGFR1R2-Fc Δ C1(a), кодируемые последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 1; или

(v) выбранный из группы, состоящей из афлиберцепта, конберцепта, антитела к VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента или его биополимерного конъюгата, бевацизумаба, ранибизумаба, пегапганиба, бролуцизумаба, фарицимаба, абиципара пегола, дарпина, направленного против VEGF, и биспецифического антитела к VEGF/ANG2.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где антагонист VEGF представляет собой афлиберцепт или конберцепт.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где антагонист VEGF содержится в фармацевтическом составе, содержащем

содержащий рецептор VEGF слитый белок в количестве по меньшей мере приблизительно 100 мг/мл,

L-аргинин и

буфер на основе гистидина.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где антагонист VEGF находится в фармацевтическом составе, выбранном из группы, состоящей из A-KKKK.

20. Способ по любому из пп. 1-19, где антагонист VEGF содержится в предварительно заполненном шприце.

21. Способ по п. 20, где предварительно заполненный шприц является стеклянным или пластиковым и/или стерильным.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где указанные приблизительно 8 мг или больше представляют собой дозу, составляющую приблизительно 7,2 мг, 8 мг, 8,01 мг, 8,8 мг, 7,2-8,8 мг, 9,3 мг, 9,33 мг, 9,7 мг, 9,8 мг, 9,9 мг или 9,7-9,9 мг или больше.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где указанная доза составляет+приблизительно 10%, \pm приблизительно 0,5 или+приблизительно 0,51 мг.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где указанный антагонист VEGF доставляют в объеме приблизительно 70, 81, 82, 81,7, 85, 86, 87, 85-87 микролитров.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где антагонист VEGF доставляют в объеме, который составляет+приблизительно 4, 4,45, 4,5 или 5 микролитров.

26. Способ по любому из пп. 1-25, где указанный антагонист VEGF доставляют посредством интравитреально вводимой дозы с помощью устройства для доставки дозы, которое представляет собой шприц.

27. Способ по любому из пп. 1-26, где антагонист VEGF вводят посредством интравитреальной инъекции в объеме, который определяется устройством.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где антагонист VEGF вводят посредством интравитреальной инъекции состава, содержащего антагонист VEGF, с использованием предварительно заполненного шприца, при этом указанный способ включает стадии

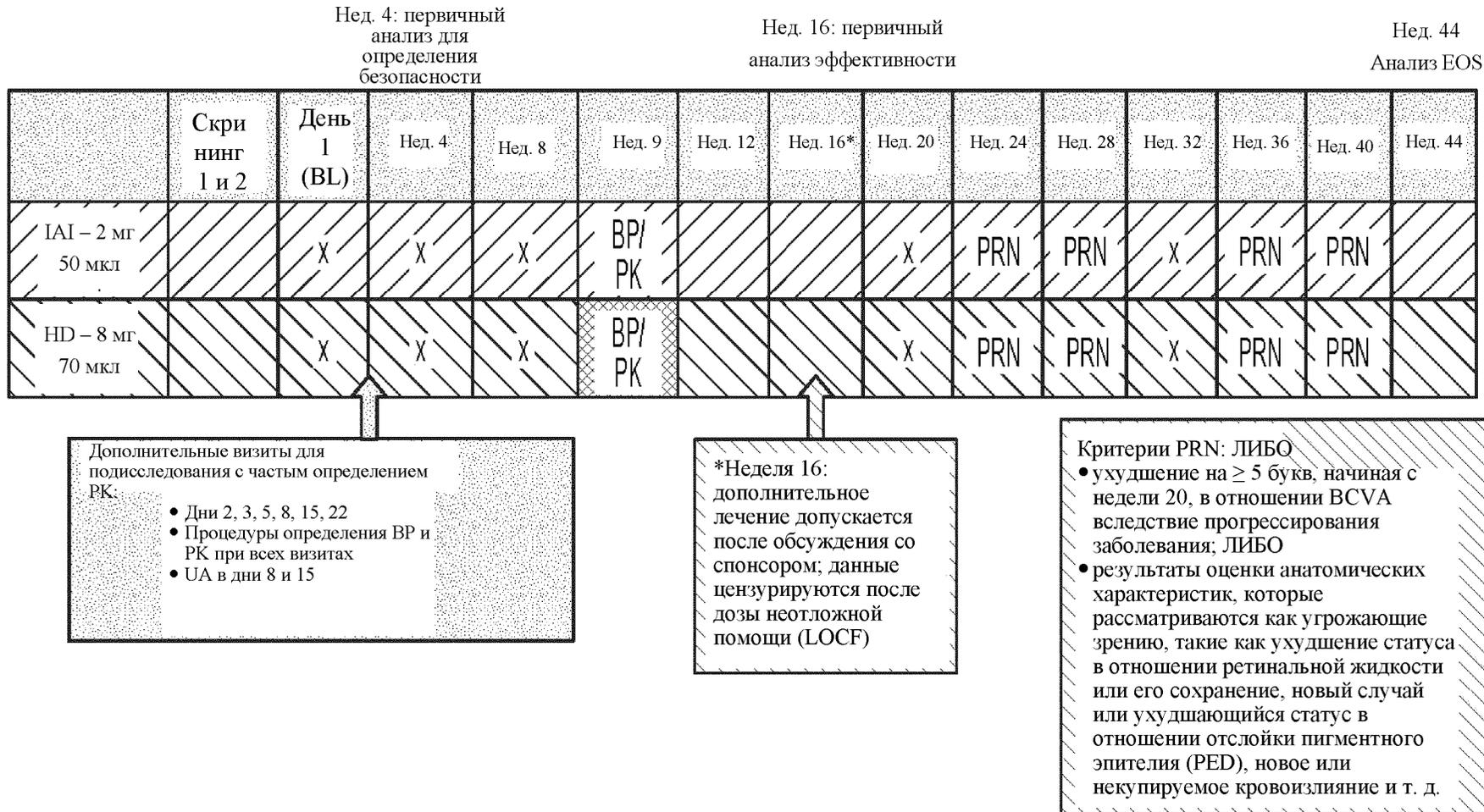
(а) осуществления предварительной подготовки шприца посредством продвижения штока поршня на заранее определенное расстояние в корпус до тех пор, пока продвижению штока поршня не будет противодействовать упор;

(b) вращение штока поршня вокруг продольной оси и

(с) приведения в действие штока поршня с извлечением заранее определенного объема состава.

По доверенности

График введения доз и визитов



ФИГ. 1

Демографические данные на исходном уровне (все пациенты*)

	IAI (n=27)	HD (n=28)	ВСЕ (n=55)
Пол			
Мужской	9 (33,3%)	12 (42,9%)	21 (38,2%)
Женский	18 (66,7%)	16 (57,1%)	34 (61,8%)
Этническая группа			
Все	27 (100%)	28 (100%)	55 (100%)
ИСПАНСКОГО ИЛИ ЛАТИНОАМЕРИКАНСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	4 (14,8%)	1 (3,6%)	5 (9,1%)
ОТЛИЧНЫЙ ОТ ИСПАНСКОГО ИЛИ ЛАТИНОАМЕРИКАНСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	23 (85,2%)	27 (96,4%)	50 (90,9%)
Раса			
Все	27 (100%)	28 (100%)	55 (100%)
ЕВРОПЕОИД	27 (100%)	28 (100%)	55 (100%)
Возраст (годы)			
Среднее значение (SD)	76,1 (8,90)	77,7 (7,86)	76,9 (8,35)

Процентные значения рассчитаны на основе N

ФИГ. 2

Характеристики на исходном уровне (все пациенты*)

	IAI (n=27)	HD (n=28)	BCE (n=55)
Среднее значение (SD) BL BCVA для исследуемого глаза (буквы таблицы ETDRS)	57,1 (9,24)	59,3 (13,25)	58,2 (11,41)
Среднее значение (SD) BL CRT для исследуемого глаза (мкм)	474,0 (222,18)	497,3 (127,66)	
Среднее значение (SD) IOP на исходном уровне для исследуемого глаза (мм рт. ст.)	14,5 (3,43)	14,7 (3,32)	14,6 (3,35)

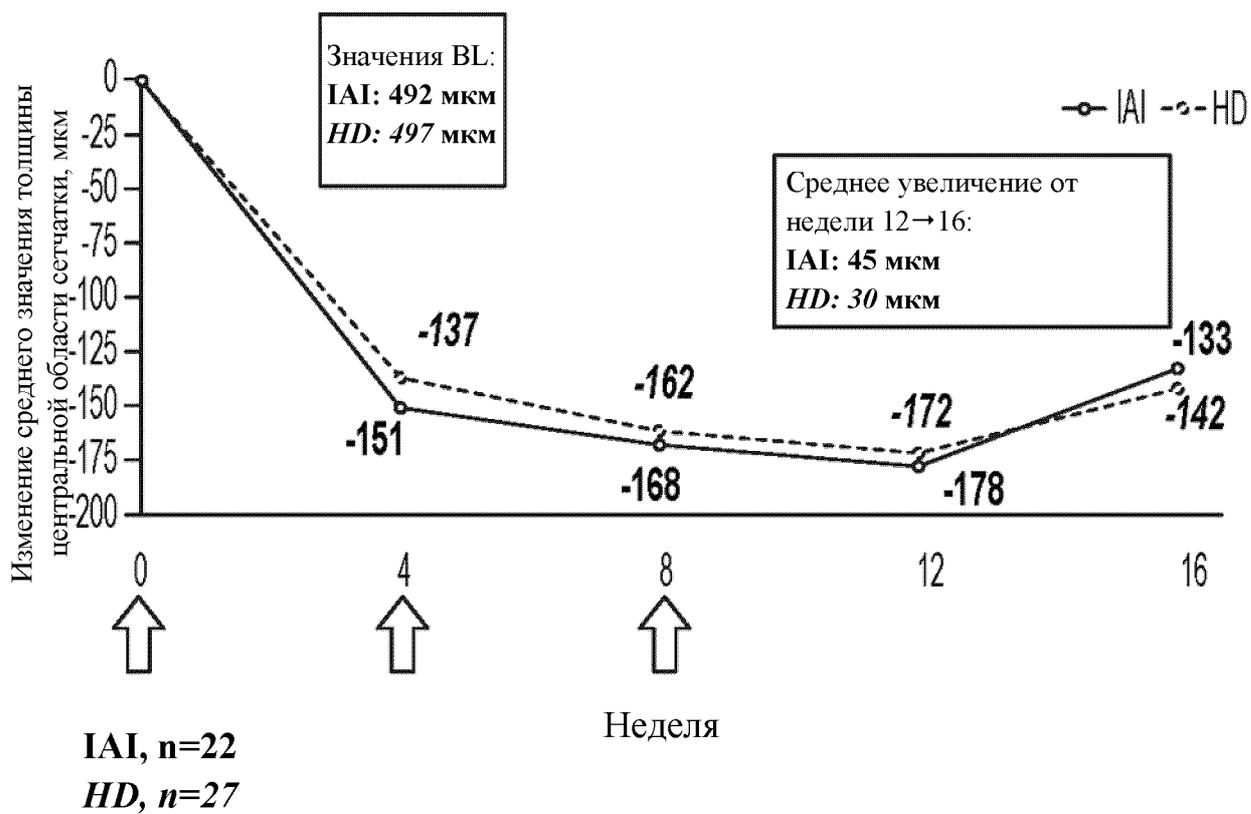
ФИГ. 3

Кровяное давление на исходном уровне (все пациенты*)

	IAI (n=27)	HD (n=28)
Систолическое давление (среднее (SD), мм рт. ст.)	126,27 (10,1)	122,8 (11,0)
Диастолическое давление (среднее (SD), мм рт. ст.)	71,73 (9,7)	69,89 (9,5)

ФИГ. 4

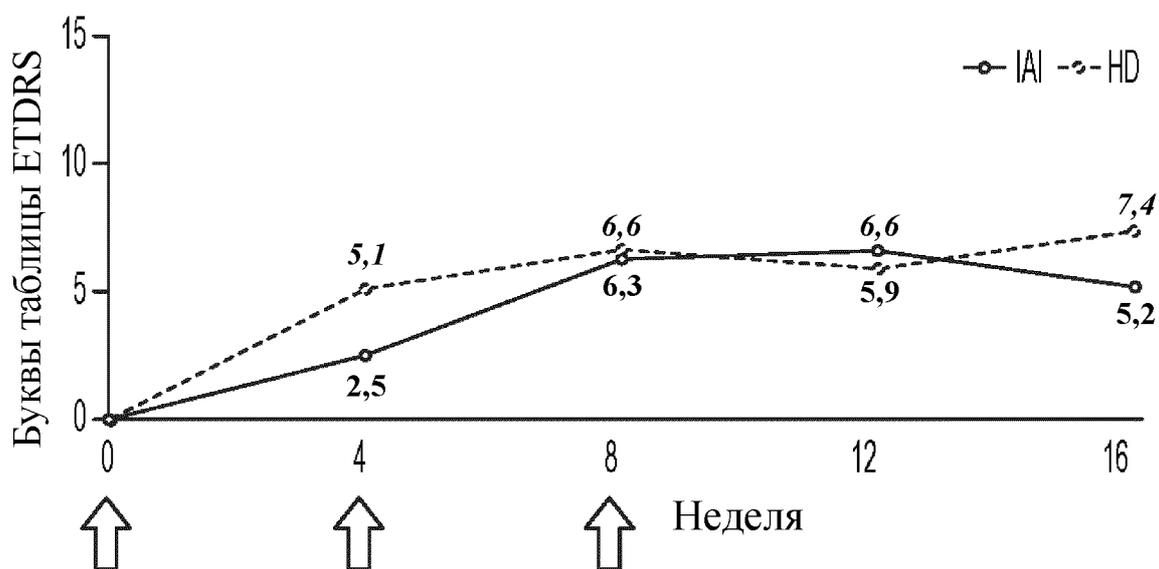
Изменение среднего значения CRT по сравнению с BL у
пациентов, завершивших нед. 16



Наблюдаемые значения

ФИГ. 5

Изменение среднего значения BCVA по сравнению с BL у пациентов, завершивших нед. 16



IAI, n=22

HD, n=27

Наблюдаемые значения

ФИГ. 6

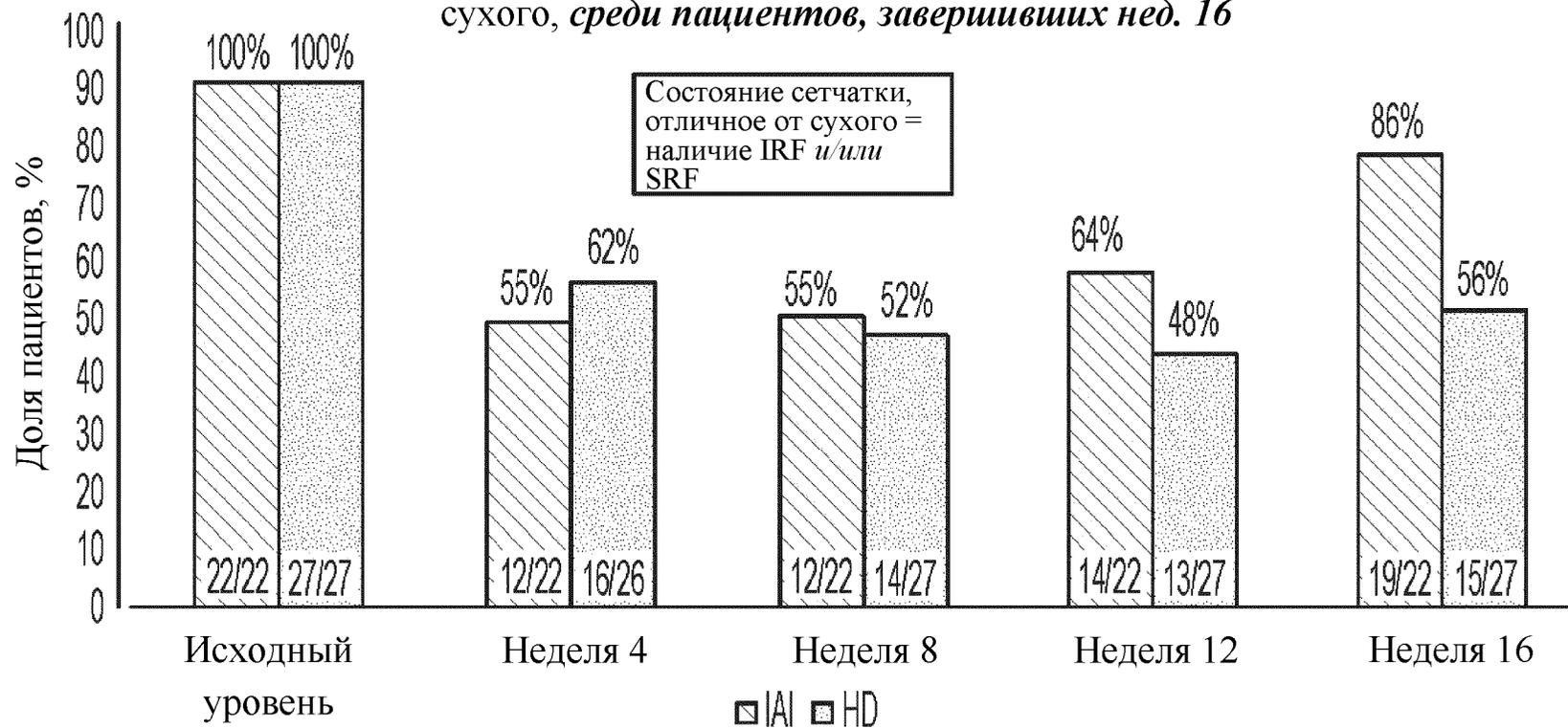


6/62

*Наблюдаемые
значения*

ФИГ. 7

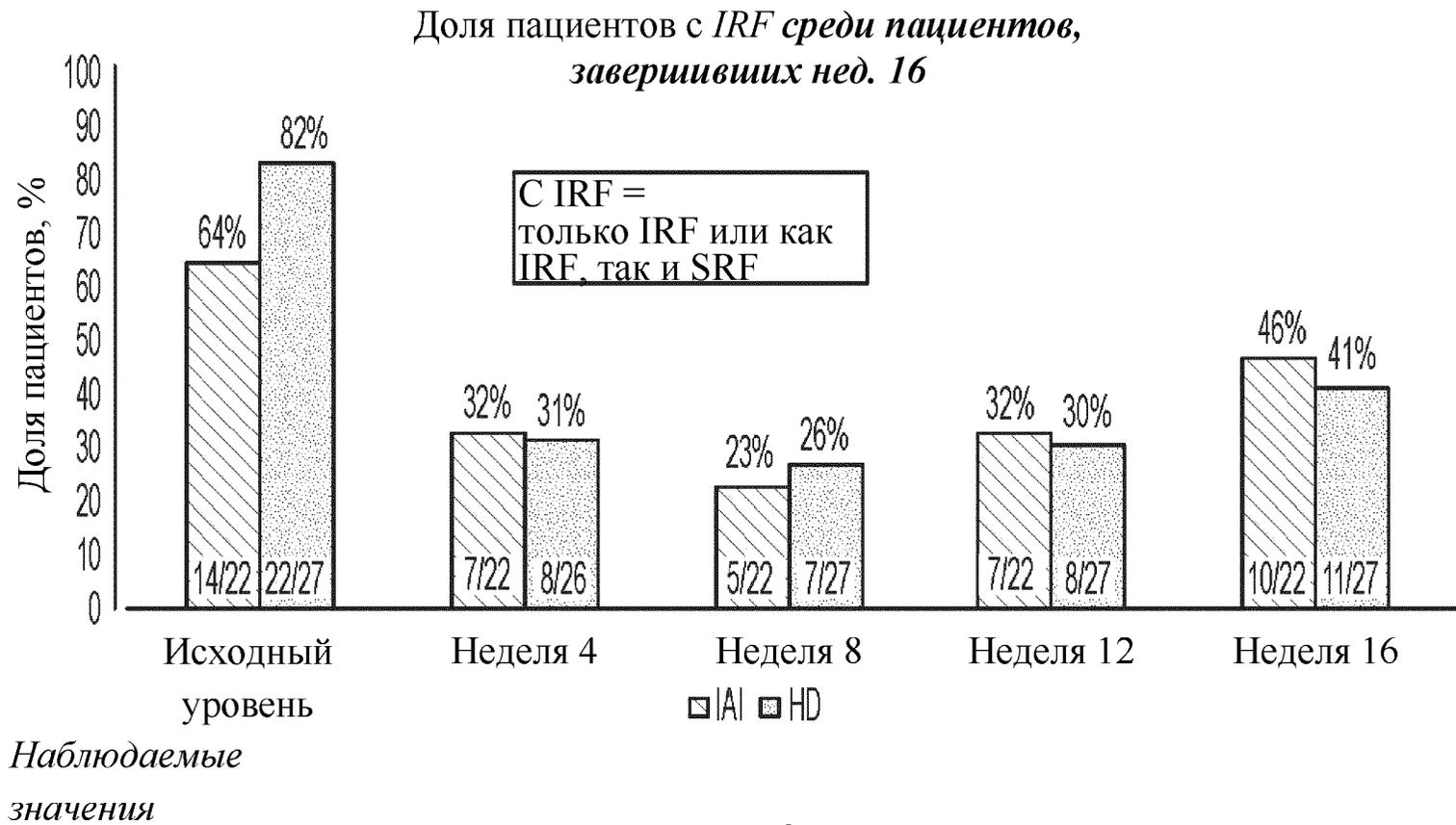
Доля пациентов с состоянием сетчатки, отличным от сухого, среди пациентов, завершивших нед. 16



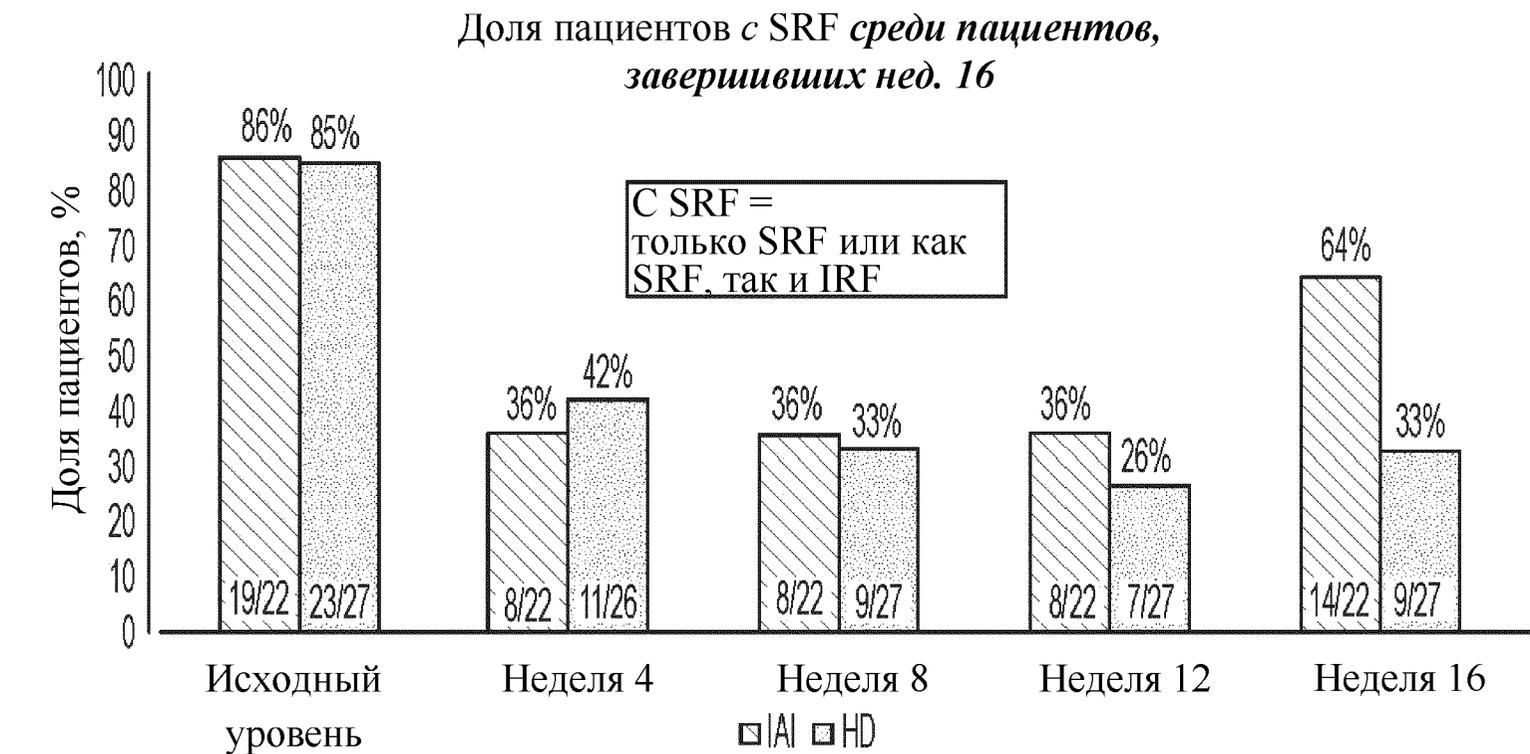
7/62

Наблюдаемые значения

ФИГ. 8



ФИГ. 9

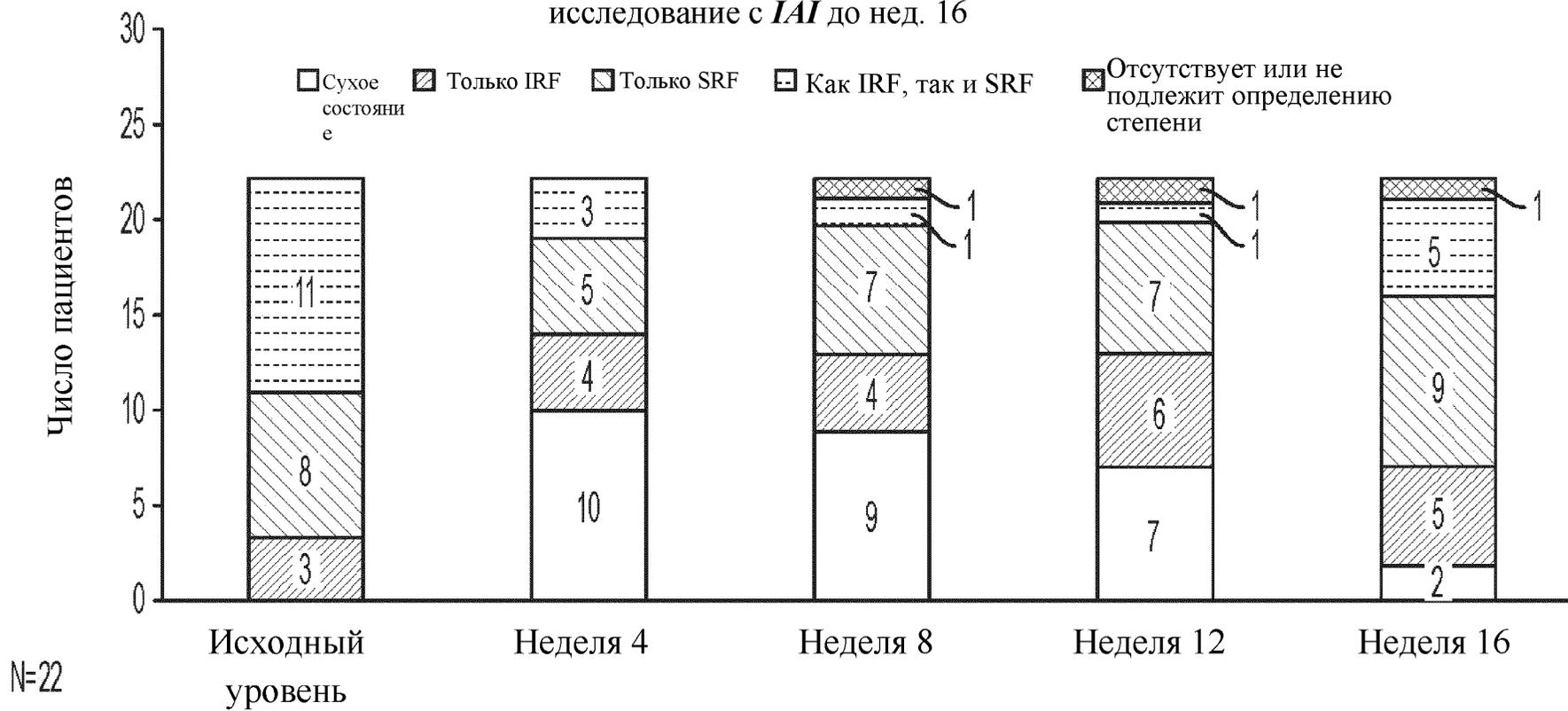


Наблюдаемые значения

ФИГ. 10

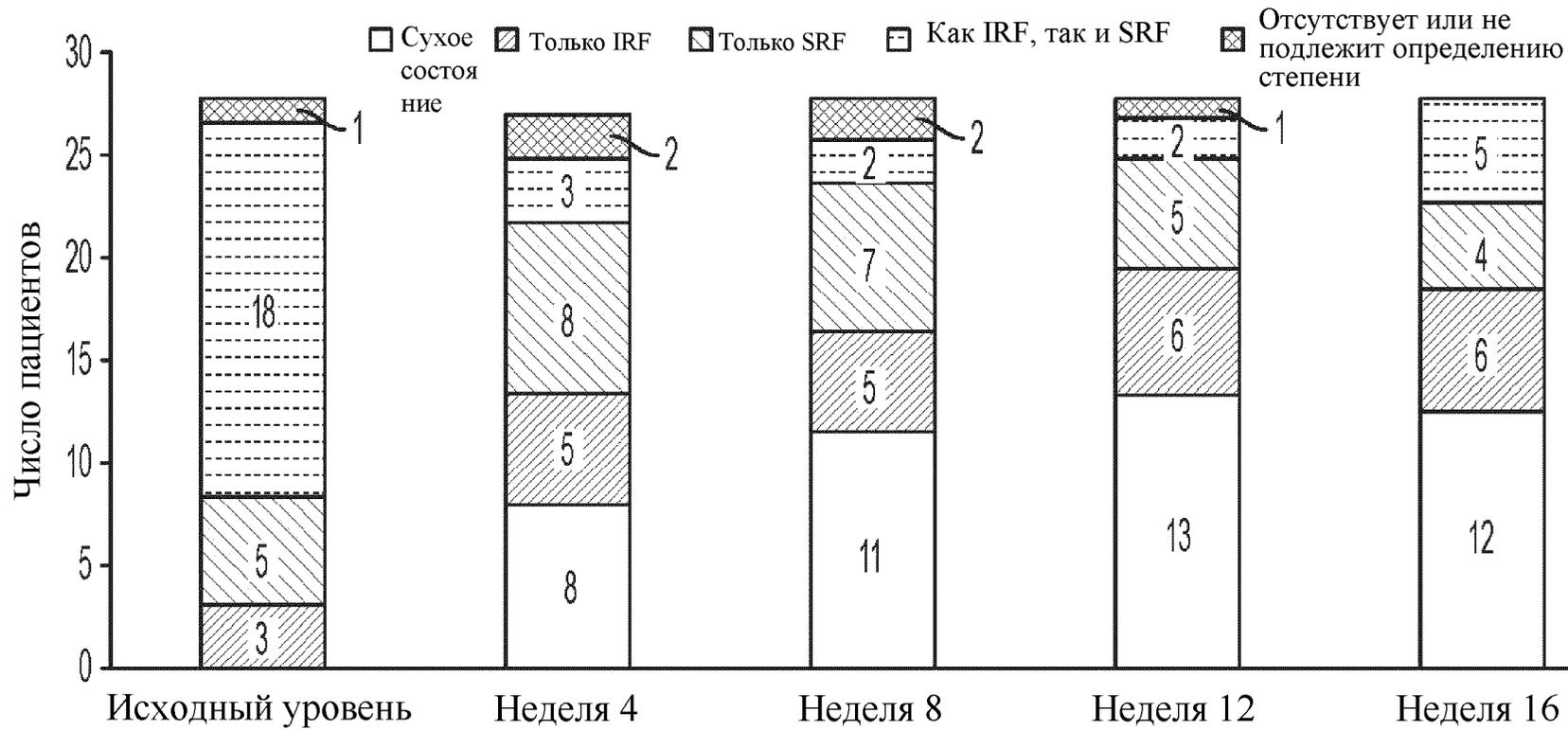
9/62

Статус в отношении жидкости при визите: завершившие исследование с *IAI* до нед. 16



ФИГ. 11

Статус в отношении жидкости при визите: завершившие исследование с **HD** до нед. 16



11/62

N=27 на BL, в нед. 8, 12, 16;
n=26 в нед. 4

ФИГ. 12

Воздействие лечения (все пациенты*)

	IAI (n=27)	HD (n=28)
Среднее значение (SD)	4,1 (1,07)	3,9 (0,92)
Медианное значение	4,0	4,0
Q1:Q3	4,0 : 5,0	3,0 : 4,5

ФИГ. 13

Краткое описание ТЕАЕ, связанных с глазом, в исследуемом глазу

	IAI (N=27)	HD (N=27)
Число пациентов с по меньшей мере одним таким АЕ, n (%)	8 (29,6%)	4 (14,3%)
ХАЛАЗИОН	0	1 (3,6%)
КОНЬЮНКТИВАЛЬНОЕ НАРУШЕНИЕ	0	1 (3,6%)
КОНЬЮНКТИВАЛЬНОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ	1 (3,7%)	1 (3,6%)
КОНЬЮНКТИВАЛЬНАЯ ГИПЕРЕМИЯ	0	1 (3,6%)
СИНДРОМ СУХОГО ГЛАЗА	0	1 (3,6%)
БОЛЬ В ГЛАЗУ	0	1 (3,6%)
МАКУЛОПАТИЯ	0	1 (3,6%)
НЕОВАСКУЛЯРНАЯ AMD	0	1 (3,6%)
ТОЧЕЧНЫЙ КЕРАТИТ	1 (3,7%)	1 (3,6%)
КИСТА СЕТЧАТКИ	1 (3,7%)	0
РЕТИНАЛЬНОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ	1 (3,7%)	0
ОТЕК СЕТЧАТКИ	0	1 (3,6%)
СУБРЕТИНАЛЬНАЯ ЖИДКОСТЬ	0	1 (3,6%)
ТРИХИАЗ	0	1 (3,6%)
НЕЧЕТКОЕ ЗРЕНИЕ	0	1 (3,6%)
СНИЖЕННАЯ ОСТРОТА ЗРЕНИЯ*	2 (7,4%)	0
ЗРИТЕЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО	1 (3,7%)	0
ОТСЛОЙКА СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА	2 (7,4%)	2 (7,1%)
ЭРОЗИЯ РОГОВИЦЫ	0	1 (3,6%)

*1 из этих явлений представляет собой SAE

**Краткое описание связанных с IOI TEAE
в исследуемом глазу**

	IAI (N=27)	HD (N=27)
Число пациентов с по меньшей мере одним таким АЕ, n (%)	0	0

ФИГ. 15

Внутриглазное давление

	IAI (n=27)	HD (n=28)
Число пациентов с повышением на ≥ 10 мм рт. ст. уровня IOP до инъекции по сравнению с BL	0	1 (3,6%)
Число пациентов с повышением на ≥ 10 мм рт. ст. уровня IOP после инъекции по сравнению с уровнем IOP до инъекции при любом визите	7 (25,9%)	4 (14,3%)
Число пациентов с уровнем IOP > 25 мм рт. ст. после инъекции при любом визите	3 (11,1%)	5 (17,9%)
Число пациентов с уровнем IOP ≥ 25 мм рт. ст. до инъекции при любом визите	0	0
Число пациентов с уровнем IOP ≥ 35 мм рт. ст. при любом визите в любое время	0	0

Набор анализов для определения безопасности

Процентные значения рассчитаны на основе N

ФИГ. 16

**Краткое ТЕАЕ, не связанных с
глазом (1 из 2)**

	IAI (N=27)	HD (N=28)
<i>Число пациентов с по меньшей мере одним таким АЕ, n (%)</i>	8 (29,6%)	10 (35,7%)
ДИАРЕЯ	1 (3,7%)	1 (3,6%)
GERD	1 (3,7%)	0
НЕПРОХОДИМОСТЬ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА	1 (3,7%)	0
ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ ОТЕК	1 (3,7%)	0
УШНАЯ ГРИБКОВАЯ ИНФЕКЦИЯ	1 (3,7%)	0
СЕЗОННАЯ АЛЛЕРГИЯ	0	1 (3,6%)
СИНУСИТ	1 (3,7%)	1 (3,6%)
ТРАВМА СПИНЫ	0	1 (3,6%)
ПАДЕНИЕ	0	1 (3,6%)
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ТЕСТ	0	1 (3,6%)
ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ПЕЧЕНОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ	1 (3,7%)	0

ФИГ. 17

Краткое описание ТЕАЕ, не связанных с глазом (2 из 2)

	IAI (N=27)	HD (N=28)
Число пациентов с по меньшей мере одним таким АЕ, n (%)	8 (29,6%)	10 (35,7%)
НАЛИЧИЕ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ В МОЧЕ	1 (3,7%)	0
КОЛ-ВО ЛЕЙКОЦИТОВ В МОЧЕ	0	1 (3,6%)
ТРАНЗИТОРНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ АТАКА	0	1 (3,6%)
КАШЕЛЬ	0	1 (3,6%)
КОНТАКТНЫЙ ДЕРМАТИТ	0	1 (3,6%)
ГИПЕРТОНИЯ	1 (3,7%)	1 (3,6%)

ФИГ. 18**Серьезные неблагоприятные явления, не связанные с глазом**

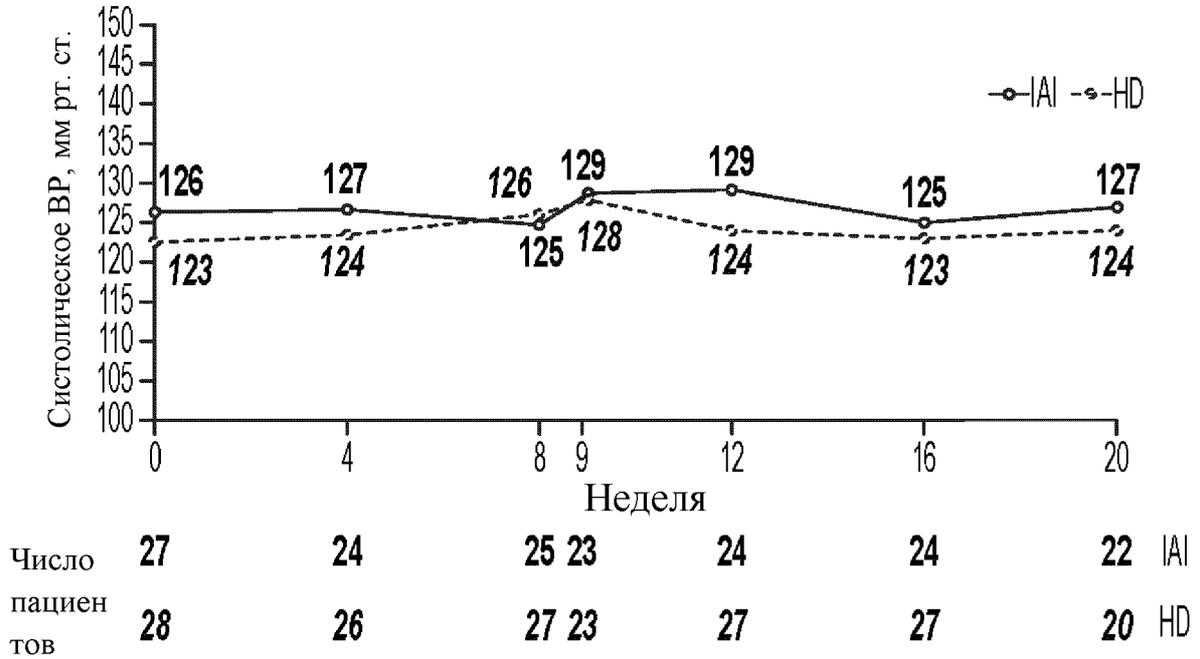
	IAI (N=27)	HD (N=28)
Число пациентов с по меньшей мере одним SAE, не связанным с глазом, n(%)	1 (3,7%)	1 (3,6)
Непроходимость тонкого кишечника	1	
ТИА		1

ФИГ. 19**Неблагоприятные явления, связанные с гипертонией**

	IAI (N=27)	HD (N=28)
Число пациентов с по меньшей мере одним таким АЕ, n(%)	1 (3,7%)	1 (3,6%)
Гипертония	1 (3,7%)	1 (3,6%)

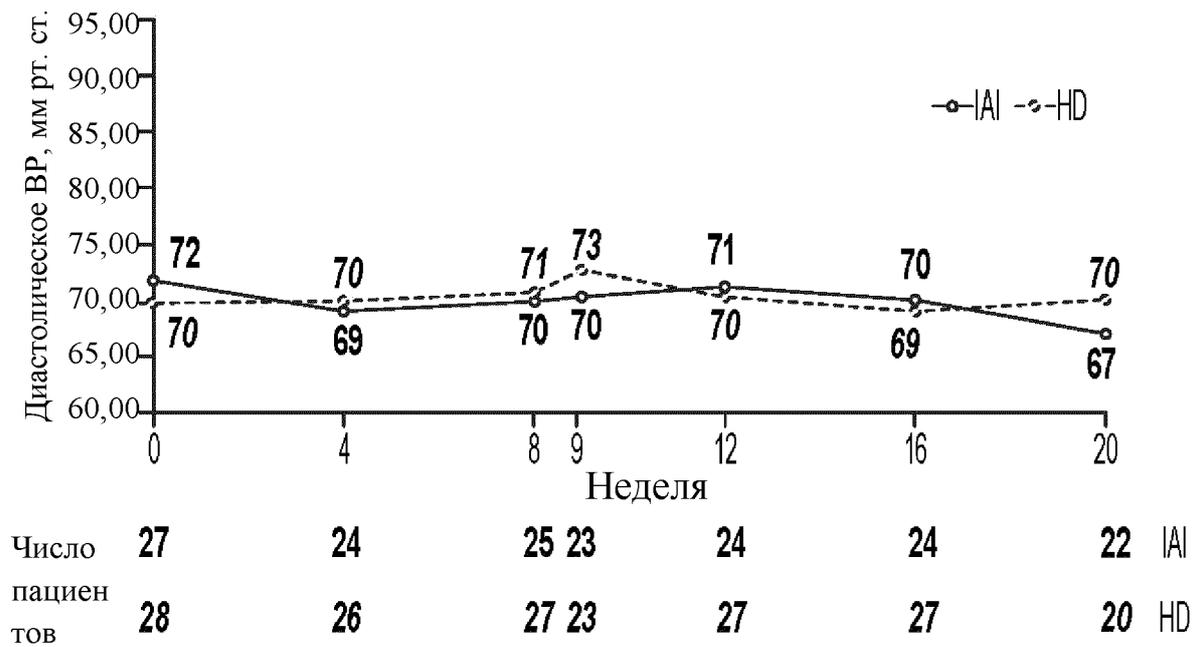
ФИГ. 20

Среднее систолическое кровяное давление



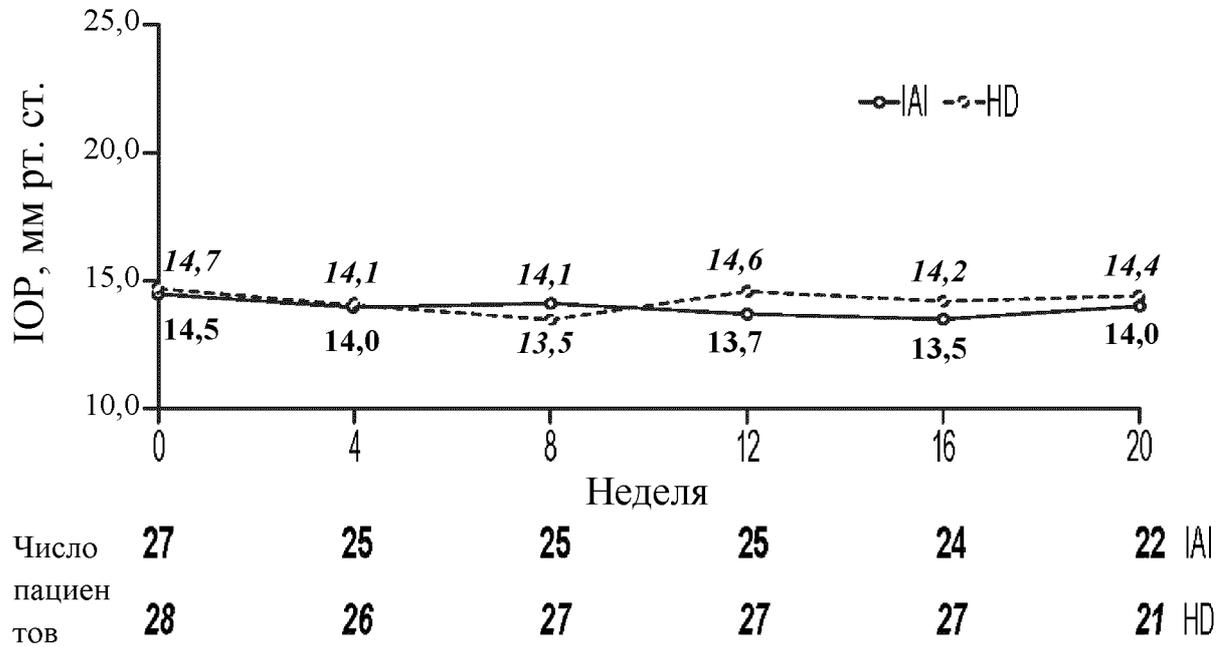
ФИГ. 21

Среднее диастолическое кровяное давление



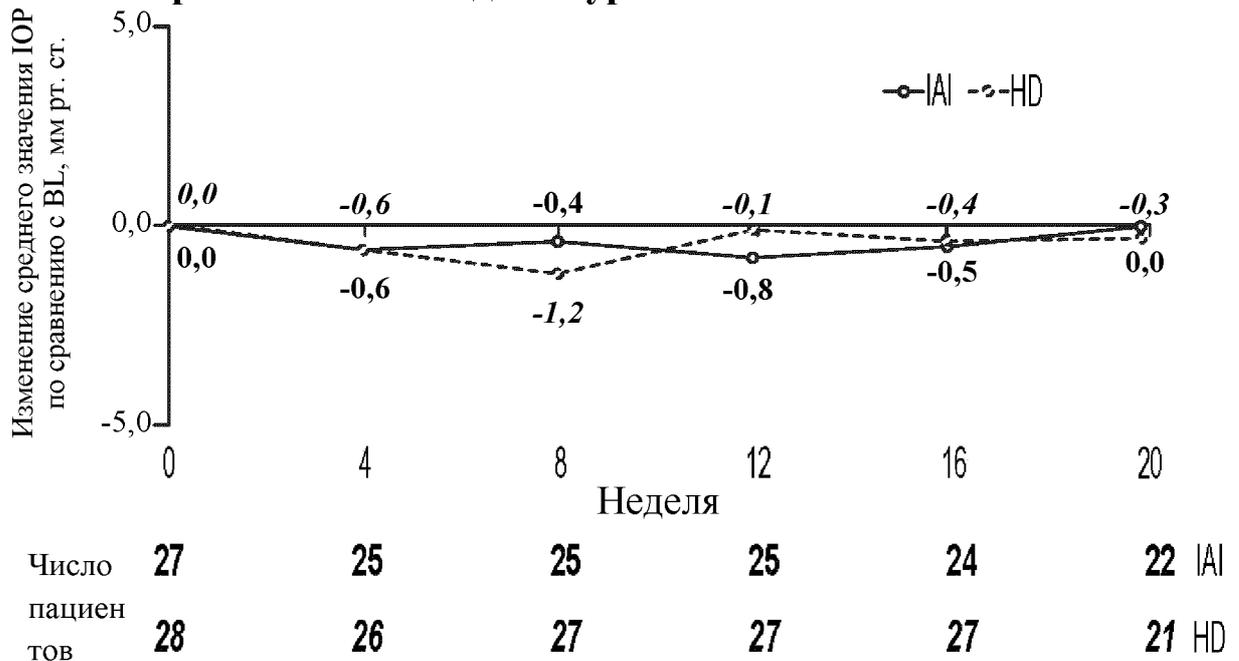
ФИГ. 22

Среднее значение внутриглазного давления



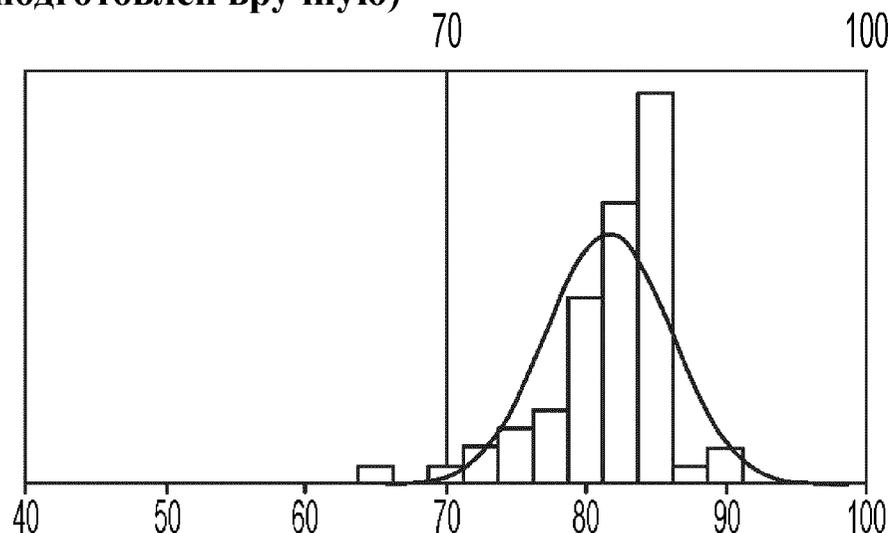
ФИГ. 23

Среднее значение внутриглазного давления, изменение по сравнению с исходным уровнем

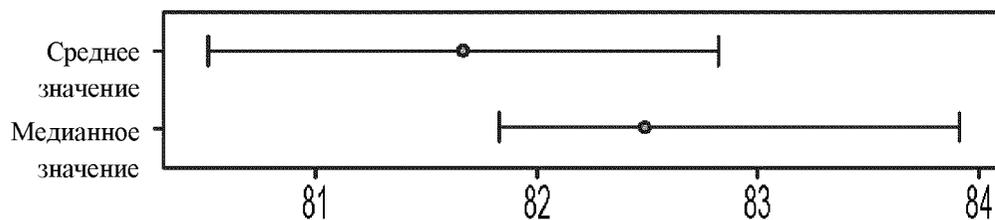


ФИГ. 24

**Сводный отчет для доставляемой дозы (мкл),
шприц = 0,5 мл PFS (предварительно
подготовлен вручную)**



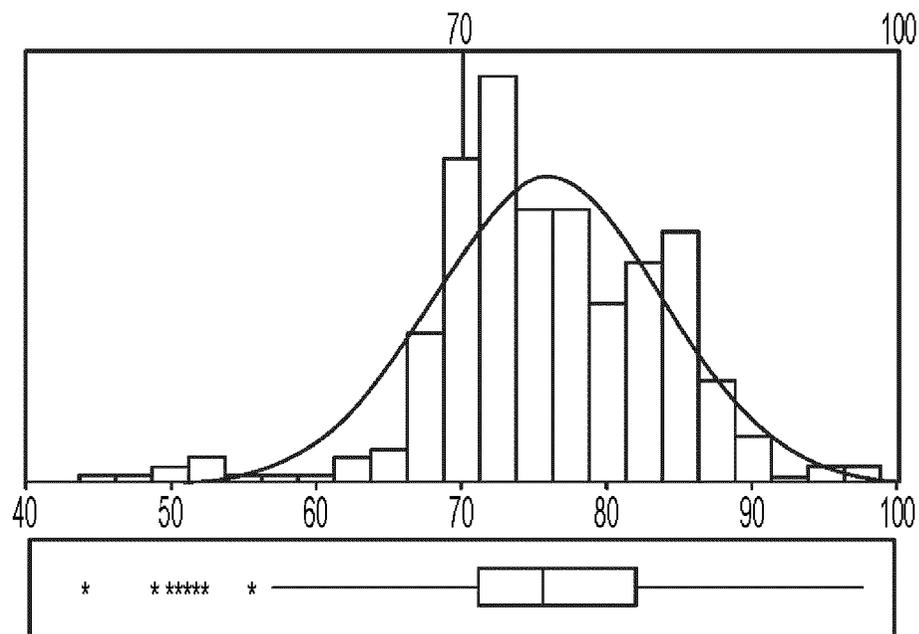
95% доверительные интервалы



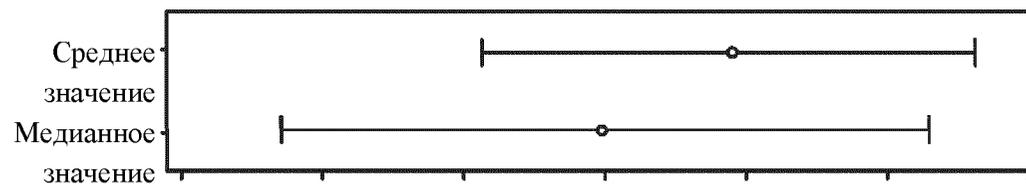
Критерий нормальности Андерсона-Дарлинга	
А-квадрат	2,09
Р-значение	<0,005
Среднее значение	81,670
Станд. откл.	4,458;
Дисперсия	19,872
Асимметрия	-1,46037
Экцесс	3,15283
N	60
Минимум	64,684
1-й квартиль	79,898
Медианное значение	82,493
3-й квартиль	84,644
Максимум	89,481
95% доверительный интервал для среднего значения	
	80,519 82,822
95% доверительный интервал для медианного значения	
	81836 83,909
95% доверительный интервал для станд. откл.	
	3779 5,437

ФИГ. 25А

**Сводный отчет для доставляемой дозы (мкл)
Шприц – 1 мл BD Luer Lok**



95% доверительные интервалы

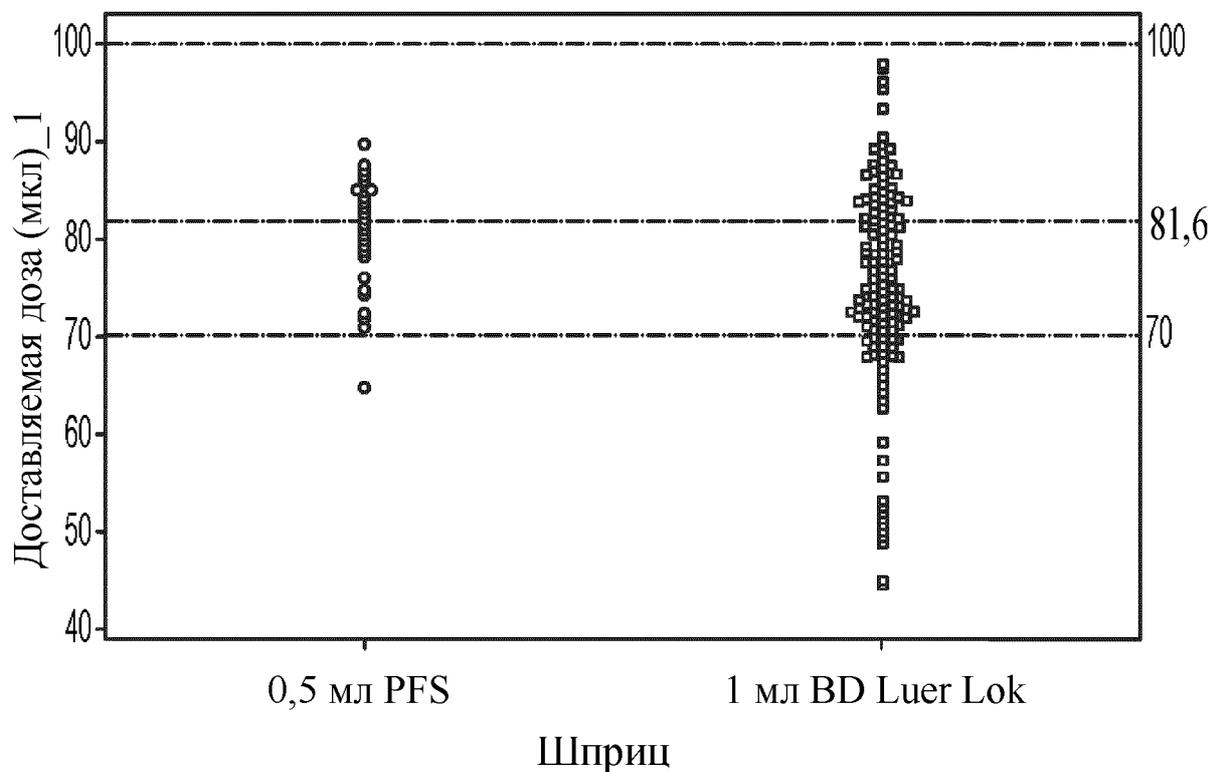


Критерий нормальности Андерсона-Дарлинга	
А-квадрат	2,17
P-значение	<0,005
Среднее значение	75,950
Станд. откл.	7,859
Дисперсия	61,771
Асимметрия	-0,50505
Экссесс	1,74136
N	306
Минимум	44,287
1-й квартиль	71,190
Медианное значение	75,496
3-й квартиль	81,775
Максимум	97,828
95% доверительный интервал для среднего значения	
75,066	76,834
95% доверительный интервал для медианного значения	
74,352	76,662
95% доверительный интервал для станд. откл.	
7,282	8,537

20/62

ФИГ. 25В

**График с индивидуальными значениями
доставляемой дозы (мкл) в зависимости от формы
выпуска**



ФИГ. 25С

Распределение и воздействие до недели 16

	IAI	HD	Всего
Общее число подвергнутых рандомизации	53	53	106
Основное исследование	38	38	76
Подисследование с частым определением РК	15	15	30
Число пациентов, завершивших неделю 16	51	53	104
Число пациентов, которые прекратили участие в исследовании	2	0	2
Неблагоприятное явление	0	0	0
Отзыв согласия на участие субъектом	2	0	2
<i>вследствие COVID-19</i>	1	0	1

Воздействие	IAI (n=53)	HD (n=53)
Среднее (SD) число инъекций (из 3 планируемых)	2,9 (0,47)	3,0 (0,14)

ФИГ. 26

Демографические данные на исходном уровне

	IAI (n=53)	HD (n=53)	Все (n=106)
Пол			
Мужской	17 (32,1%)	23 (43,4%)	40 (37,7%)
Женский	36 (67,9%)	30 (56,6%)	66 (62,3%)
Этническая группа			
Все	53 (100%)	53 (100%)	106 (100%)
Испанского или латиноамериканского происхождения	4 (7,5%)	2 (3,8%)	6 (5,7%)
Отличный от испанского или латиноамериканского происхождения	49 (92,5%)	51 (96,2%)	100 (94,3%)
Раса			
Европеоид	51 (96,2%)	52 (98,1%)	103 (97,2%)
Возраст (годы)			
Среднее значение (SD)	77,7 (8,27)	77,0 (7,69)	77,4 (7,95)

ФИГ. 27

Характеристики на исходном уровне

	IAI (n=53)	HD (n=53)	Все (n=106)
Среднее значение (SD) BL BCVA для исследуемого глаза, буквы таблицы ETDRS	58,2 (10,5)	57,9 (13,6)	58,0* (11,9)
Среднее значение (SD) BL CRT для исследуемого глаза, мкм	488,1 (204,9)	516,2 (175,64)	502,1 (190,6)
Среднее значение (SD) IOP на исходном уровне для исследуемого глаза, мм рт. ст.	14,9 (3,4)	14,8 (3,4)	14,9 (3,4)
Средний (SD) размер очага, мм	7,9 (6,21)	7,7 (6,84)	7,8 (6,50)
Средний (SD) размер CNV, мм	7,9 (6,20)	7,5 (6,86)	7,7 (6,51)
Классификация FA на исходном уровне [%]			
Скрытая CNV	22 (41,5%)	26 (49,1%)	48 (45,3%)
Минимальная классическая	26 (49,1%)	19 (35,8%)	45 (42,5%)
Преимущественно классическая	4 (7,5%)	8 (15,1%)	12 (11,3%)
Отсутствующая	1 (1,9%)	0	1 (0,9%)

*58 букв таблицы ETDRS \approx остроте зрения 20/60–20/70 по таблице Снеллена

ФИГ. 28

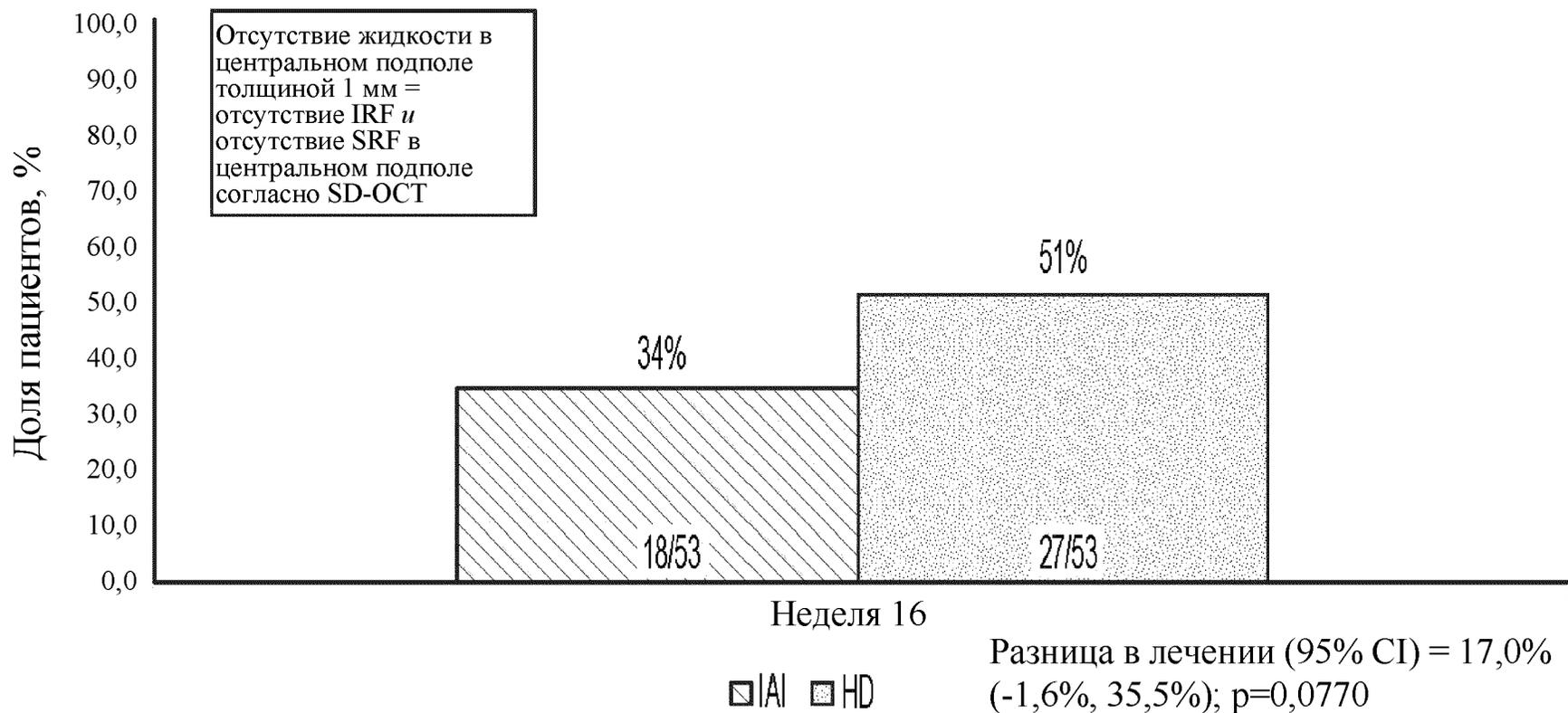
Кровяное давление на исходном уровне и гипертония в медицинском анамнезе (все пациенты)

	IAI (n=53)	HD (n=53)
Систолическое давление (среднее (SD), мм рт. ст.)	125,4 (10,6)	124,6 (10,6)
Диастолическое давление (среднее (SD), мм рт. ст.)	70,7 (9,0)	71,7 (8,5)

	IAI (n=53)	HD (n=53)
Сосудистые гипертензивные нарушения в медицинском анамнезе, n (%)	31 (58,5%)	26 (49,1%)

ФИГ. 29

Первичная конечная точка эффективности: доля пациентов без жидкости в центральном (1 мм) подполе в неделю 16

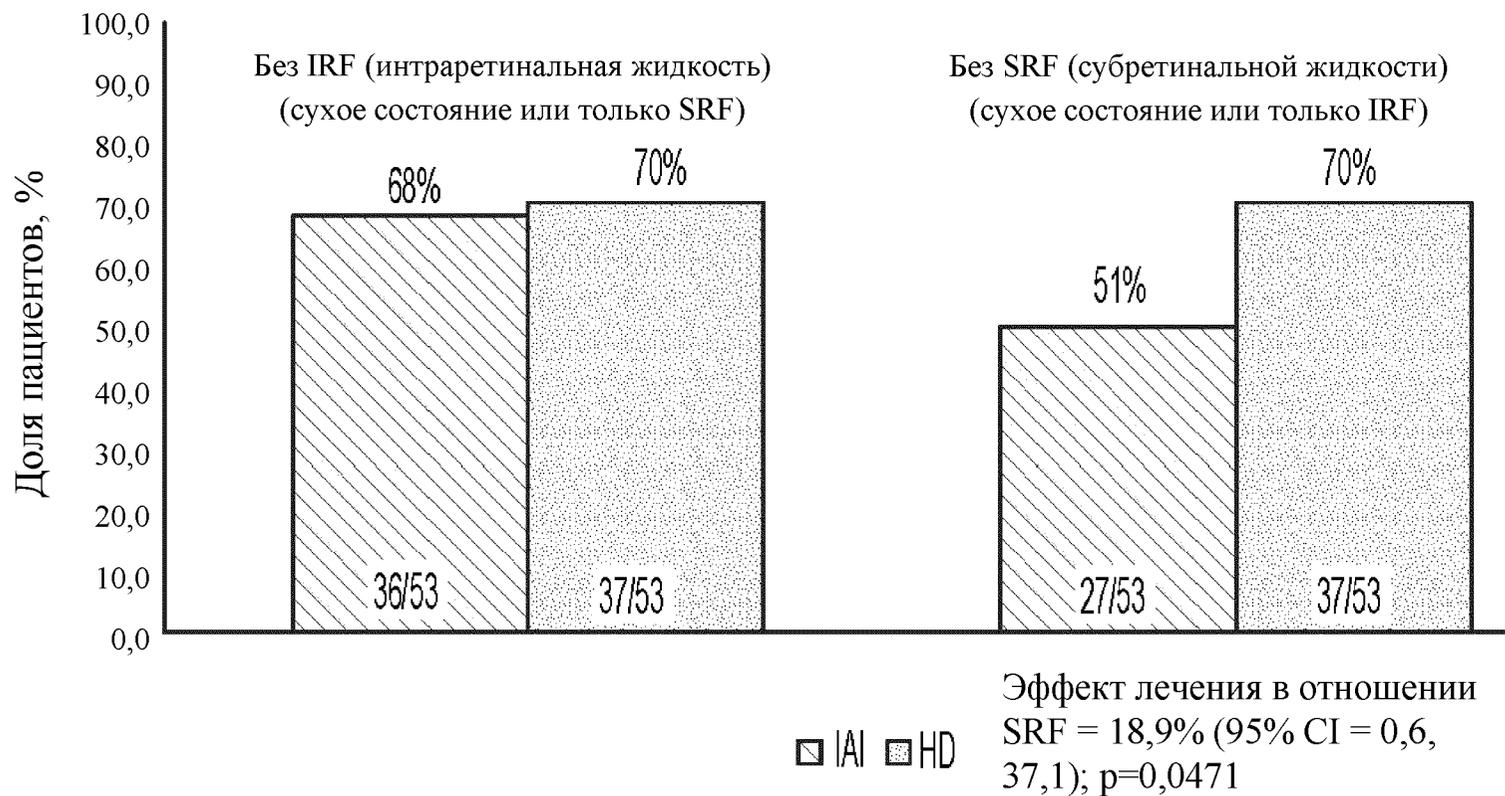


26/62

LOCF

ФИГ. 30

Доля пациентов без интравитреальной жидкости и без субретинальной жидкости в центральном (1 мм) подполе в неделю 16

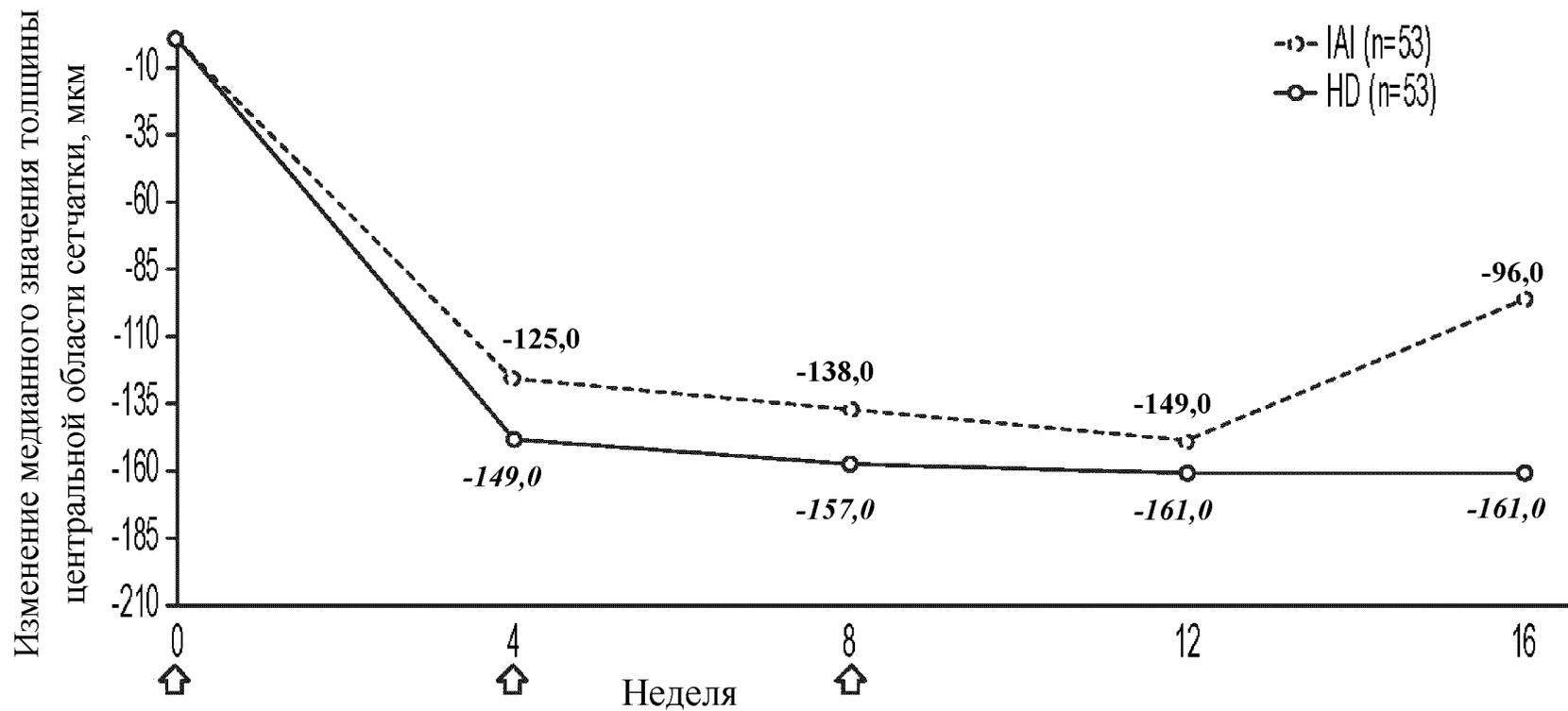


LOCF

ФИГ. 31

27/62

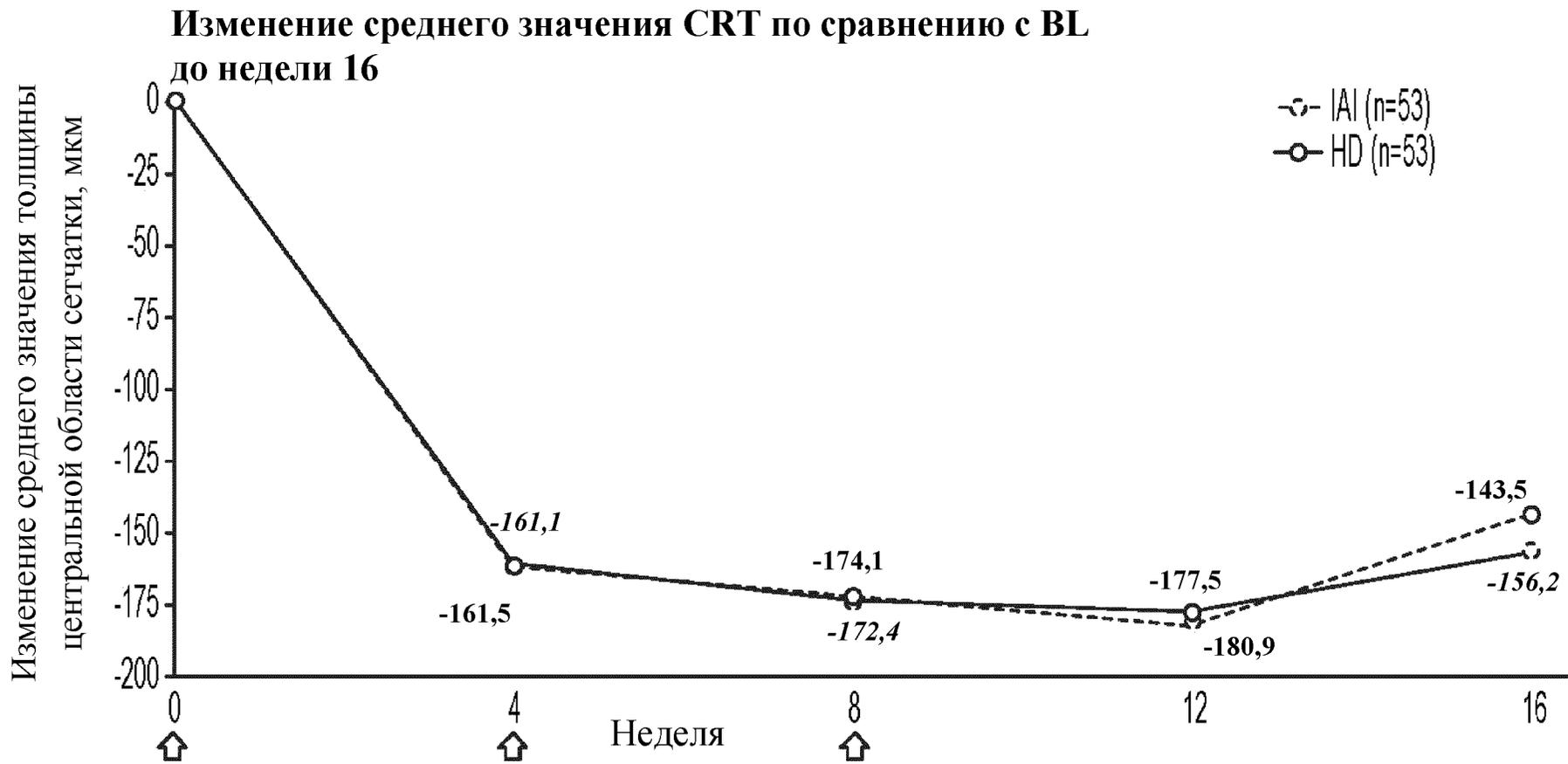
**Изменение медианного значения CRT по сравнению с
VL до недели 16**



28/62

FAS, LOCF

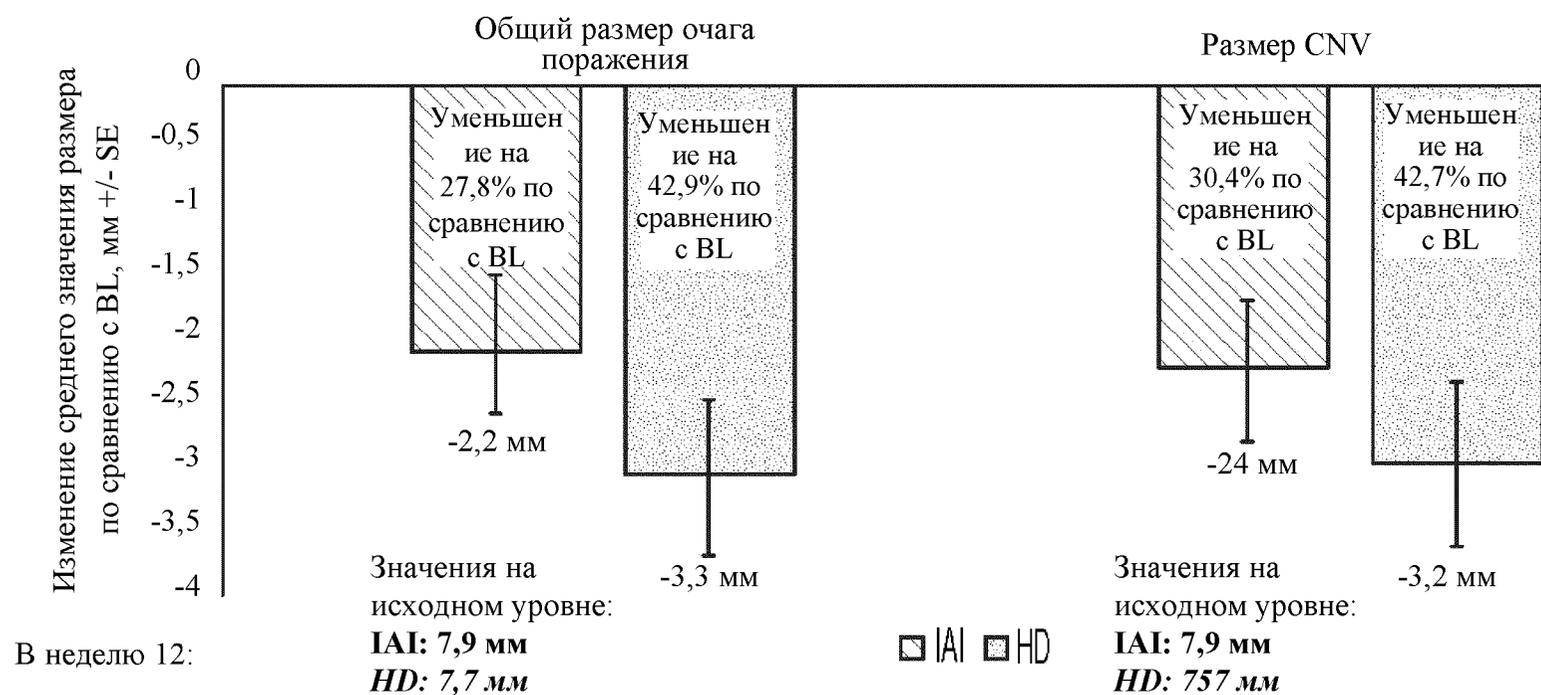
ФИГ. 32



FAS, LOCF

ФИГ. 33

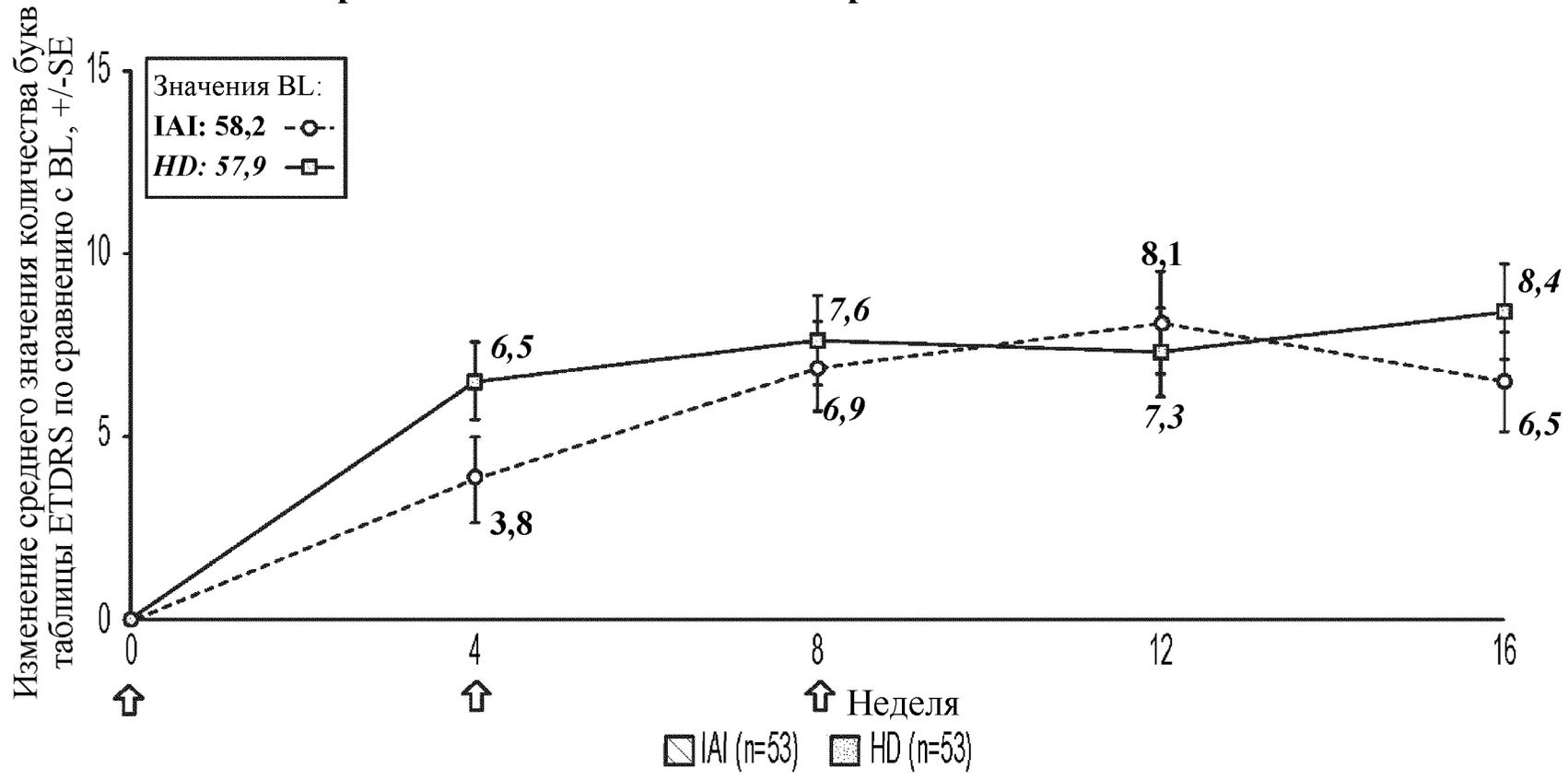
Изменение среднего значения по сравнению с BL до достижения недели 12 применительно к размеру хориоидальных неоваскулярных образований и размеру очага поражения – ОС



30/62

ФИГ. 34

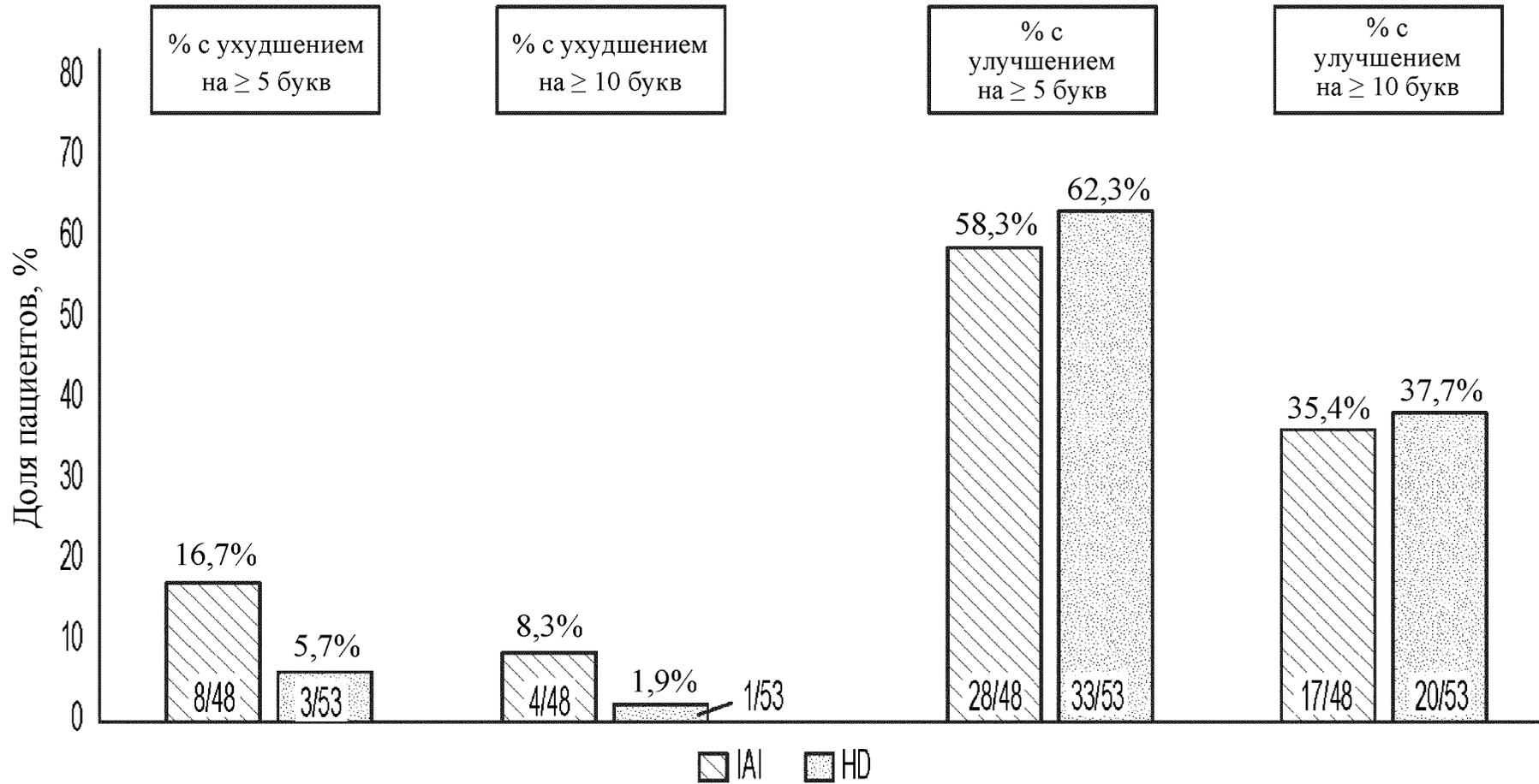
Изменение среднего значения BCVA по сравнению с BL



LOCF

ФИГ. 35

Изменения в отношении зрения в неделю 16 – ОС



32/62

ФИГ. 36

Доля пациентов, получающих дополнительное лечение в неделю 16

	IAI (N=53)	HD (N=53)
Число пациентов, для которых имел место визит в неделю 16	48	53
Доля пациентов, для которых имел место визит в неделю 16 и которые получали дополнительное лечение	27%	19%

ФИГ. 37

**ТЕАЕ, связанные с глазом, в исследуемом глазу
возникшие у $\geq 2\%$ пациентов до недели 16**

	IAI (N=53)	HD (N=53)
Число пациентов с по меньшей мере одним ТЕАЕ в исследуемом глазу, n (%)	12 (22,6%)	9 (17,0%)
КОНЪЮНКТИВАЛЬНОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ	2 (3,8%)	3 (5,7%)
НЕОВАСКУЛЯРНАЯ ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ	2 (3,8%)	0
РЕТИНАЛЬНОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ	2 (3,8%)	0
СНИЖЕННАЯ ОСТРОТА ЗРЕНИЯ	2 (3,8%)	0
ЗРИТЕЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО	2 (3,8%)	0
ОТСЛОЙКА СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА	1 (1,9%)	2 (3,8%)

34/62

ФИГ. 38А

Серьезные неблагоприятные явления, связанные с глазом, возникающие во время лечения, в исследуемом глазу до недели 16

	IAI (N=53)	HD (N=53)
Число пациентов с по меньшей мере одним SAE, связанным с глазом, в исследуемом глазу*, n (%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)
СНИЖЕННАЯ ОСТРОТА ЗРЕНИЯ	1 (1,9%)	0
РАЗРЫВ СЕТЧАТКИ	0	1 (1,9%)

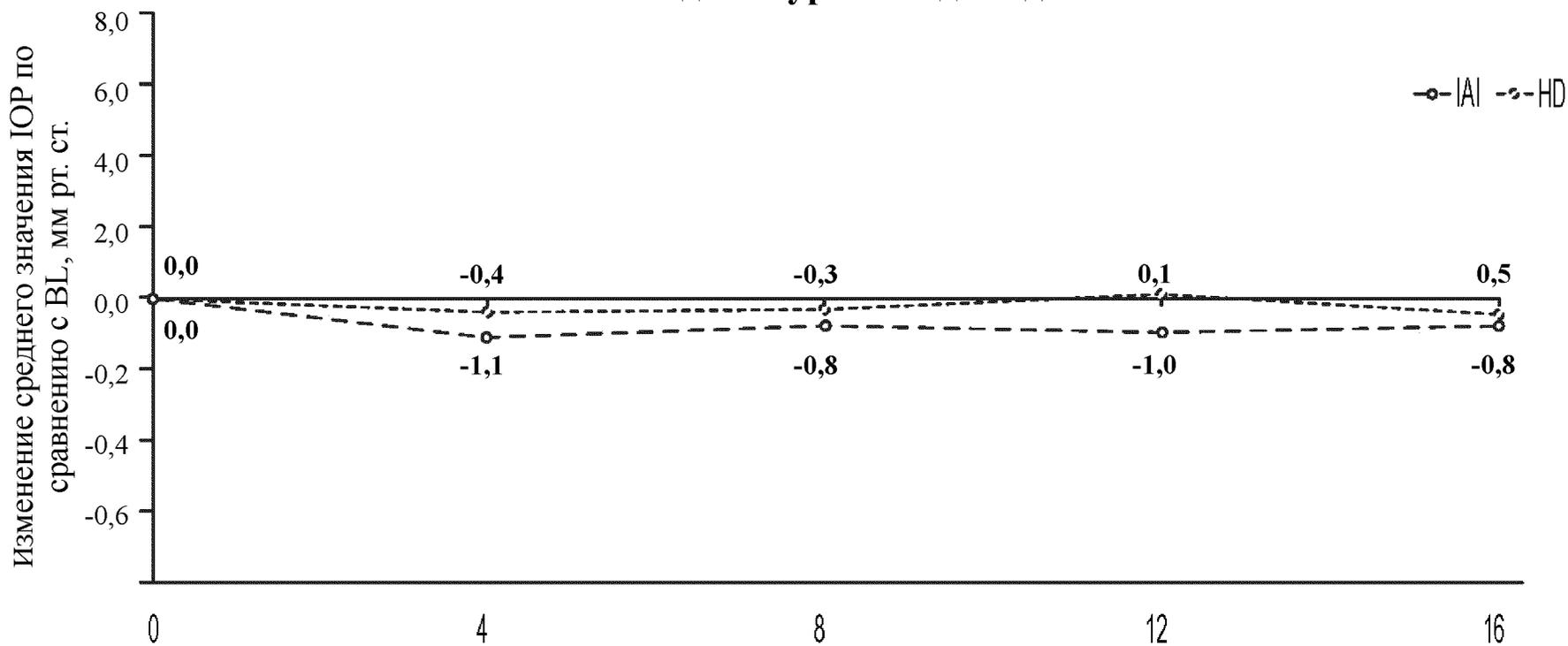
ФИГ. 38В

ТЕАЕ, связанные с внутриглазным воспалением, в исследуемом глазу до недели 16

	IAI (N=53)	HD (N=53)
Число пациентов с по меньшей мере одним таким АЕ, n	0	0

ФИГ. 38С

Среднее значение внутриглазного давления, изменение по сравнению с исходным уровнем до недели 16



	0	4	8	12	16
IAI n =	53	50	50	49	48
HD n =	53	52	53	51	53

ФИГ. 39

37/62

Краткое описание явлений, связанных с внутриглазным давлением, до недели 16

	IAI (N=53)	HD (N=53)
Число пациентов с повышением на ≥ 10 мм рт. ст. уровня IOP до инъекции по сравнению с BL	0	0
Число пациентов с уровнем IOP ≥ 25 мм рт. ст. до инъекции при любом визите	0	1 (1,9%)
Число пациентов с уровнем IOP ≥ 35 мм рт. ст. при любом визите в любое время	0	0

Набор анализов для определения безопасности

Процентные значения рассчитаны на основе N

ФИГ. 40

**Явления согласно АРТС или случаи смерти
до недели 16**

	IAI (N=53)	HD (N=53)
Число пациентов с по меньшей мере одним таким АЕ, n	0	0

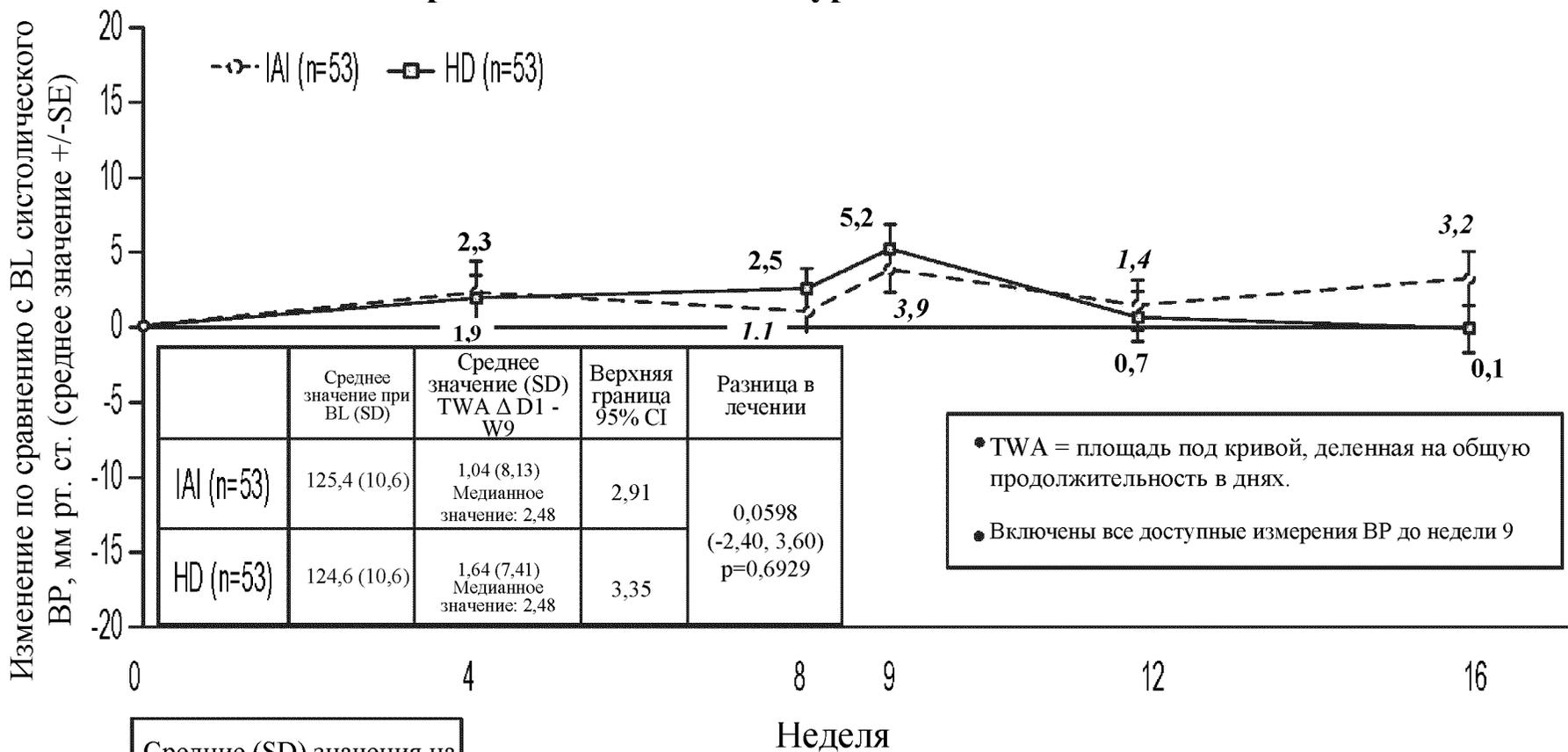
ФИГ. 41

**Неблагоприятные явления, связанные с
гипертонией, до недели 16**

	IAI (N=53)	HD (N=53)
Число пациентов с по меньшей мере одним таким АЕ, n (%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)
Ухудшение гипертонии	1 (1,9%)	1 (1,9%)

ФИГ. 42

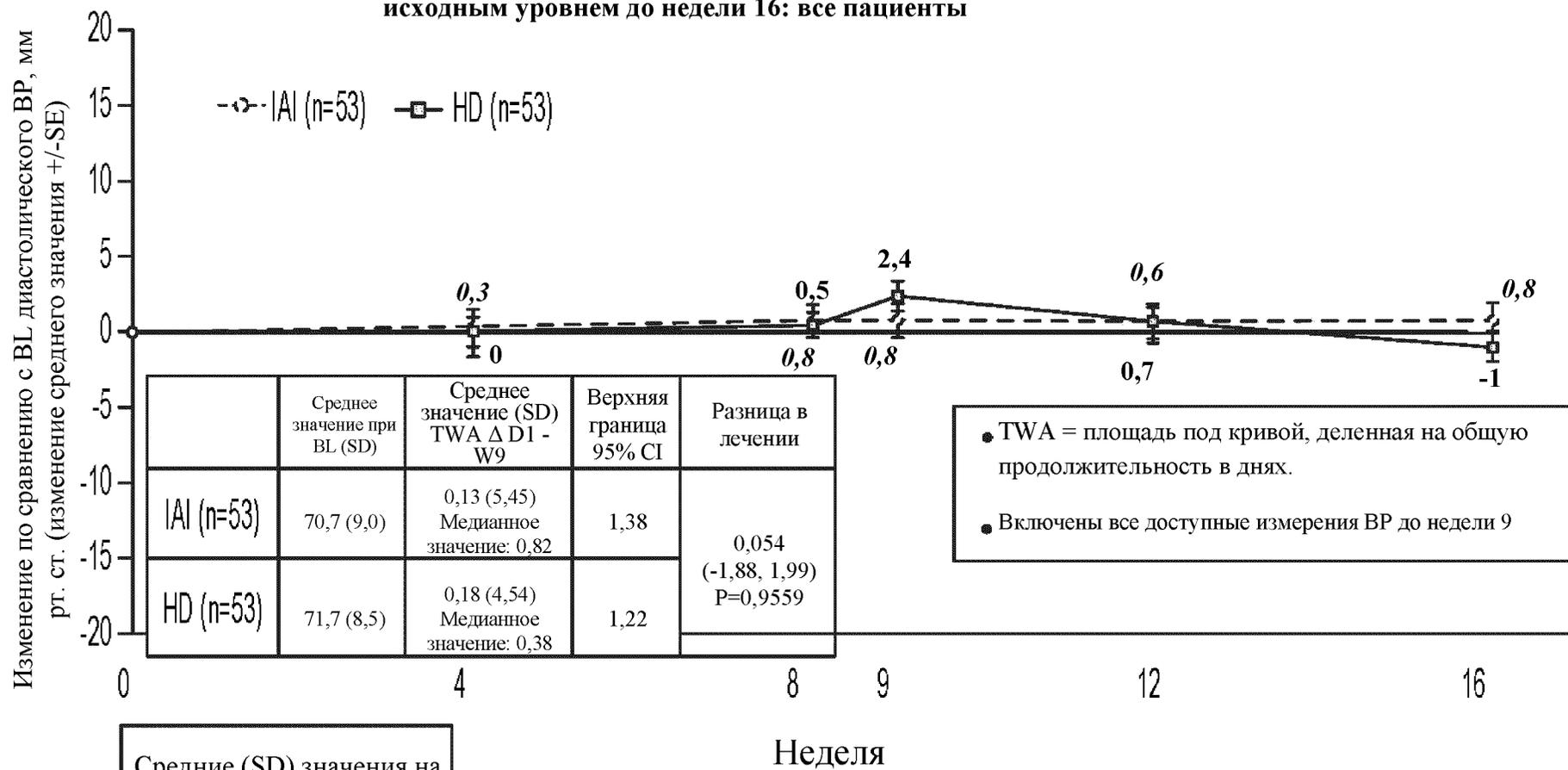
Изменение среднего значения систолического кровяного давления по сравнению с исходным уровнем до недели 16: все пациенты



Средние (SD) значения на исходном уровне:
 IAI: 125,4 (10,6)
 HD: 124,6 (10,6)

ФИГ. 43А

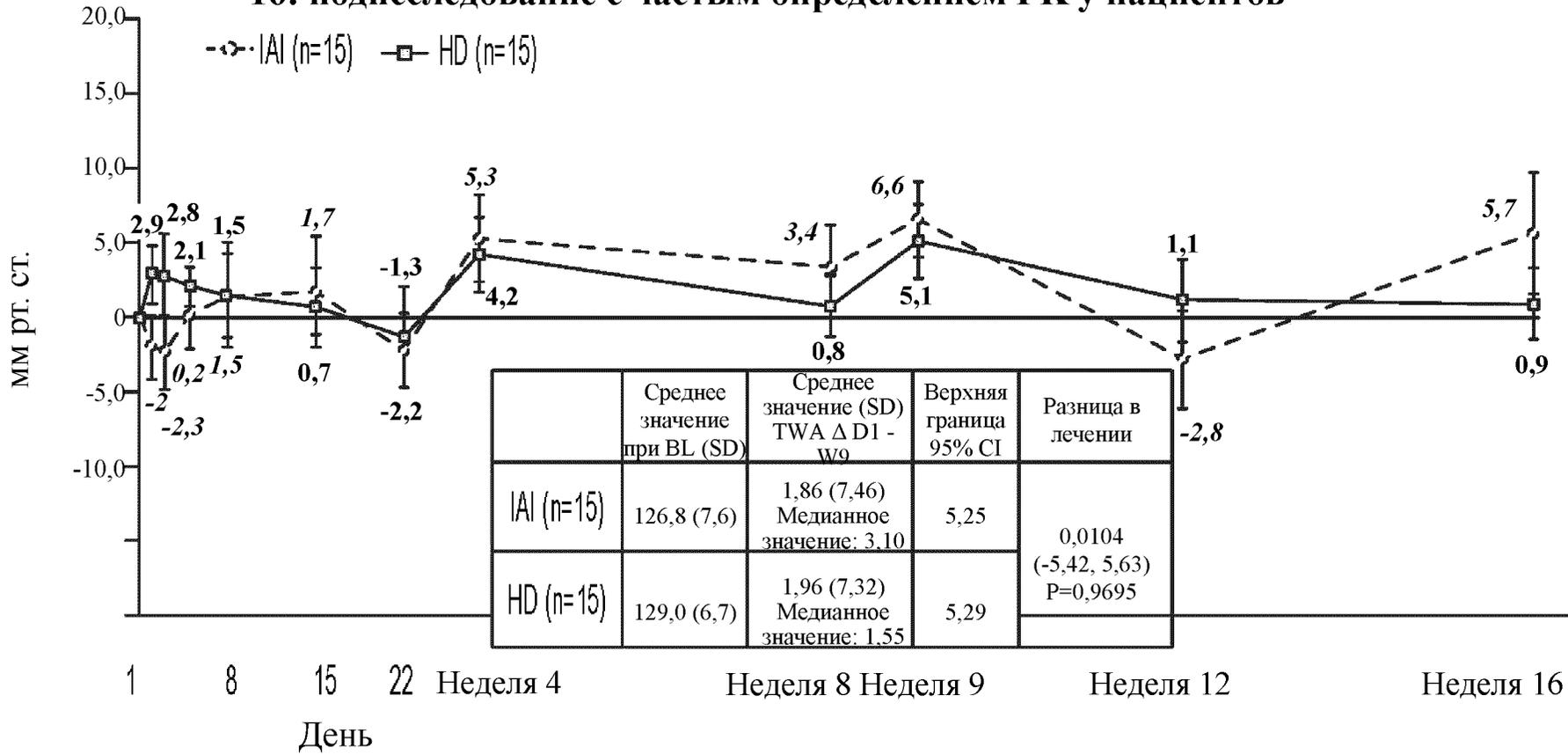
Изменение среднего значения диастолического кровяного давления по сравнению с исходным уровнем до недели 16: все пациенты



Средние (SD) значения на исходном уровне:
 IAI: 70,7 (9,0)
 HD: 71,7 (8,5)

ФИГ. 43В

Изменение среднего значения систолического ВР по сравнению с ВЛ до нед. 16: подисследование с частым определением РК у пациентов



Средние (SD) значения на исходном уровне:
IAI: 126,8 (7,6)
HD: 239,0 (6,7)

ФИГ. 44А

Изменение среднего значения диастолического ВР по сравнению с ВЛ до нед. 16: подисследование с частым определением РК у пациентов



Средние (SD) значения на исходном уровне:
IAI: 72,3 (7,1)
HD: 74,4 (7,1)

ФИГ. 44В

Распределение пациентов

	2 мг афлиберцепта	8 мг афлиберцепта	Всего
Рандомизированные пациенты, n	53	53	106
Пациенты, завершающие неделю 16, n (%)	51 (96)	53 (100)	104 (98)
Пациенты, завершающие неделю 44, n (%)	49 (92)	51 (96)	100 (94)

ФИГ. 45

Демографические данные на исходном уровне

	2 мг афлиберцепта (n=53)	8 мг афлиберцепта (n=53)	Всего (N=106)
Пол, n (%)			
Мужской	17 (32,1)	23 (43,4)	40 (37,7)
Женский	36 (67,9)	30 (56,6)	66 (62,3)
Раса, n (%)			
Европеоид	51 (96,2)	52 (98,1)	103 (97,2)
Этническая группа, n (%)			
Испанского или латиноамериканского происхождения	4 (7,5)	2 (3,8)	6 (5,7)
Отличный от испанского или латиноамериканского происхождения	49 (92,5)	51 (96,2)	100 (94,3)
Возраст, среднее значение (SD), лет	77,7 (8,3)	77,0 (7,7)	77,4 (8,0)

SD, стандартное отклонение

ФИГ. 46

Характеристики на исходном уровне – исследуемый глаз

	2 мг афлиберцепта (n=53)	8 мг афлиберцепта (n=53)	Всего (N=106)
BCVA, среднее значение (SD), буквы таблицы ETDRS	58,2 (10,5)	57,9 (13,6)	58,0 ^a (11,9)
CRT, среднее значение (SD), мкм	488,1 (204,9)	516,2 (175,6)	502,1 (190,6)
IOP, среднее значение (SD), мм рт. ст.	14,9 (3,4)	14,8 (3,4)	14,9 (3,4)
Размер очага, среднее значение (SD), мм ²	7,9 (6,2)	7,7 (6,8)	7,8 (6,5)
Размер CNV, среднее значение (SD), мм ²	7,9 (6,2)	7,5 (6,9)	7,7 (6,5)
Классификация FA, n (%)			
Скрытая	22 (41,5)	26 (49,1)	48 (45,3)
Минимальная классическая	26 (49,1)	19 (35,8)	45 (42,5)
Преимущественно классическая	4 (7,5)	8 (15,1)	12 (11,3)
Отсутствующая	1 (1,9)	0	1 (0,9)

*58 букв таблицы ETDRS \approx остроте зрения 20/60–20/70 по таблице Снеллена.

CRT, толщина центральной области сетчатки; IOP, внутриглазное давление.

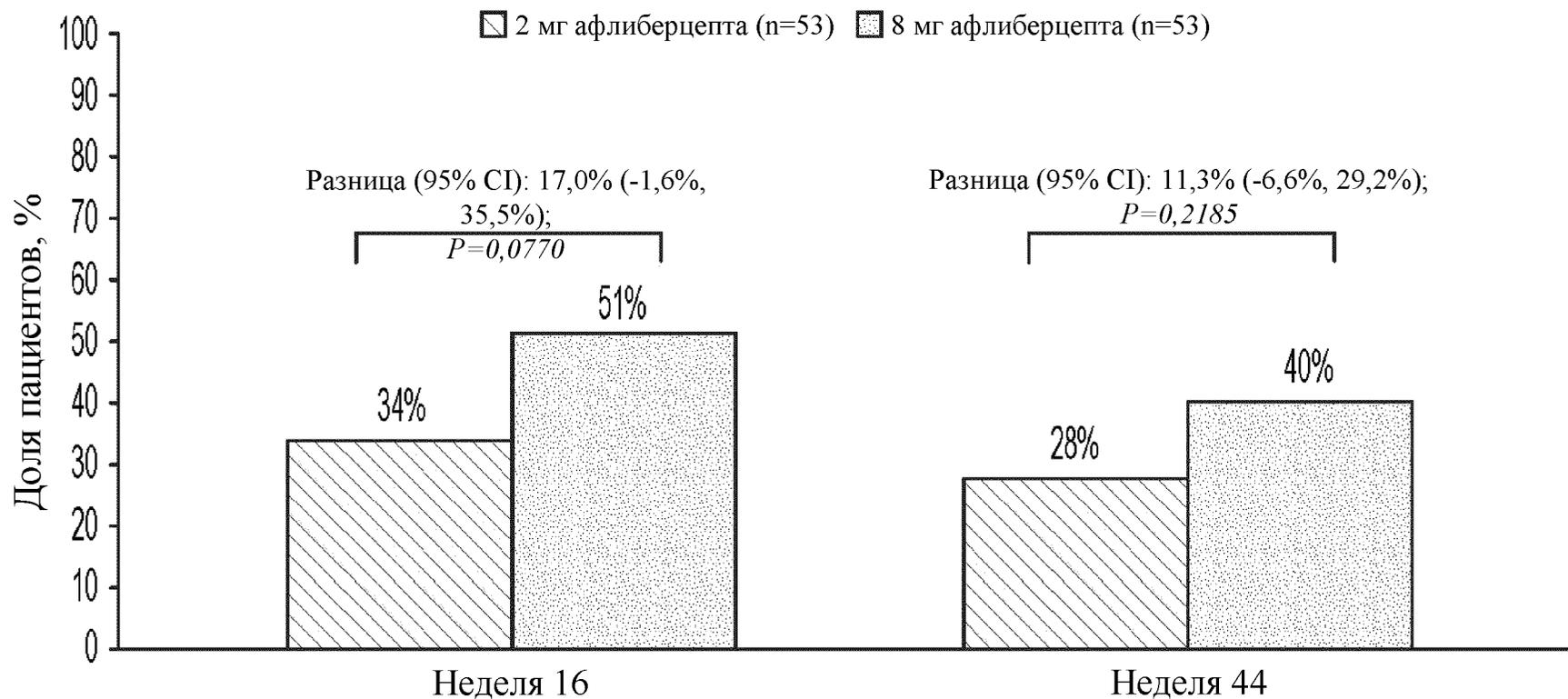
ФИГ. 47

Воздействие лечения и лечения PRN до недели 44

Воздействие	2 мг афлиберцепта (n=53)	8 мг афлиберцепта (n=53)
Среднее число инъекций афлиберцепта до недели 44	5,8	5,8
Доля пациентов, которые НЕ получали дополнительное лечение или лечение PRN	24 (45%)	28 (53%)
Общее число полученных инъекций PRN	38	33

ФИГ. 48

Доля глаз без жидкости в центральном подполе



48/62

FAS, LOCF

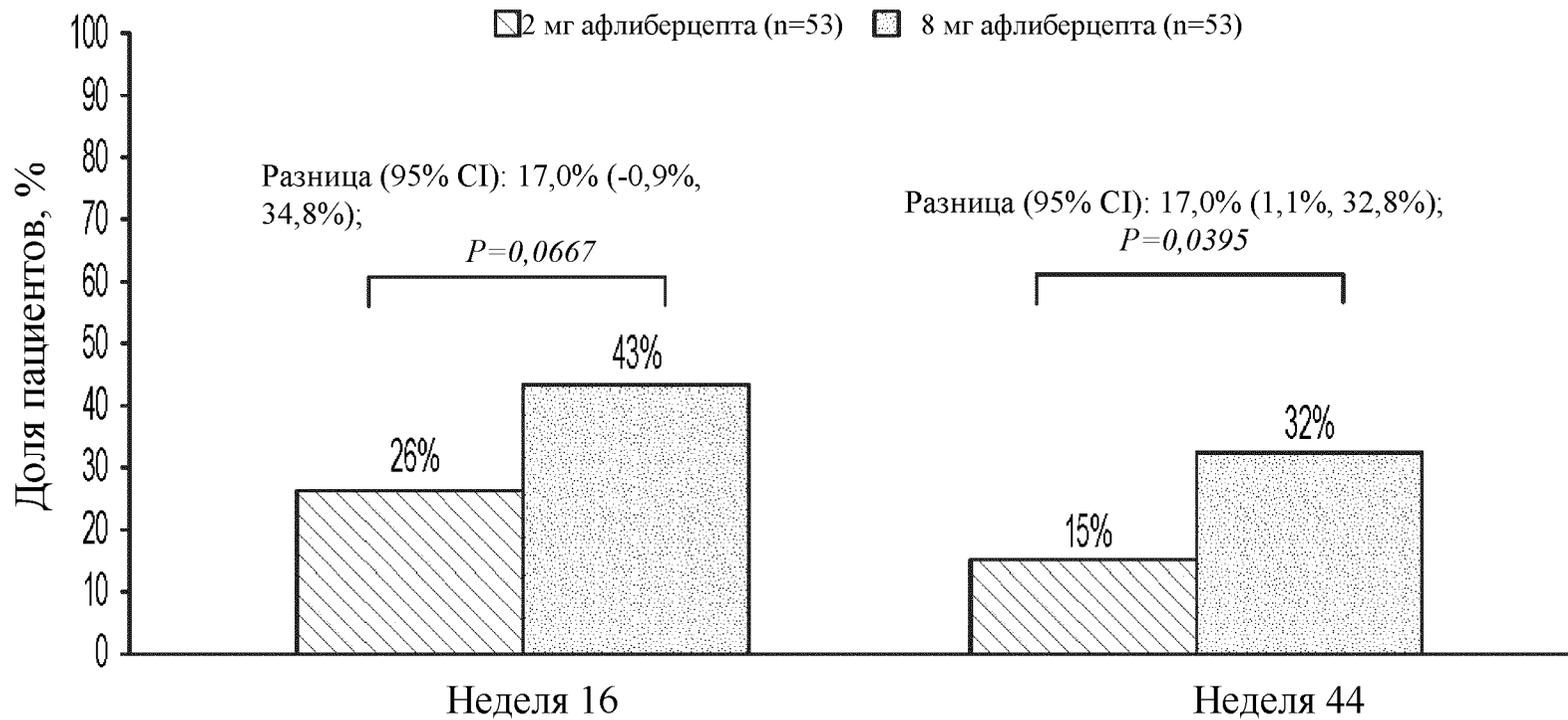
Без жидкости в центральном подполе, определяемое как отсутствие IRF и отсутствие SRF в центральном подполе согласно SD-OCT.

LOCF: пациенты, получавшие лечение в неделю 16, считались имеющими состояние сетчатки, отличное от сухого, начиная с недели 16.

FAS, полный набор анализов; IRF, внутриретиная жидкость; SD-OCT, спектральная оптическая когерентная томография; SRF, субретиная жидкость

ФИГ. 49

Доля глаз без жидкости в макуле



49/62

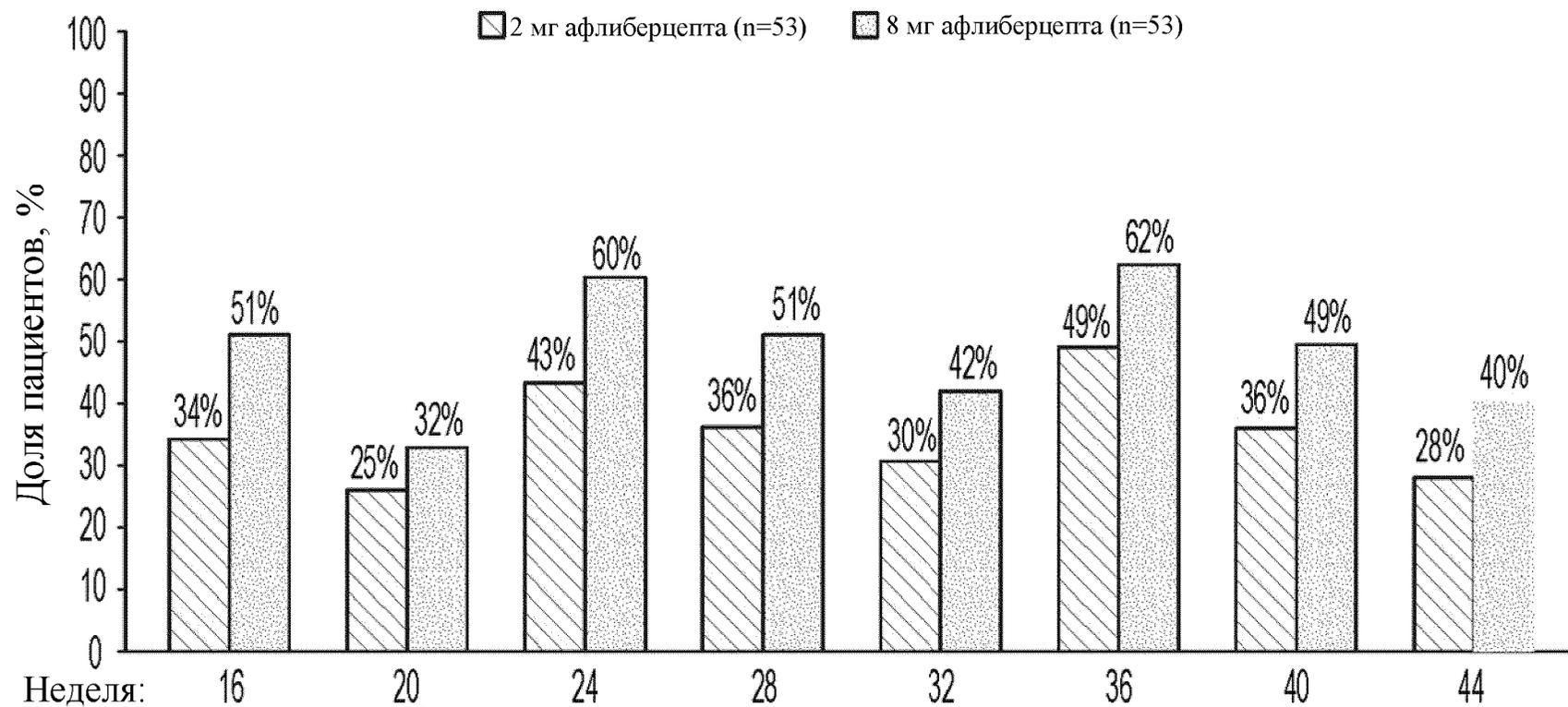
FAS: LOCF

Без жидкости в макуле, определяемое как отсутствие IRF и отсутствие SRF в макуле согласно SD-OCT.

LOCF: пациенты, получавшие лечение в неделю 16, считались имеющими состояние сетчатки, отличное от сухого, начиная с недели 16.

ФИГ. 50

Доля глаз без жидкости в центральном подполе



50/62

 = запланированный визит для введения дозы

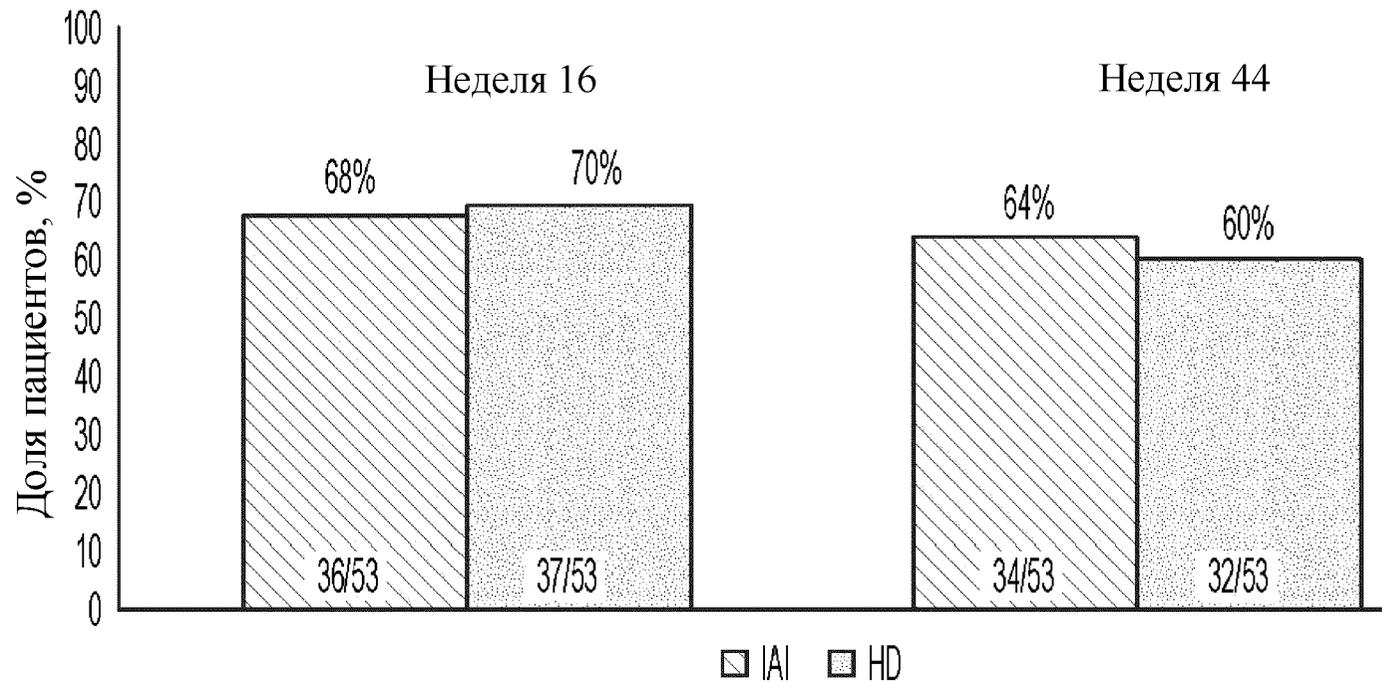
FAS, LOCF,

Без жидкости в центральном подполе, определяемое как отсутствие IRF и отсутствие SRF в центральном подполе согласно SD-OCT.

LOCF: пациенты, получавшие лечение в неделю 16, считались имеющими состояние сетчатки, отличное от сухого, начиная с недели 16.

ФИГ. 51

**Доля глаз без интравитреальной жидкости* в центральном
полуполе в недели 16 и 44**



FAS: 2 мг N=53; 8 мг N=53; LOCF

*Без интравитреальной жидкости

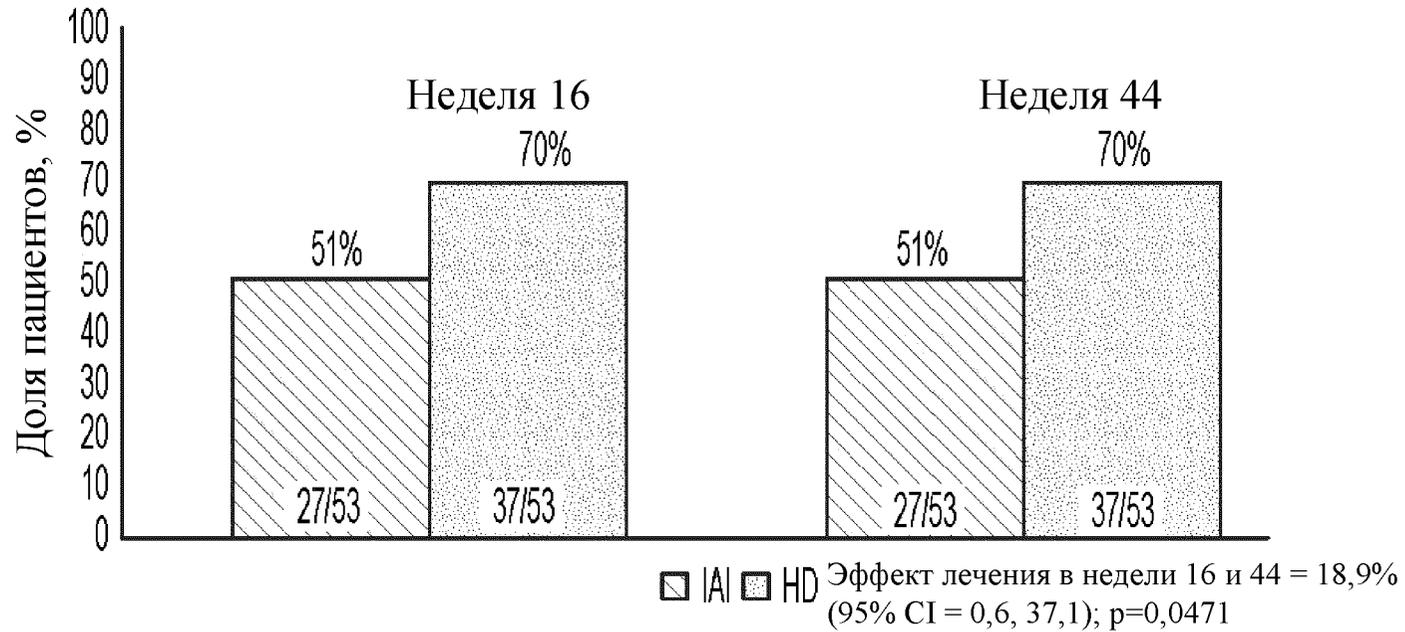
= сухое состояние

или только с наличием

субретинальной жидкости

ФИГ. 52

Доля глаз без субретинальной жидкости* в центральном подполе в недели 16 и 44



IAI HD

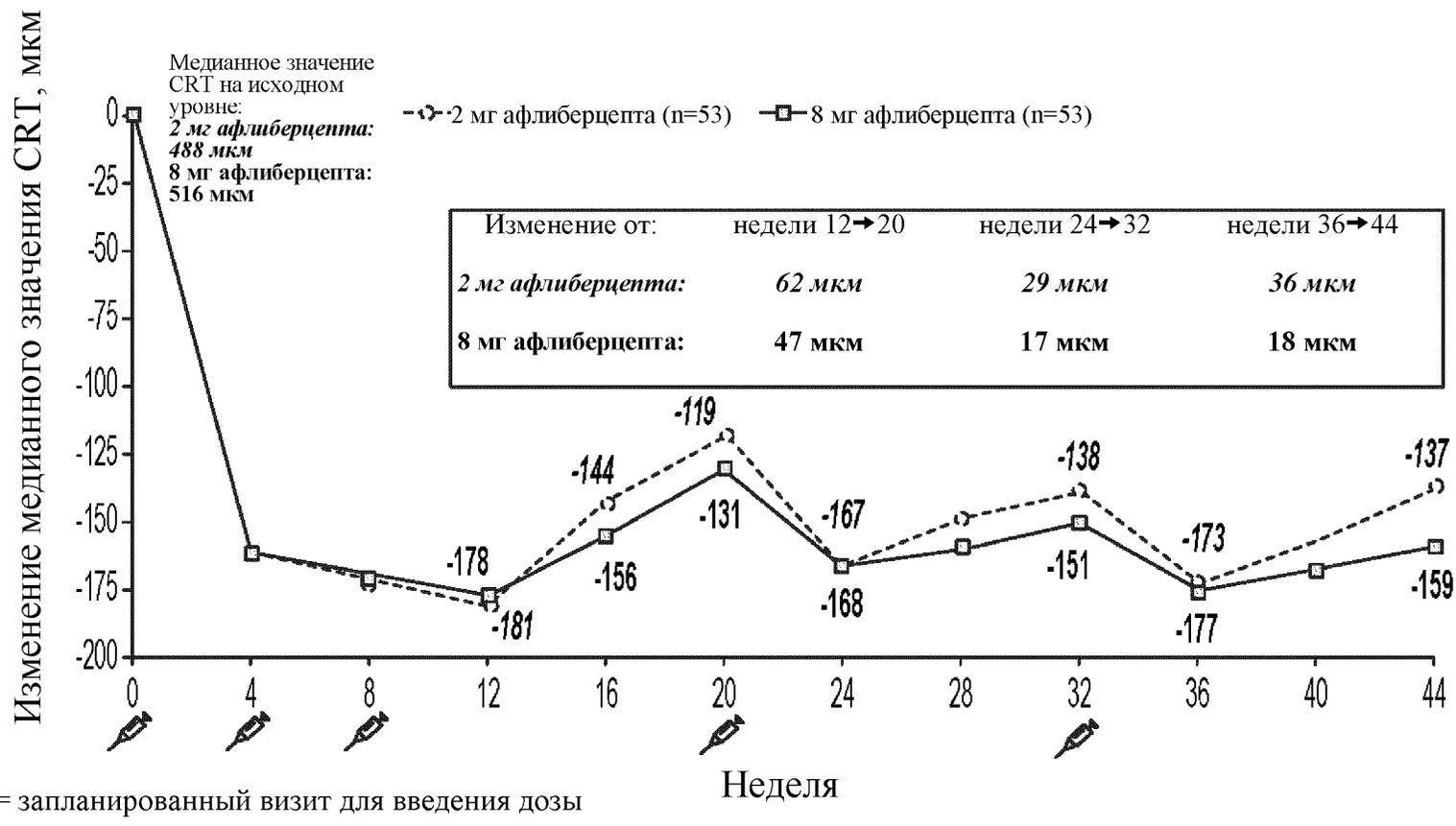
FAS: 2 мг N=53; 8 мг N=53; LOCF

Эффект лечения в недели 16 и 44 = 18,9%
(95% CI = 0,6, 37,1); p=0,0471

*Без субретинальной жидкости = сухое состояние или только с интратретинальной жидкостью

ФИГ. 53

Изменение среднего значения CRT по сравнению с исходным уровнем до недели 44

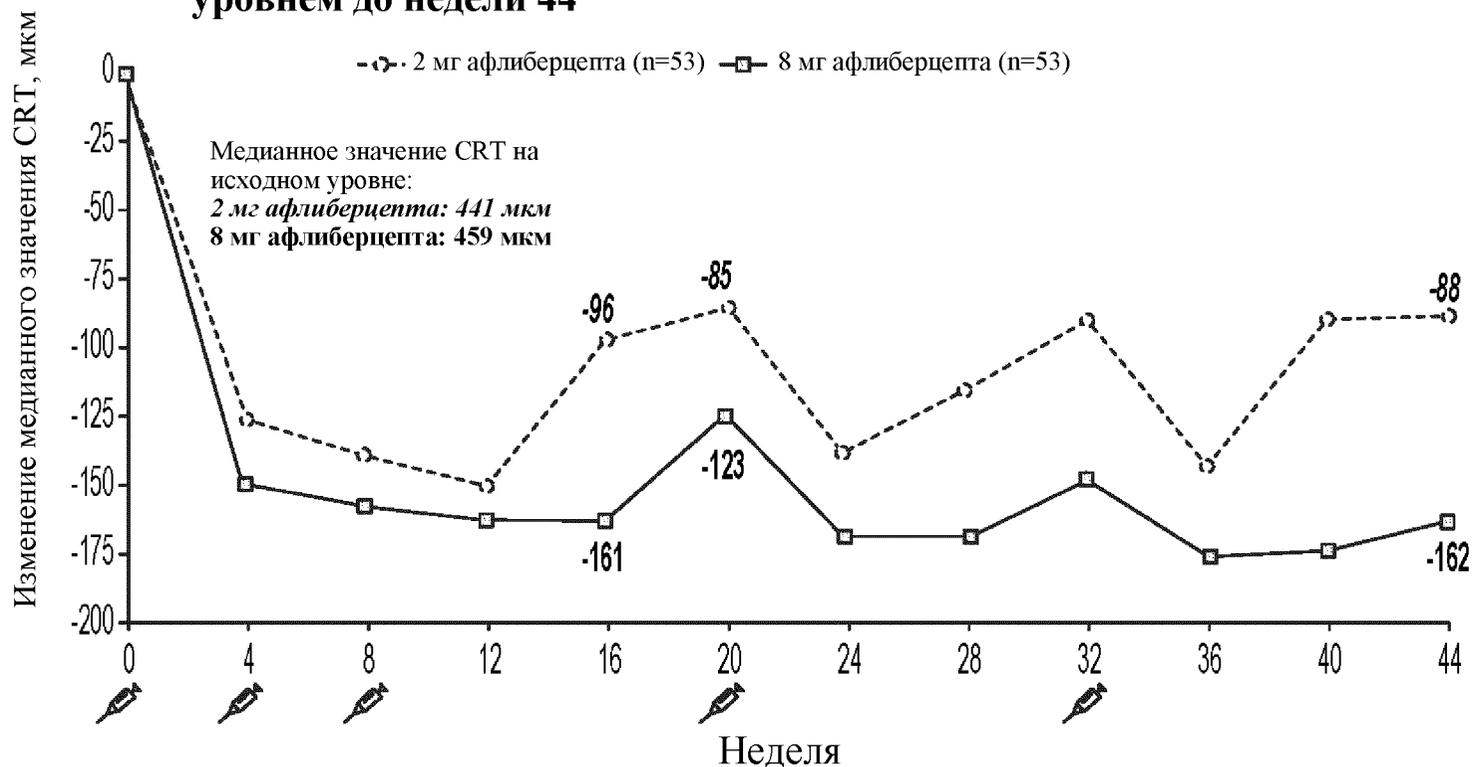


FAS, LOCF

LOCF: пациенты, получавшие лечение в неделю 16, считались имеющими состояние сетчатки, отличное от сухого, начиная с недели 16.

ФИГ. 54

Изменение среднего значения CRT по сравнению с исходным уровнем до недели 44



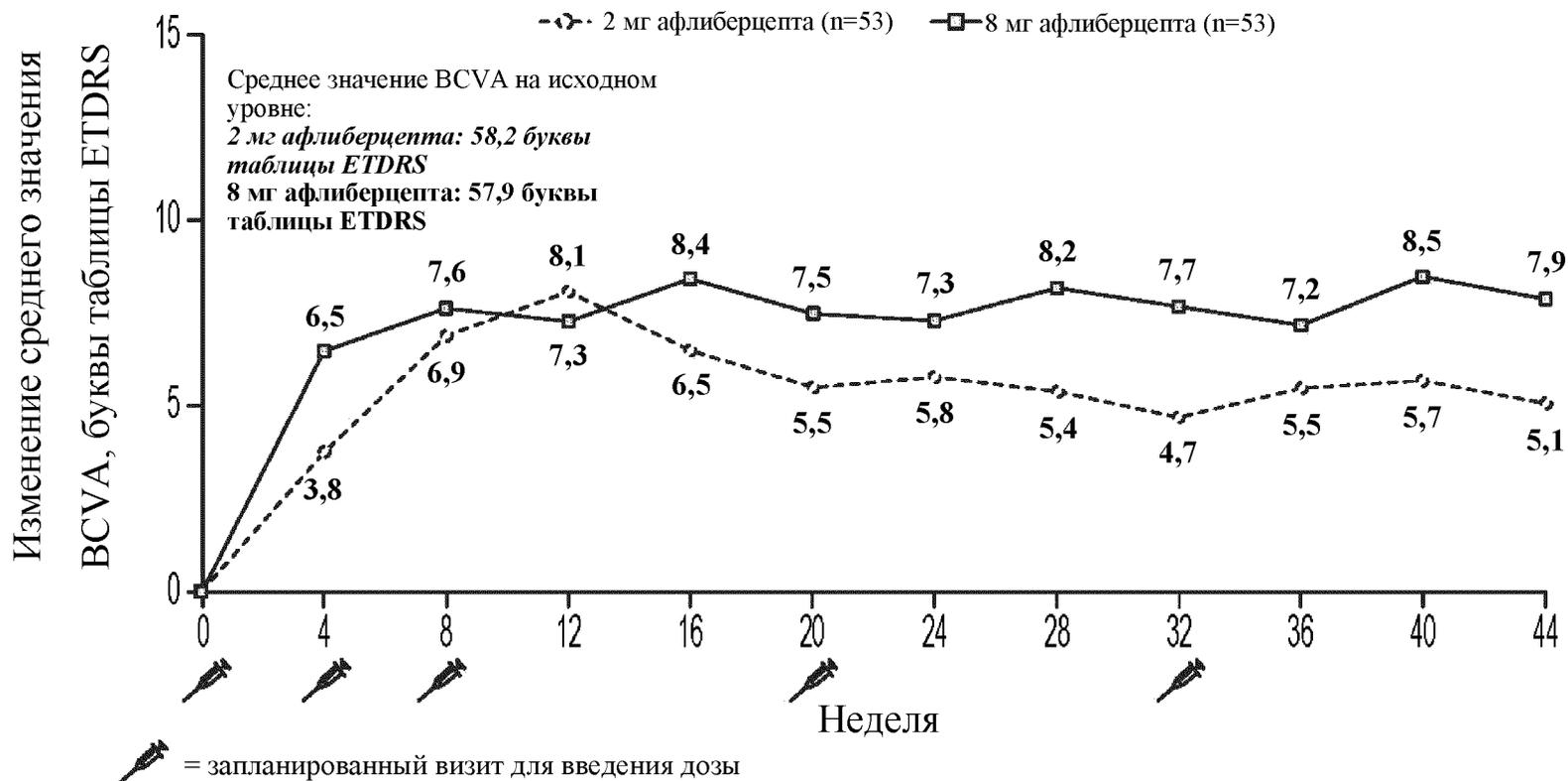
 = запланированный визит для введения дозы

FAS, LOCF

LOCF: пациенты, получавшие лечение в неделю 16, считались имеющими состояние сетчатки, отличное от сухого, начиная с недели 16.

ФИГ. 55

Изменение среднего значения BCVA по сравнению с исходным уровнем до недели 44

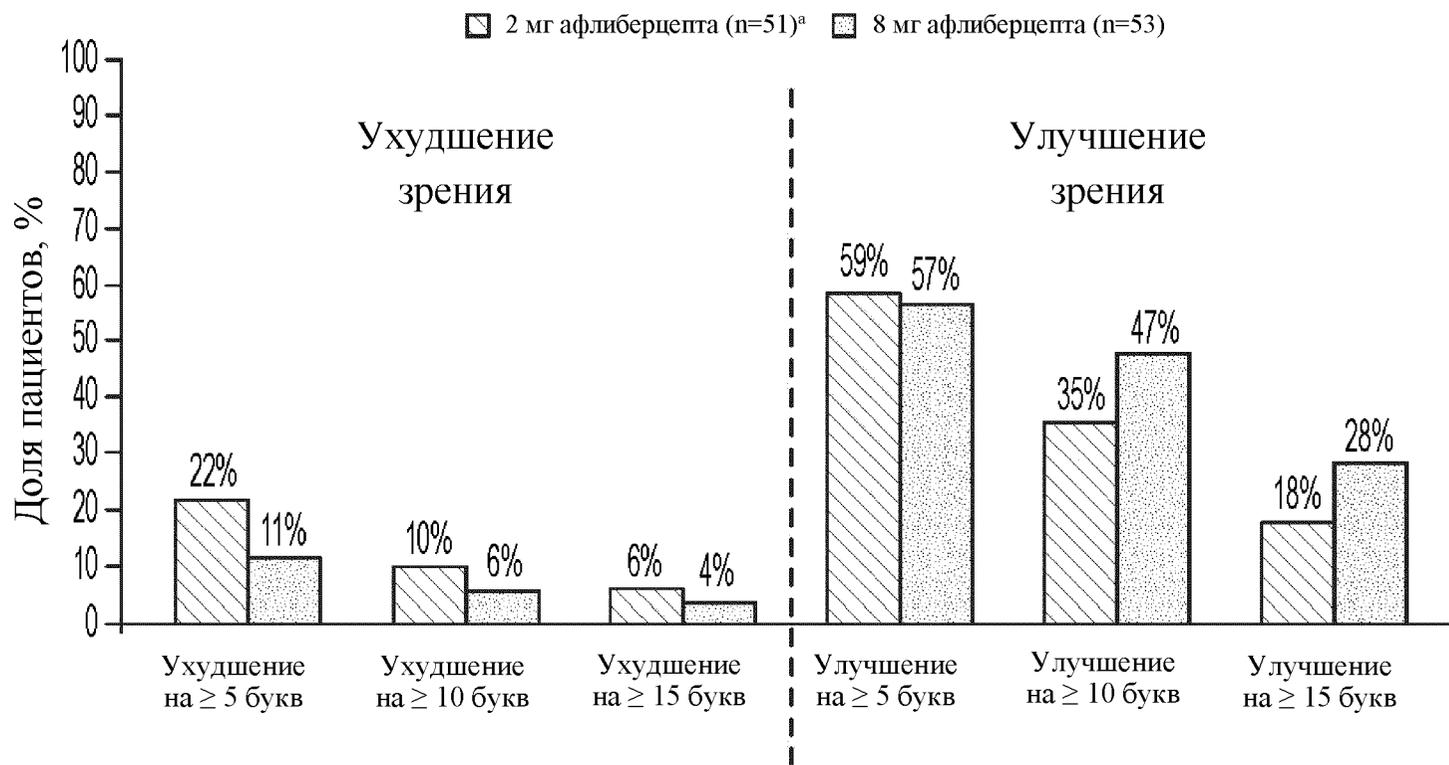


FAS, LOCF

LOCF: пациенты, получавшие лечение в неделю 16, считались имеющими состояние сетчатки, отличное от сухого, начиная с недели 16.

ФИГ. 56

Доля пациентов с ухудшением или улучшением зрения в неделю 44



FAS, LOCF

^aДля двух пациентов в группе 2 мг афлиберцепта не имелось значений после исходного уровня.

ФИГ. 57

**ТЕАЕ, связанные с глазом, в исследуемом глазу,
возникшие у $\geq 2\%$ пациентов**

	IAI (N=53)	HD (N=53)
Число пациентов с по меньшей мере одним ТЕАЕ, связанным с глазом, в исследуемом глазу, n(%)	20 (37,7%)	20 (37,7%)
КОНЪЮНКТИВАЛЬНОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ	2 (3,8%)	3 (5,7%)
СИНДРОМ СУХОГО ГЛАЗА	2 (3,8%)	2 (3,8%)
МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ	1 (1,9%)	1 (1,9%)
НЕОВАСКУЛЯРНАЯ ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ	4 (7,5%)	2 (3,8%)
ТОЧЕЧНЫЙ КЕРАТИТ	2 (3,8%)	1 (1,9%)
РЕТИНАЛЬНОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ	2 (3,8%)	1 (1,9%)
РАЗРЫВ СЕТЧАТКИ	0	2 (3,8%)
СУБРЕТИНАЛЬНАЯ ЖИДКОСТЬ	1 (1,9%)	1 (1,9%)
СНИЖЕННАЯ ОСТРОТА ЗРЕНИЯ	2 (3,8%)	1 (1,9%)
ЗРИТЕЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО	2 (3,8%)	1 (1,9%)
ОТСЛОЙКА СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА	2 (3,8%)	4 (7,5%)

ФИГ. 58

Серьезные ТЕАЕ, связанные с глазом, в исследуемом глазу

	IAI (N=53)	HD (N=53)
Число <u>пациентов</u> с по меньшей мере одним SAE, связанным с глазом, в исследуемом глазу*, n (%)	1 (1,9%)	2 (3,8)
СНИЖЕННАЯ ОСТРОТА ЗРЕНИЯ	1 (1,9%)	0
РАЗРЫВ СЕТЧАТКИ	0	1 (1,9%)
ЗРИТЕЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО	0	1 (1,9%)

* Отсутствие SAE, возникших в парном глазу

ФИГ. 59

ТЕАЕ, связанные с внутриглазным воспалением, в исследуемом глазу

	IAI (N=53)	HD (N=53)
Число пациентов с по меньшей мере одним таким АЕ, n (%)	0	1 (1,9%)
ИРИТ	0	1 (1,9%)

Ирит характеризовался наличием умеренного количества клеток в передней камере, при этом он разрешился в течение 1 месяца с помощью местной терапии.

ФИГ. 60

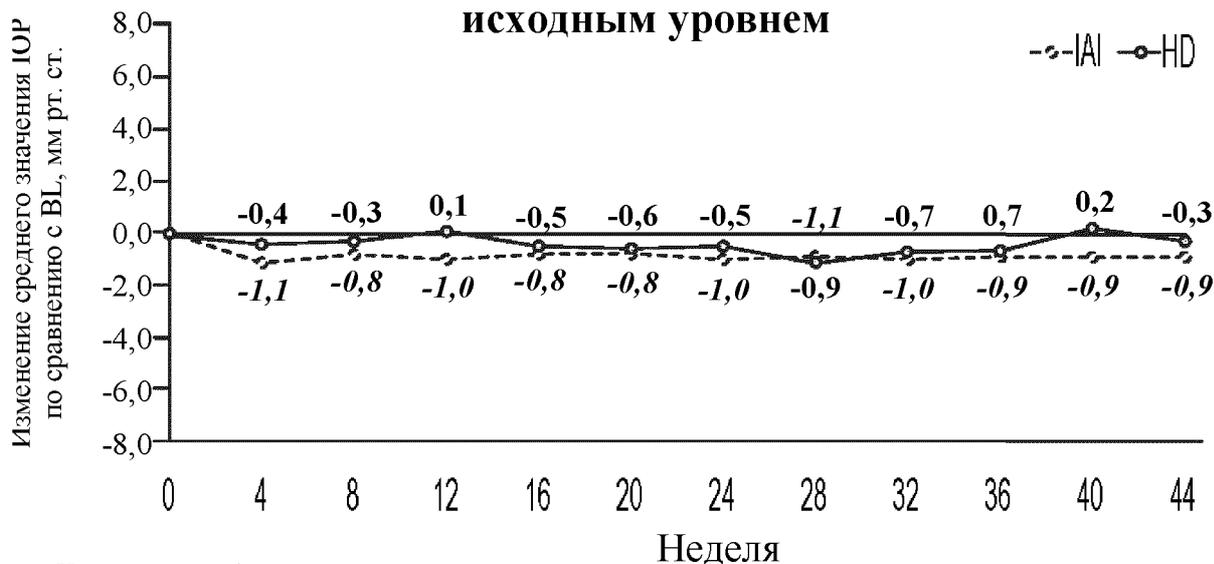
Краткое описание явлений, связанных с внутриглазным давлением

	IAI (n=53)	HD (n=53)
Число пациентов с повышением на ≥ 10 мм рт. ст. уровня IOP до инъекции по сравнению с BL	0/51	2/53 (3,8%)
Число пациентов с уровнем IOP ≥ 25 мм рт. ст. до инъекции при любом визите	0/53	2/53 (3,8%)
Число пациентов с уровнем IOP ≥ 35 мм рт. ст. при любом визите в любое время	0/53	0/53

Набор анализов для определения безопасности
Процентные значения рассчитаны на основе N

ФИГ. 61

Среднее значение внутриглазного давления до введения дозы, изменение по сравнению с исходным уровнем



Набор анализов для
определения безопасности

ФИГ. 62

ТЕАЕ, не связанные с глазом, возникшие у $\geq 2\%$ пациентов

	IAI (N=53)	HD (N=53)
Число <u>пациентов</u> с по меньшей мере одним ТЕАЕ, не связанным с глазом, n(%)	24 (45,3%)	28 (52,8%)
ДИАРЕЯ	1 (1,9%)	2 (3,8%)
ГАСТРИТ	1 (1,9%)	1 (1,9%)
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ	2 (3,8%)	0
ТОШНОТА	0	2 (3,8%)
БОЛЬ В ГРУДИ	0	2 (3,8%)
COVID-19	2 (3,8%)	2 (3,8%)
СИНУСИТ	2 (3,8%)	1 (1,9%)
ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ	1 (1,9%)	2 (3,8%)
ПАДЕНИЕ	2 (3,8%)	3 (5,7%)
АРТРАЛГИЯ	2 (3,8%)	0
СИНДРОМ ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА	1 (1,9%)	1 (1,9%)
ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ	0	3 (5,7%)
ГИПЕРТОНИЯ	1 (1,9%)	1 (1,9%)

ФИГ. 63

Серьезные ТЕАЕ, не связанные с глазом

	IAI (N=53)	HD (N=53)
Число <u>пациентов</u> с по меньшей мере одним SAE, не связанным с глазом, n(%)	4 (7,5%)	5 (9,4%)
ОСТРАЯ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	0	1 (1,9%)
КОЛИТ	1 (1,9%)	0
НЕПРОХОДИМОСТЬ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА	1 (1,9%)	0
БОЛЬ В ГРУДИ	0	1 (1,9%)
БОЛЬ В ГРУДИ НЕКАРДИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	0	1 (1,9%)
COVID-19	1 (1,9%)	0
ПЕРЕЛОМ БЕДРА	1 (1,9%)	0
СТЕНОЗ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА	0	1 (1,9%)
ГЕПАТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ	0	1 (1,9%)
ТРАНЗИТОРНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ АТАКА	0	1 (1,9%)
ОСТРАЯ ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	0	1 (1,9%)

ФИГ. 64

TEAE, связанные с гипертонией

	IAI (N=53)	HD (N=53)
Число пациентов с по меньшей мере одним таким АЕ, n (%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)
Ухудшение гипертонии	1 (1,9%)	1 (1,9%)

ФИГ. 65

Рассмотренные явления согласно АРТС и случаи смерти

	IAI (N=53)	HD (N=53)
Рассмотренные явления согласно АРТС, n	0	0
Случаи смерти, n	0	1*

*Смерть вследствие
глиобластомы

ФИГ. 66