

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL/EP 3684370 T3

(12)

Tłumaczenie patentu europejskiego

(96) Data i numer zgłoszenia patentu europejskiego:

2019.02.26 19756827.2

(97) O udzieleniu patentu europejskiego ogłoszono:

**2025.05.14 Europejski Biuletyn Patentowy 2025/20
EP 3684370 B1**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu:

2020.07.29 Europejski Biuletyn Patentowy 2020/31

(45) Data publikacji o złożeniu tłumaczenia patentu:

2025.07.28 Wiadomości Urzędu Patentowego 2025/30

(51) MKP:

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

(30) Pierwszeństwo:

2018.02.26 AU 2018900607

(73) Uprawniony:

Eye Co Pty Ltd., Balwyn North, AU

(72) Twórca(-y):

PHILIP LESLIE PENFOLD, Balwyn North, AU

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Joanna Bocheńska,
Warszawa, PL**

(54) Tytuł:

KOMPOZYCJA I LECZENIE ZANIKU GEOGRAFICZNEGO FLUDROKORTYZONEM

KOMPOZYCJA I LECZENIE ZANIKU GEOGRAFICZNEGO FLUDROKORTYZONEM

OpisDziedzina wynalazku

5 Niniejszy wynalazek dotyczy kompozycji farmaceutycznej do stosowania w leczeniu zaniku geograficznego.

Stan techniki

Powszechnie przyjmuje się, że nie istnieje medyczne ani chirurgiczne leczenie suchej postaci AMD.

10 Aruna Gorusupudi, Kelly Nelson i Paul S. Bernstein zauważyli, że wiele różnych składników odżywczych, takich jak minerały, witaminy, kwasy tłuszczowe v-3 (n-3) i różne karotenoidy, zostało powiązanych ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia AMD. Autorzy ci zauważyli, że wyniki badania Age-Related Eye Disease Study (AREDS, Badanie chorób oczu związanych z wiekiem) wskazywały, że suplementacja przeciwutleniaczami (b-karotenem
15 oraz witaminami C i E) i cynkiem była związana ze zmniejszonym ryzykiem progresji AMD oraz że badanie uzupełniające AREDS2 zostało zaprojektowane w celu ulepszenia wcześniejszej formuły, przetestowano dodanie luteiny, zeaksantyny i kwasów tłuszczowych v-3.

Singh stwierdza jednak, że badanie AREDS nie wykazało, aby suplementacja
20 witaminami zmniejszała progresję do zaniku geograficznego (GA; ang. geographic atrophy). GA to zaawansowana postać AMD, która może prowadzić do postępującego i nieodwracalnego zaniku siatkówki (fotoreceptorów, nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) i naczyń włosowatych siatkówki). Patogeneza GA jest wieloczynnikowa i uważa się, że jest ona wywoływana przez wewnętrzne i zewnętrzne czynniki stresogenne słabo
25 regenerującego się RPE. Obszary zaniku mogą wyglądać jak mapa, stąd wzięło się określenie „geograficzny”. Termin GA jest używany zamiennie z terminem „postać sucha AMD”. Nawet w badaniu AREDS2, w którym beta-karoten zastąpiono luteiną/zeaksantyną w celu zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka płuc, nowa formuła również nie wykazała zmniejszenia ryzyka zachorowania na GA. Singh
30 nawiązuje do badań klinicznych prowadzonych obecnie w Cole Eye Institute, Cleveland Clinic, których celem jest dokładniejsze wyjaśnienie i zrozumienie mechanizmów suchej postaci AMD oraz ocena nowych sposobów leczenia mających na celu spowolnienie progresji choroby. Trwają dwa duże badania kliniczne fazy III dotyczące leczenia GA.

Badanie FILLY ma na celu ocenę bezpieczeństwa, tolerancji i dowodów skuteczności wielokrotnych doszklistkowych (IVT) wstrzyknięć preparatu APL-2 (Apellis Pharmaceuticals) u pacjentów z GA. Drugie badanie jest wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem 5 kontrolowanym placebo, mającym na celu zbadanie wstrzyknięć doszklistkowych lampalizumabu u pacjentów z GA.

Singh odnosi się także do innego obszaru badań, który wyłonił się z zaobserwowania produktów ubocznych dopełniacza w druzach, co doprowadziło do powiązań między dysregulacją dopełniacza a AMD. Obecnie, wielu badaczy ocenia kaskadę dopełniacza jako 10 kliniczny cel terapeutyczny w przypadku AMD o charakterze nienaczyniowym. Czynniki D jest uważany za wczesny składnik alternatywnej ścieżki obejmującej czynnik dopełniacza H. Do leków przeciwzapalnych będących w trakcie opracowywania należą lampalizumab, fluocynolon, octan glatirameru, syrolimus, ekulizumab i ARC-1905.

Wykazano, że 24-godzinna ekspozycja na jasne ciągłe światło (BCL; ang. Bright 15 Continuous Light) powoduje różnicową ekspresję zestawu genów układu dopełniacza, w tym składników klasycznych i lektynowych, regulatorów i receptorów. Wszystkie białka C1 gr1, MCP, Dafl i C1qTNF6 oddziaływały jednocześnie na śmierć fotoreceptorów i ekspresję AP-1, która osiągnęła szczyt po 24 godzinach ekspozycji. Ekspresja C1s i C4a osiągnęła szczyt 3 dni po ekspozycji, natomiast ekspresja C3, C3arl i C5r1 była maksymalna 7 dni po 20 ekspozycji. mRNA C3 wykryto w ED1- i IBA1-pozytywnych mikroglejach/makrofagach, w naczyniach siatkówki i tarczy nerwu wzrokowego oraz w przestrzeni podsiatkówkowej, szczególnie na obrzeżach powstającej zmiany. Badanie wykazało, że BCL indukuje przedłużoną ekspresję szeregu genów dopełniacza. Badania asocjacji genowych ujawniły patogenną rolę dopełniacza w zwyrodnieniu plamki żółtej związanym z wiekiem (AMD; 25 ang. age-related macular degeneration). Badania te wskazują na istotny związek między wariantem sekwencji Y402H w genie regulacyjnym czynnika dopełniacza H (CFH) a występowaniem AMD,^{14 -17} wraz z innymi wariantami podatności w genach szlaku dopełniacza, takimi jak C2, 18, 19 CFB, 18, 19 i centralny składnik C3.²⁰⁻²⁴ Stwierdzono, że wyniki te dowodzą, że aktywacja dopełniacza i stan zapalny są czynnikami wpływającymi 30 na początek i progresję AMD (Rutar i in.).

IL-1 β jest wytwarzana przez mikrogleje i makrofagi siatkówki oraz wspomaga ekspresję chemokin przez komórki Müllera i nabłonek barwnikowy siatkówki (RPE) w zwyrodnieniu siatkówki. Sugerowano, że ukierunkowanie na IL-1 β może w szerokim

zakresie hamować stan zapalny wywołany chemokinami w dystrofiach siatkówki, takich jak AMD (Natoli i in.).

C3, wytwarzany lokalnie przez mikroglej/makrofagi siatkówki, jest uznawany za czynnik przyczynowy zwyrodnienia siatkówki. W związku z tym zasugerowano, że terapia
5 genowa ukierunkowana na C3 może okazać się skuteczna w spowalnianiu progresji AMD (Natoli i in. b).

Singh zauważa także, że inhibitory cyklu wzrokowego występują na późniejszym etapie rozwoju i należą do nich fenretynid, ACU-4429 i ALK-001. Związki te regulują cykl wzrokowy, zmniejszając w ten sposób gromadzenie się toksycznych
10 produktów przemiany materii w siatkówce. Amyloid-beta został wykryty w druzach, a obecnie trwają prace nad RN6G i GSK933776, które mają regulować gromadzenie się amyloidu-beta.

Inną klasą leków wymienionych przez Singha są leki neuroprotektoryjne, które są w trakcie opracowywania, w tym UF-021, czynnik neurotroficzny rzęskowy i implant
15 doszkliskowy winianu brymonidyny. Środki miejscowe, takie jak MC-1101, próbują spowolnić AMD poprzez zwiększenie ukrwienia naczyń siatkówki. Terapie wykorzystujące komórki macierzyste, w tym HuCNS-SC i MA09-hRPE, są również badane jako potencjalne sposoby leczenia GA.

EP 0819003 na rzecz John i Karen Repine opisuje sposób leczenia lub
20 zapobiegania wystąpieniu lub progresji zwyrodnienia plamki żółtej, obejmujący okresowe podawanie środka zwiększającego poziom glutationu (GSH) w monoterapii lub w połączeniu z co najmniej jednym z następujących środków: antyoksydacyjnym lub przeciwzapalnym, a ewentualnie także w uzupełnieniu do jednego lub większej liczby wymienionych powyżej sposobów leczenia objawowego.

25 PCT/EP2014/056222 na rzecz Isarna Therapeutics GmbH opisuje oligonukleotyd składający się z 10 do 20 nukleotydów z wybranych regionów sekwencji kwasu nukleinowego TGF-beta1, TGF-beta2 lub TGF-beta3, który zawiera zmodyfikowane nukleotydy, takie jak LNA, ENA, polioksyalkilenowe, 2'-fluorowe, 2'-O-metoksyłowe i/lub 2'-O-metyłowe modyfikowane nukleotydy. Kompozycje oligonukleotydów
30 zastosowano w sposobie zapobiegania i/lub leczenia jaskry, zmętnienia tylnej torebki soczewki, zespołu suchego oka, zespołu Marfana lub zespołu Loeyse-Dietza, ryboblastoma, raka naczyń siatkówki, zwyrodnienia plamki żółtej, takiego jak zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem, cukrzycowe zapalenie plamki żółtej lub zaćma.

PCT/US2017/014458 na rzecz Vitrisa Therapeutics, Inc. ujawnia sposoby i kompozycje obejmujące zastosowanie aptamerów do hamowania czynnika dopełniacza D oraz do leczenia suchej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem, zaniku geograficznego, wilgotnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem lub choroby Stargarda.

JP2015083609 na rzecz GENENTECH INC. opisuje inhibitory dopełniacza, w tym inhibitory alternatywnej ścieżki dopełniacza, takie jak czynnik D, properdyna, czynnik B, czynnik Ba i czynnik Bb, oraz klasycznej ścieżki dopełniacza, takie jak C3a, C5, C5a, C5b, C6, C7, C8, C9 i C5b-9, stosowane w leczeniu schorzeń lub chorób oczu, takich jak zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (AMD), retinopatia cukrzycowa, angiogeneza oczna (taka jak neowaskularyzacja oczna wpływająca na tkankę naczyń i rogówki lub siatkówki) i inne schorzenia oczu, w których uczestniczy aktywacja dopełniacza.

PCT/US2015/020001 na rzecz UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH FOUNDATION, INC opisuje sposoby i kompozycje służące zapobieganiu, leczeniu i/lub łagodzeniu jednego lub więcej objawów stanu zapalnego, w tym AMD, zapalenia stawów, choroby Behçeta, dystrofii plamki Besta, zapalenia rogówki, retinopatii cukrzycowej, tworzenia druzów, suchej postaci AMD, suchego oka, zaniku geograficznego, neowaskularyzacji jaskrowo-ocnej, tocznia rumieniowatego, zwyrodnienia plamki żółtej, dystrofii typu Leventinese i dystrofii plamki typu „plastra miodu” Doyne’a, zapalenia nerek, nadciśnienia ocznego, zapalenia oka, nawracającego zapalenia błony naczyniowej, dystrofii dna oka Sorsby’ego, zapalenia naczyń, witreoretinopatii, postaci wilgotnej AMD lub pokrewnych zaburzeń. Kompozycja farmaceutyczna zawiera rekombinowany wektor wirusowy, który dostarcza wydzielane i przenikające do komórek białko lub peptyd M013.

PCT/EL2015/051174 na rzecz Dvashi Zeev i Pollack Ayala opisano kompozycje przeznaczone do stosowania w leczeniu choroby Alzheimera i/lub choroby zwyrodnieniowej oka i siatkówki, takiej jak AMD. Opisane kompozycje zawierają skuteczne ilości chlorowodorku lub bromowodorku H-Leu-Leu-OMe lub ich funkcjonalnych pochodnych.

Odniesienie do jakiegokolwiek stanu techniki w niniejszym opisie nie stanowi i nie powinno być rozumiane jako potwierdzenie ani żadna forma sugestii, że stan techniki stanowi część powszechnej wiedzy ogólnej.

Streszczenie wynalazku

Niniejszy wynalazek dotyczy kompozycji określonej w zastrzeżeniach patentowych, przeznaczonej do stosowania w leczeniu zaniku geograficznego.

Opisano zastosowanie jednego lub więcej leków przeciwzapalnych w leczeniu 5 suchej postaci AMD. Jeden lub więcej środków przeciwzapalnych zawiera jeden lub więcej glikokortykoidów i/lub mineralokortykoidów lub ich terapeutycznie aktywny analog, pochodną, homolog, farmaceutycznie dopuszczalną sól lub koniugat.

Opisano sposób leczenia suchej postaci AMD u pacjenta, obejmujący podawanie pacjentowi terapeutycznie skutecznej ilości środka przeciwzapalnego w celu leczenia 10 suchej postaci AMD. Terapeutycznie skuteczna ilość środka przeciwzapalnego może być zawarta w kompozycji farmaceutycznej.

Przedmiotem wynalazku jest kompozycja farmaceutyczna zawierająca terapeutycznie skuteczną ilość jednego lub większej liczby środków przeciwzapalnych oraz farmaceutycznie dopuszczalny nośnik, rozcieńczalnik lub substancję pomocniczą, 15 stosowana w leczeniu suchej postaci AMD.

Niniejszy wynalazek dotyczy zastosowania kompozycji farmaceutycznej zawierającej jeden lub więcej środków przeciwzapalnych do wytwarzania leku do leczenia suchej postaci AMD.

Jeden lub więcej środków przeciwzapalnych zawiera jeden lub więcej spośród 20 inhibitorów COX, jednego lub więcej mineralokortykoidów lub ich terapeutycznie aktywnych analogów, pochodnych, homologów, farmaceutycznie dopuszczalnych soli lub koniugatów, jednego lub więcej glukokortykoidów lub ich terapeutycznie aktywnych analogów, pochodnych, homologów, farmaceutycznie dopuszczalnych soli lub koniugatów, środków przeciwleukotrienowych i/lub antagonistów receptora leukotrienu. 25 Inhibitor COX może hamować jedno lub oba COX-1 i COX-2. Inhibitor COX może zawierać niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ). NLPZ mogą zawierać ibuprofen, ibuprofenian miedzi, indometacynę, indometacynę miedziową, naproksen, flurbiprofen i/lub celekoksyb.

Jeden lub więcej środków przeciwzapalnych może na przykład zawierać jeden 30 lub więcej z następujących: aceklofenak, acemetacyna, kwas acetylosalicylowy, kwas 5-aminoacetylosalicylowy, alklufenak, alminoprofen, amfenak, bendazak, bermoprofen, alfa-bisabolol, bromfenak, bromosaligenina, kwas bukloksylowy, butibufen, karprofen, cynmetacyna, klidanak, klopirak, diklofenak sodowy, diflunisal, ditazol, kwas

enfenaminowy, etodolak, etofenamat, felbinak, fenbufen, kwas fenklozowy, fendosal, fenoprofen, fentiazak, fepradinol, kwas flufenaminowy, fluniksyna, flunoksaprofen, flurbiprofen, glukametacyna, salicylan glikolu, ibuprofen, ibuproksam, indometacyna, indoprofen, izofezolak, izoksepak, izoksykam, ketoprofen, ketorolak, lornoksykam, 5 loksoprofen, kwas meklofenamowy, kwas mefenamowy, meloksykam, mesalamina, kwas metiazynowy, mofezolak, naproksen, kwas niflumowy, oksaceprol, oksaprozyna, oksyfenbutazon, parsalimid, perizoksal, fenyloacetylosalicylan, olsalazyna, pirazolak, piroksykam, pirprofen, pranoprofen, kwas protyzynowy, salacetamid, salicylamid kwas O-octowy, kwas salicylosiarkowy, salsalat, sulindak, suprofen, suksybuizon, tenoksykam, 10 kwas tiaprofenowy, tiamid, tinorydyna, kwas tolfenamowy, tolmetyna, tropesyna, ksenbucyna, ksymoprofen, zaltoprofen, zomepirak, tomoksypol; i sulindak.

Jeden lub więcej środków przeciwzapalnych może zawierać jeden lub więcej mineralokortykoidów i/lub jeden lub więcej glikokortykoidów lub ich terapeutycznie aktywny analog, pochodną, homolog, farmaceutycznie dopuszczalną sól lub koniugat.

15 Jeden lub więcej mineralokortykoidów lub ich terapeutycznie czynny analog, pochodna, homolog, farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat może zawierać jeden lub więcej z następujących: 11-dezoksykortyzon (11-DC); fludrokortyzon; octan fludrokortyzonu (FA); acetonid fludrokortyzonu; octan deoksykortykosteronu (DA); deoksykortykosteron (DS); lub aldosteron; lub ich terapeutycznie aktywny analog, 20 pochodną, homolog, farmaceutycznie dopuszczalną sól lub koniugat.

Jeden lub więcej glikokortykoidów lub ich terapeutycznie czynny analog, pochodna, homolog, farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat może zawierać jeden lub więcej z następujących związków: kortyzol, kortyzon, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon, betametazon, triamcynolon, acetonid triamcynolonu, 25 beklometazon lub ich terapeutycznie czynny analog, pochodną, homolog, farmaceutycznie dopuszczalną sól lub koniugat.

Jeden lub więcej mineralokortykoidów i/lub glukokortykoidów lub ich terapeutycznie czynny analog, pochodna, homolog, farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat mogą zawierać jeden lub więcej związków o podwójnym działaniu, przy czym 30 każdy związek o podwójnym działaniu jest zdolny do modulowania aktywności zarówno receptora mineralokortykoidowego, jak i receptora glukokortykoidowego.

Związek o podwójnym działaniu może zawierać jeden lub więcej spośród następujących: triamcynolon; acetonid triamcynolonu; kortyzol; kortyzon; prednizon;

prednizolon; metyloprednizolon; fludrokortyzon; octan fludrokortyzonu; acetonid fludrokortyzonu; lub ich terapeutycznie aktywny analog, pochodną, homolog, farmaceutycznie dopuszczalną sól lub koniugat.

5 Zgodnie z niniejszym wynalazkiem, jeden lub więcej mineralokortykoidów lub jeden lub więcej glukokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat zawiera fludrokortyzon lub jego farmaceutycznie dopuszczalną sól lub koniugat. Ich farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat zawiera jeden lub więcej spośród octanu fludrokortyzonu i acetonidu fludrokortyzonu.

Fludrokortyzon lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat.

10 W jednym szczególnym przykładzie wykonania, jeden lub więcej mineralokortykoidów i/lub jeden lub więcej glikokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat zawiera acetonid triamcynolonu lub jego dopuszczalną sól lub koniugat.

Jeżeli jeden lub więcej mineralokortykoidów i/lub jeden lub więcej glikokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat zawiera acetonid triamcynolonu, stężenie może wynosić od 3,0 do 5,0 mg/ml. W jednym szczególnym przykładzie wykonania, stężenie może wynosić 4,0 mg/ml.

W innym szczególnym przykładzie wykonania, jeden lub więcej mineralokortykoidów i/lub jeden lub więcej glikokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat zawiera triamcynolon i fludrokortyzon lub farmaceutycznie dopuszczalną sól lub koniugat każdego z nich. Farmaceutycznie dopuszczalna sól lub jej koniugat może zawierać jeden lub więcej spośród następujących związków: octan fludrokortyzonu, acetonid fludrokortyzonu i acetonid triamcynolonu.

W innym przykładzie wykonania, jeden lub więcej mineralokortykoidów i/lub 25 jeden lub więcej glukokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat zawiera mieszaninę jednego lub więcej mineralokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli lub koniugatów oraz jednego lub więcej glukokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli lub koniugatów. Mieszanina może zawierać: dwa lub więcej mineralokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalną sól lub koniugat; dwa lub więcej glikokortykoidów lub 30 ich dopuszczalną sól lub koniugat i/lub jeden lub więcej mineralokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalną sól lub koniugat oraz jeden lub więcej glikokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalną sól lub koniugat.

W jednym z przykładów wykonania, kompozycję farmaceutyczną wstrzykuje się do oka. Wstrzyknięcie może być wykonane drogą nadnaczyniówkową.

W innym przykładzie wykonania, co najmniej jeden środek przeciwzapalny jest dostarczany w postaci dawki jednostkowej. Lek w postaci dawki jednostkowej może być
5 dostarczany w fabrycznie napełnionej ampułkostrzykawce. Fabrycznie napełniona ampułkostrzykawce może zawierać dwa cylindry. Pierwszy cylinder może zawierać kompozycję farmaceutyczną według drugiego lub trzeciego aspektu. Drugi cylinder może zawierać jeden lub więcej dodatkowych środków.

Jeden lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych nośników, rozcieńczalników
10 lub substancji pomocniczych może zawierać jeden lub więcej środków powierzchniowo czynnych lub środków zwilżających.

Środek powierzchniowo czynny może zawierać polisorbát. Polisorbát może zawierać jeden lub więcej spośród polisorbátu 20 i polisorbátu 80. W szczególnym przykładzie wykonania, środek powierzchniowo czynny zawiera polisorbát 80.

15 Farmaceutycznie dopuszczalny nośnik, rozcieńczalnik lub substancja pomocnicza może zawierać karboksymetylocelulozę (CMC).

Kompozycja farmaceutyczna zawiera ponadto jedną lub więcej kompozycji regulujących pH oraz wodę do wstrzykiwań. Składnik do regulacji pH może zawierać kwas solny i/lub wodorotlenek sodu.

20 Kompozycja farmaceutyczna może mieć pH od 6 do 8. Wartość pH może wynosić od 6 do 7,5.

Kompozycja farmaceutyczna może zawierać zbilansowany roztwór soli. Zrównoważony roztwór soli może zawierać roztwór soli fizjologicznej i buforu. Zrównoważony roztwór soli zawierający jeden lub więcej z następujących: chlorek sodu;
25 chlorek potasu; chlorek wapnia (odwodniony); chlorek magnezu (sześciowodny); octan sodu (trójwodny); cytrynian sodu (odwodniony); kwas chlorowodorowy; wodorotlenek sodu i woda do wstrzykiwań.

W innym szczególnym przykładzie wykonania, kompozycja farmaceutyczna nie zawiera środków konserwujących.

30 Zgodnie z dowolnym z powyższych aspektów, kompozycja farmaceutyczna według niniejszego wynalazku może zawierać kompozycję o przedłużonym uwalnianiu.

W szczególnym przykładzie wykonania, kompozycję farmaceutyczną lub jeden lub więcej jej składników można sterylizować.

Sucha postać AMD obejmuje wczesną postać AMD oraz zanik geograficzny (GA), różniący się od wysiękowej postaci AMD. Termin „różniący się od wysiękowej postaci AMD” oznacza, że AMD wysiękowe nie jest zawarte w postaci suchej AMD.

W innym przykładzie, leczenie obejmuje leczenie profilaktyczne. Leczenie 5 profilaktyczne może obejmować leczenie zapobiegające postaci suchej AMD, leczenie predyspozycji do postaci suchej AMD lub leczenie podatności na postać suchą AMD. Predyspozycje lub podatność mogą dotyczyć osoby, u której w rodzinie występowały choroby lub schorzenia oczu, takie jak postać sucha AMD. Zapobieganie lub profilaktyka mogą być skuteczne, jeśli rozwój postaci suchej AMD zostanie całkowicie lub częściowo 10 powstrzymany lub spowolniony.

W jednym z przykładów wykonania dowolnego z powyższych aspektów, kompozycja farmaceutyczna zawiera ponadto co najmniej jeden dodatkowy środek.

Co najmniej jeden dodatkowy środek może zawierać środek anty-VEGF (skierowany przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłónka naczyniowego). Lek przeciw VEGF 15 może zawierać jeden lub więcej z następujących leków: ranibizumab (nazwa handlowa Lucentis®); aflibercept (nazwa handlowa Eylea®); bewacizumab (nazwa handlowa Avastin®) i OPT-302.

Dalsze aspekty i/lub cechy niniejszego wynalazku staną się oczywiste na podstawie poniższego szczegółowego opisu.

20 Krótki opis figur rysunku

Aby wynalazek był łatwy do zrozumienia i praktycznego zastosowania, poniżej przedstawiono przykłady wykonania niniejszego wynalazku wraz z odniesieniem do 25 załączonych figur rysunku, na których takie same numery referencyjne odnoszą się do identycznych elementów. Figury rysunku są przedstawione wyłącznie w celach przykładowych, przy czym:

Fig. 1: Wyniki eksperymentów *in vivo*: pomiary śmierci komórek (ang. Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labelling; TUNEL), rekrutacja makrofagów (IBA1) i funkcja (ERG) po uszkodzeniu fotooksydacyjnym, z leczeniem kortykosteroidami (TA po lewej, FA po prawej) lub bez leczenia (tylko nośnik Kenalog).

30 Fig. 2: przedstawia dane zebrane u osoby badanej podczas wstępnej oceny w celu zaproponowania jej zastrzyku fludrokortyzonu zgodnie z jednym z przykładów wykonania wynalazku. Fig. 2A i 2B przedstawiają zdjęcia lewego i prawego oka osoby badanej (FCA-001). Fig. 2B i 2C przedstawiają retinogramy tych samych oczu. Fig. 2E do 2J przedstawiają

śledzącą tomografię laserową tych samych oczu: OS (oculus sinister; lewe oko), FA 0:40.32 30° [HR] (Fig. 2E); OS, FA 0:54.38 30° ART [HR] (Fig. 2F); OD (oculus dextrus; prawe oko), FA 1:08.69 30° ART[HR] (Fig. 2G); OS, FA 3:15.35 30° ART [HR] (Fig. 2H); OD, FA 5:02.44 30° ART[HR] (Fig. 2I); OS, FA 10:09.49 30°[HS] (Fig. 2J). Fig. 2K i 2L przedstawiają dalsze obrazy tomografii śledzącej: OS, BAF 30° ART[HR] (Fig. 2K); OD, BAF 30° ART[HR] (Fig. 2L). Fig. od 2M do 2R przedstawiają mapowanie grubości tych samych oczu: OD IR 30° ART [HR] (Fig. 2M i 2N); OD OCT 20° (5,9 mm) ART (14) A: 27 [HR] (Fig. 2O); OS IR 30° ART[HR] (Fig. 2P i 2Q); OS OCT 20° (5,5 mm) ART (16) Q: 26[HR] (Fig. 2R).

Fig. 3: przedstawia dane zebrane od tego samego uczestnika w dniu 0, tj. przed leczeniem. Fig. 3A do 3F przedstawiają śledzącą tomografię laserową: OD IR 30° ART[HR] (Fig. 3A i 3B); OD OCT 20° (5,9 mm) ART (16) Q: 25[HR] (Fig. 3C); OS IR 30° ART[HR] (Fig. 3D i 3E); OS OCT 20.0° (5,5 mm) ART (16) Q: 29 [HR] (Fig. 3F). Fig. 3G i 3H przedstawiają tomografię śledzącą tych samych oczu: OS, BAF 30° ART[HR] (Fig. 3G) i OD, BAF 30° ART[HR] (Fig. 3H).

Fig. 4: przedstawia dane zebrane od tego samego uczestnika w dniu 1, tj. po wstrzyknięciu fludrokortyzonu zgodnie z jednym z przykładów wykonania wynalazku. Fig. 4A i 4B przedstawiają badanie wzroku (tablice Snellena). Fig. 4C i 4D przedstawiają obrazy tomografii laserowej śledzącej: OS IR 30° ART[HR] (Fig. 4C); i OS BAF 30° ART[HR] (Fig. 4D). Fig. 4E do 4G przedstawiają śledzącą tomografię laserową: OS IR 30° ART[HR] (Fig. 4E i 4F); i OCT 20° (5,5 mm) ART (16) Q: 32[HR] (Fig. 4G).

Fig. 5: przedstawia dane zebrane od tego samego uczestnika w 14. dniu. Fig. 5A i 5B przedstawiają śledzącą tomografię laserową: OS, BAF 30° ART[HR] (Fig. 5A); OD, BAF 30° ART[HR] (Fig. 5B). Fig. 5C do 5H przedstawiają dalsze obrazy tomografii laserowej: OD IR 30 ART[HR] (Fig. 5C i 5D); OD OCT 20° (5,9 mm) ART (16) Q: 30[HR] (Fig. 5E); OS IR 30° ART[HR] (Fig. 5F i 5G); OS OCT 20° (5,5 mm) ART (16): Q 31[HR] (Fig. 5H). Fig. 5H i 5I przedstawiają badanie wzroku (tablice Snellena).

Fig. 6: przedstawia dane zebrane od tego samego uczestnika w 28. dniu. Fig. 6A do 6H przedstawiają wyniki śledzącej tomografii laserowej: OD IR 30° ART[HR] (Fig. 6A i 6B); OD OCT 20° (5,9 mm) ART (16) Q: 28[HR] (Fig. 6C). OS IR 30° ART[HR] (Fig. 6D i 6E); OCT 20° (5,5 mm) ART (16) Q: 29[HR] (Fig. 6F); OD, BAF 30° ART[HR] (Fig. 6G); OS, BAF 30° ART[HR] (Fig. 6H). Fig. 6H i 6I przedstawiają badanie wzroku (tablice Snellena).

Znawcy zauważają, że elementy na figurach są zilustrowane dla uproszczenia i przejrzystości i niekoniecznie zostały narysowane w skali. Na przykład, względne wymiary niektórych elementów na figurach mogą zostać zniekształcone w celu ułatwienia zrozumienia przykładów wykonania niniejszego wynalazku.

5 Szczegółowy opis wynalazku

Przykłady wykonania niniejszego wynalazku dotyczą kompozycji przeznaczonej do stosowania w leczeniu zaniku geograficznego. Dokładniej rzecz biorąc, niniejszy wynalazek dotyczy kompozycji stosowanej zgodnie z definicją podaną w zastrzeżeniu 1.

Postać sucha AMD to schorzenie, które może powodować niewyraźne widzenie
10 lub brak widzenia w środkowej części pola widzenia. We wczesnych stadiach choroby obserwuje się stopniowe pogarszanie się wzroku, które może dotyczyć jednego lub obu oczu. Choć nie powoduje ona całkowitej ślepoty, utrata widzenia centralnego może utrudniać rozpoznawanie twarzy, prowadzenie pojazdów, czytanie i wykonywanie innych codziennych czynności, a także może obniżyć jakość życia.

15 W niniejszym dokumencie, termin „postać sucha AMD” obejmuje zanik geograficzny (GA). GA może być również znany jako zanikowe zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (AMD) lub zaawansowane suche AMD. Jest to zaawansowana postać zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem, która może skutkować postępującą i nieodwracalną utratą siatkówki (fotoreceptorów, nabłonka
20 barwnikowego siatkówki i naczyń włosowatych siatkówki).

W niniejszym dokumencie, termin „*postać sucha AMD*” jest stosowany w odniesieniu do postaci suchej AMD, GA i zanikowego AMD. W niniejszym dokumencie, postać sucha AMD zawiera wczesne AMD i zanik geograficzny (GA), różniące się od wysiękowego AMD.

25 Obecnie, w przypadku suchej postaci AMD dochodzi do większej utraty wzroku niż w przypadku postaci mokrej. Od dawna odczuwano potrzebę znalezienia sposobu leczenia postaci suchej AMD.

Twórca wynalazku uznaje, że suche zmiany występujące w przebiegu postaci suchej AMD są uważane za naturalne stadium końcowe zwyrodnienia plamki żółtej w przypadku
30 braku neowaskularyzacji. Oznacza to, że w znacznej liczbie przypadków oko jest suche, a nie mokre.

Dane przedstawione w niniejszym dokumencie uzyskano na podstawie opublikowanego i uznanego modelu postaci suchej AMD u gryzoni (istnieją zarówno

modele myszy, jak i szczurów). Model ten jest rozpoznawany i przeprowadzono w nim szereg interwencji terapeutycznych, które wykazały, że model ten jest trafny i odnosi się do modelu ludzkiego i/lub ma pewne podobieństwa do stanu ludzkiego.

5 Nie chcąc ograniczać się do żadnej teorii, twórca wynalazku wysunął hipotezę, że w suchej postaci AMD makrofagi wnikają do płaszczyzny rozszczepienia między błoną podstawną nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) a błoną Brooksa, która obejmuje błonę podstawną naczyńiówki, a powstały w wyniku tego stan zapalny powoduje złuszczenie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE).

10 W wielu przypadkach, przewlekłe komórki zapalne gromadzą się pomiędzy błoną podstawną nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) a naczyńiówką. Ponieważ przewlekły proces zapalny o niewielkim nasileniu zaostrza i powiększa zmiany GA (naturalne stadium końcowe postaci suchej AMD w przypadku braku neowaskularyzacji), twórca wynalazku zdaje sobie sprawę, że fludrokortyzon jest wskazany w przypadku końcowego stadium postaci suchej AMD wraz z TA lub innymi
15 lekami przeciwzapalnymi.

Z tego powodu, twórca wynalazku zaproponował, że suchą postać AMD można skutecznie leczyć lekiem przeciwzapalnym, takim jak fludrokortyzon lub triamcynolon. Lekarz może wstrzyknąć pacjentowi fludrokortyzon, jeśli ma szybko postępującą suchą postać AMD.

20 Ujawniono również sposób leczenia suchej postaci AMD u pacjenta, obejmujący podawanie pacjentowi terapeutycznie skutecznej ilości środka przeciwzapalnego w celu leczenia suchej postaci AMD.

Przedmiotem wynalazku jest kompozycja farmaceutyczna stosowana zgodnie z definicją podaną w zastrzeżeniach patentowych.

25 W niniejszym opisie ujawniono również zastosowanie kompozycji farmaceutycznej zawierającej jeden lub więcej środków przeciwzapalnych do wytwarzania leku do leczenia suchej postaci AMD.

Jeden lub więcej środków przeciwzapalnych może zawierać jeden lub więcej inhibitorów COX, jeden lub więcej mineralokortykoidów lub ich farmaceutycznie
30 dopuszczalnych soli lub koniugatów, jeden lub więcej glukokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli lub koniugatów, środków przeciwleukotrienowych i/lub antagonistów receptora leukotrienu. Inhibitor COX może hamować jedno lub oba COX-1 i COX-2. Inhibitor COX może zawierać niesteroidowy lek przeciwzapalny

(NLPZ). NLPZ mogą zawierać ibuprofen, ibuprofenian miedzi, indometacynę, indometacynę miedziową, naproksen, flurbiprofen i/lub celekoksyb.

Jeden lub więcej środków przeciwzapalnych może na przykład zawierać jeden lub więcej z następujących: aceklofenak, acemetacyna, kwas acetylosalicylowy, kwas 5-
5 aminoacetylosalicylowy, alklofenak, alminoprofen, amfenak, bendazak, bermoprofen, alfa-bisabolol, bromfenak, bromosaligenina, kwas bukloksylowy, butibufen, karprofen, cynmetacyna, klidanak, klopirak, diklofenak sodowy, diflunisal, ditazol, kwas enfenaminowy, etodolak, etofenamat, felbinak, fenbufen, kwas fenklozowy, fendosal, fenoprofen, fentiazak, fepradinol, kwas flufenaminowy, fluniksyna, flunoksaprofen,
10 flurbiprofen, glukametacyna, salicylan glikolu, ibuprofen, ibuproksam, indometacyna, indoprofen, izofezolak, izoksepak, izoksykam, ketoprofen, ketorolak, lornoksykam, loksoprofen, kwas meklofenamowy, kwas mefenamowy, meloksykam, mesalamina, kwas metiazynowy, mofezolak, naproksen, kwas niflumowy, oksaceprol, oksaprozyna, oksyfenbutazon, parsalimid, perizoksal, fenyloacetylosalicylan, olsalazyna, pirazolak,
15 piroksykam, pirprofen, pranoprofen, kwas protyzynowy, salacetamid, salicylamid kwas O-octowy, kwas salicylosiarkowy, salsalat, sulindak, suprofen, suksybuizon, tenoksykam, kwas tiaprofenowy, tiaramid, tinorydyna, kwas tolfenamowy, tolmetyna, tropesyna, ksenbucyna, ksymoprofen, zaltoprofen, zomepirak, tomoksyprol; i sulindak.

Jeden lub więcej środków przeciwzapalnych może zawierać jeden lub więcej
20 mineralokortykoidów i/lub jeden lub więcej glikokortykoidów lub ich terapeutycznie aktywny analog, pochodną, homolog, farmaceutycznie dopuszczalną sól lub koniugat.

Jeden lub więcej mineralokortykoidów lub ich terapeutycznie czynny analog, pochodna, homolog, farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat może zawierać jeden lub więcej z następujących: 11-dezoksykortyzon (11-DC); fludrokortyzon; octan
25 fludrokortyzonu (FA); acetonid fludrokortyzonu; octan deoksykortykosteronu (DA); deoksykortykosteron (DS); lub aldosteron; lub ich farmaceutycznie dopuszczalną sól lub koniugat.

Jeden lub więcej glikokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat może zawierać jeden lub więcej z następujących związków: kortyzol, kortyzon,
30 prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon, betametazon, triamcynolon, acetonid triamcynolonu, beklometazon lub ich farmaceutycznie dopuszczalną sól lub koniugat.

Jeden lub więcej mineralokortykoidów i/lub jeden lub więcej glukokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat mogą zawierać jeden lub więcej

związków o podwójnym działaniu, przy czym każdy związek o podwójnym działaniu jest zdolny do modulowania aktywności zarówno receptora mineralokortykoidów, jak i receptora glukokortykoidów.

Związek o podwójnym działaniu może zawierać jeden lub więcej z następujących:

5 triamcynolon, acetonid triamcynolonu; kortyzol; kortyzon; prednizon; prednizolon; metyloprednizolon; fludrokortyzon; octan fludrokortyzonu; acetonid fludrokortyzonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat.

Zgodnie z niniejszym wynalazkiem, jeden lub więcej mineralokortykoidów lub jeden lub więcej glukokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat

10 zawiera fludrokortyzon lub jego dopuszczalną sól lub koniugat. Ich farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat zawiera jeden lub więcej spośród octanu fludrokortyzonu i acetonidu fludrokortyzonu.

Jeden lub więcej mineralokortykoidów i/lub jeden lub więcej glikokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat mogą zawierać acetonid

15 triamcynolonu lub jego dopuszczalną sól lub koniugat. Jeżeli jeden lub więcej mineralokortykoidów i/lub jeden lub więcej glikokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat zawiera acetonid triamcynolonu, stężenie może wynosić od 3,0 do 5,0 mg/ml. W jednym szczególnym przykładzie wykonania, stężenie może wynosić 4,0 mg/ml.

20 Na podstawie podanych tu informacji, znawca będzie w stanie łatwo dobrać odpowiednie dawki jednego lub więcej środków przeciwzapalnych.

Jeden lub więcej mineralokortykoidów i/lub jeden lub więcej glikokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat mogą zawierać triamcynolon i fludrokortyzon lub ich farmaceutycznie dopuszczalną sól lub koniugat. Farmaceutycznie

25 dopuszczalna sól lub jej koniugat może zawierać jeden lub więcej spośród następujących związków: octan fludrokortyzonu, acetonid fludrokortyzonu i acetonid triamcynolonu.

Jeden lub więcej mineralokortykoidów i/lub jeden lub więcej glukokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat mogą zawierać mieszaninę jednego lub

30 więcej mineralokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli lub koniugatów oraz jednego lub więcej glukokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli lub koniugatów. Mieszanina może zawierać: dwa lub więcej mineralokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalną sól lub koniugat; dwa lub więcej glikokortykoidów lub ich

farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat i/lub jeden lub więcej mineralokortykoidów i jeden lub więcej glikokortykoidów lub ich farmaceutycznie dopuszczalna sól lub koniugat.

Co najmniej jeden środek przeciwzapalny może zostać wstrzyknięty do oka. Wstrzyknięcie może być wykonane drogą nadnaczyniówkową.

5 Co najmniej jeden środek przeciwzapalny może być dostarczany w postaci dawki jednostkowej. Lek w postaci dawki jednostkowej może być dostarczany w fabrycznie napełnionej ampułkostrzykawce. Fabrycznie napełniona ampułkostrzykawce może zawierać dwa cylindry. Pierwszy cylinder może zawierać kompozycję farmaceutyczną według drugiego lub trzeciego aspektu. Drugi cylinder może zawierać jeden lub więcej dodatkowych środków.

10 W niniejszym dokumencie, termin „dawka jednostkowa” oznacza kompozycję farmaceutyczną w postaci, w jakiej ma być stosowana. Dawka jednostkowa może zawierać kompozycję farmaceutyczną według wynalazku w określonej dawce; objętości; wielkości cząstek; pH; lepkości; i/lub stopniu flokulacji. Dawka jednostkowa może znajdować się w opakowaniu jednorazowego użytku, takim jak strzykawka lub strzykawka dwucylindrowa.

15 Jeden lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych nośników, rozcieńczalników lub substancji pomocniczych może zawierać jeden lub więcej środków powierzchniowo czynnych lub środków zwilżających.

 Środek powierzchniowo czynny może zawierać polisorbát. Polisorbát może zawierać jeden lub więcej spośród polisorbátu 20 i polisorbátu 80. W szczególnym
20 przykładzie wykonania, środek powierzchniowo czynny zawiera polisorbát 80.

 Farmaceutycznie dopuszczalny nośnik, rozcieńczalnik lub substancja pomocnicza może zawierać karboksymetylocelulozę (CMC).

 Kompozycja farmaceutyczna może zawierać ponadto jedną lub więcej kompozycji regulujących pH oraz wodę do wstrzykiwań. Składnik do regulacji pH może
25 zawierać kwas solny i/lub wodorotlenek sodu.

 Kompozycja farmaceutyczna może mieć pH od 6 do 8. Wartość pH może wynosić od 6 do 7,5.

 Kompozycja farmaceutyczna może zawierać zbilansowany roztwór soli. Zrównoważony roztwór soli może zawierać roztwór soli fizjologicznej i buforu.
30 Zrównoważony roztwór soli może zawierać jeden lub więcej składników, takich jak chlorek sodu; chlorek potasu; chlorek wapnia (odwodniony); chlorek magnezu (sześciowodny); octan sodu (trójwodny); cytrynian sodu (odwodniony); kwas chlorowodorowy; wodorotlenek sodu i woda do wstrzykiwań.

Kompozycja farmaceutyczna może być wolna od konserwantów.

Kompozycja farmaceutyczna według niniejszego wynalazku może zawierać kompozycję o przedłużonym uwalnianiu.

5 Kompozycja farmaceutyczna według niniejszego wynalazku może ponadto zawierać co najmniej jeden dodatkowy środek.

Co najmniej jeden dodatkowy środek może zawierać środek anty-VEGF (skierowany przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłónka naczyniowego). Lek przeciw VEGF może zawierać jeden lub więcej z następujących leków: ranibizumab (nazwa handlowa Lucentis®); aflibercept (nazwa handlowa Eylea®); bewacizumab (nazwa handlowa Avastin®)
10 i OPT-302.

Kompozycja farmaceutyczna może zawierać karboksymetylocelulozę (CMC).

Kompozycja farmaceutyczna może zawierać środek powierzchniowo czynny. W niniejszym dokumencie, termin: „*środek powierzchniowo czynny*” odnosi się do dowolnego czynnika, który korzystnie absorbuje się na granicy faz między dwiema niemieszącymi się
15 fazami, takiej jak granica fazowa między wodą a roztworem polimeru organicznego, granica fazowa woda/powietrze lub granica fazowa rozpuszczalnik organiczny/powietrze. Środki powierzchniowo czynne posiadają zazwyczaj część hydrofilową i część lipofilową; tak, że po wchłonięciu do mikrocząstek mają tendencję do prezentowania środowisku zewnętrznemu grup, które nie przyciągają podobnie powlekanych cząstek, zmniejszając w
20 ten sposób aglomerację cząstek. Środki powierzchniowo czynne mogą również wspomagać wchłanianie środka terapeutycznego lub diagnostycznego oraz zwiększać biodostępność tego środka.

Środek powierzchniowo czynny może zawierać polisorbát, taki jak jeden lub więcej spośród polisorbátu 20 i polisorbátu 80. W korzystnym przykładzie wykonania,
25 środek powierzchniowo czynny zawiera polisorbát 80.

Terminy „*zapobieganie*” lub „*profilaktyka*” w niniejszym dokumencie oznaczają środki profilaktyczne lub zapobiegawcze. Do osób, u których konieczna jest profilaktyka lub zapobieganie, zaliczają się osoby, u których należy zapobiegać postaci suchej AMD, a w niektórych przypadkach osoby, które mogą być predysponowane lub podatne na chorobę
30 lub schorzenie oczu, np. osoby z historią rodzinną choroby lub schorzenia oczu.

Profilaktyka lub zapobieganie jest skuteczne, jeżeli rozwój postaci suchej AMD zostanie całkowicie lub częściowo powstrzymany lub spowolniony.

W niniejszym dokumencie, określenie „*leczenie*” osobnika/uczestnika odnosi się do leczenia terapeutycznego. Leczenia wymagają zarówno pacjenci z postacią suchą AMD, jak i ci, u których chce się zapobiec rozwojowi postaci suchej AMD. W związku z tym, u badanego pacjenta mogło zostać zdiagnozowane suche AMD lub może on mieć
5 suche AMD lub uszkodzenie, które prawdopodobnie będzie postępować w przypadku braku leczenia. Inna sytuacja może mieć miejsce, gdy pacjent nie ma żadnych objawów, ale ma czynniki ryzyka rozwoju postaci suchej AMD, np. dodatni wywiad rodzinny. Leczenie jest skuteczne, jeżeli postać sucha AMD zostanie złagodzona lub wyleczona, bądź progresja postaci suchej AMD, w tym objawy przedmiotowe i podmiotowe i/lub
10 uszkodzenia strukturalne, zostaną zatrzymane lub spowolnione w porównaniu ze stanem pacjenta przed podaniem leku. Skuteczne leczenie obejmuje także całkowite lub częściowe zapobieganie rozwojowi suchej postaci AMD. Na potrzeby niniejszego dokumentu, spowolnienie lub zmniejszenie postaci suchej AMD lub progresji postaci suchej AMD oznacza to samo, co zatrzymanie, zmniejszenie lub odwrócenie postaci
15 suchej AMD.

Wyrażenie „*skuteczna ilość*” odnosi się do ilości środka lub leku, w pojedynczej dawce lub jako część serii, która jest skuteczna w leczeniu lub zapobieganiu suchej postaci AMD lub predyspozycji do niej. Obejmuje to ilość, która skutecznie przyczynia się do zmniejszenia jednego lub większej liczby objawów w porównaniu do stanu wyjściowego
20 przed podaniem takiej ilości, jaką ustalono np. na podstawie ostrości wzroku lub innych badań. Skuteczna ilość będzie się różnić w zależności od stanu zdrowia i kondycji fizycznej osoby poddawanej leczeniu, grupy taksonomicznej osoby poddawanej leczeniu, składu leku, oceny sytuacji medycznej i innych istotnych czynników. Oczekuje się, że ilość ta będzie mieścić się w stosunkowo szerokim zakresie, który da się ustalić za pomocą rutynowych
25 prób.

Określenia „*osobnik*”, „*pacjent*” lub „*osoba*”, które są tutaj używane zamiennie, odnoszą się do dowolnego osobnika, zwłaszcza osobnika będącego kręgowcem, a jeszcze dokładniej osobnika będącego ssakiem, dla którego pożądaną jest zastosowanie terapii lub profilaktyki. Odpowiednie zwierzęta kręgowce, które są objęte zakresem niniejszego
30 wynalazku, obejmują, w sposób nieograniczający, dowolnego członka podtypu strunowców, w tym ludzi, a także naczelnych, gryzoni (np. myszy, szczury, świnki morskie), zajęczaków (np. króliki, zające), bydła (np. bydło), owiec (np. owce), kóz (np. kozy), świń (np. świnię), koniowatych (np. konie), psowatych (np. psy), kotów (np. koty), ptaków (np. kury, indyki,

kaczki, gęsi, ptaki domowe, takie jak kanarki, papużki faliste itp.), ssaków morskich (np. delfiny, wieloryby), gadów (węże, żaby, jaszczurki itp.) i ryb. W szczególnych przykładach wykonania, „osobnikiem”, „pacjentem” lub „osobą” jest człowiek potrzebujący leczenia lub profilaktyki choroby lub schorzenia oczu, w tym osoby z chorobą lub schorzeniem oczu

5 związanym z cukrzycą lub guzem oka. W szczególnych przykładach wykonania, terminy „osobnik”, „pacjent” lub „osoba” odnoszą się do dowolnej pojedynczej osoby, w tym pacjenta kwalifikującego się do leczenia, u którego występuje lub wystąpił jeden lub więcej objawów lub innych wskaźników postaci suchej AMD lub predyspozycji do niej, niezależnie od tego, czy na przykład u osoby niedawno zdiagnozowanej lub zdiagnozowanej wcześniej,

10 która obecnie doświadcza nawrotu lub wznowy, lub u której występuje ryzyko postaci suchej AMD, niezależnie od przyczyny. Do kategorii „osobnik”, „pacjent” lub „osoba” zalicza się wszelkie osoby biorące udział w badaniach klinicznych, u których nie stwierdza się żadnych klinicznych objawów choroby, lub osoby biorące udział w badaniach epidemiologicznych, a także osoby wykorzystywane kiedyś jako grupa kontrolna. „Osobnik”, „pacjent” lub „osoba”

15 mogły być wcześniej leczone lekiem na suchą postać AMD lub nie były w ten sposób leczone.

W niniejszym dokumencie, terminy glikokortykoid i mineralokortykoid obejmują terapeutycznie aktywny analog, pochodną, farmaceutycznie dopuszczalną sól, prolek, metabolit lub koniugat.

20 W niniejszym dokumencie, termin „pochodna” obejmuje terapeutycznie aktywny lub farmaceutycznie aktywny fragment związku modulującego aktywność receptora mineralokortykoidowego lub receptora glikokortykoidowego.

Analog może być analogiem strukturalnym lub analogiem funkcjonalnym.

Homolog może zawierać cząsteczkę tego samego typu chemicznego, ale

25 różniącą się ustalonym przyrostem atomu lub stałą grupą atomów. Przykładem są alkohole metylowy i etylowy, które są homologiczne.

Tabela 1 poniżej przedstawia przykładowe związki i ich zmierzone stężenia mineralokortykoidów i glikokortykoidów.

W jednym z przykładów wykonania, kompozycje według niniejszego wynalazku

30 obejmują kompozycję o przedłużonym uwalnianiu. Opierając się na zawartych tu informacjach, znawca dziedziny będzie w stanie łatwo wybrać i/lub sformułować odpowiednią kompozycję o przedłużonym uwalnianiu.

W innym przykładzie wykonania, kompozycje i ich składniki można sterylizować. Na podstawie podanych tu wskazówek, znawca dziedziny będzie w stanie łatwo wybrać odpowiedni sposób sterylizacji, np. obróbkę cieplną.

W innym przykładzie wykonania, kompozycje według niniejszego wynalazku nie
5 zawierają środków konserwujących.

W szczególnym przykładzie wykonania, kompozycje według niniejszego wynalazku mogą być zawarte w strzykawce. W jednym z przykładów wykonania, strzykawka umożliwia bezpośrednią iniekcję do oka.

Przez „farmaceutycznie dopuszczalny nośnik, rozcieńczalnik lub substancję
10 pomocniczą” rozumie się stały lub ciekły wypełniacz, rozcieńczalnik lub substancję otaczającą, którą można bezpiecznie stosować w podawaniu ogólnoustrojowym. W zależności od konkretnej drogi podania można stosować różne nośniki, dobrze znane w tej dziedzinie. Nośniki te mogą być wybierane z grupy obejmującej cukry, skrobie, celulozę i jej pochodne, sód, żelatynę, talk, siarczan wapnia, oleje roślinne, oleje syntetyczne, poliole, kwas alginowy,
15 roztwory buforowane fosforanem, emulgatory, izotoniczny roztwór soli fizjologicznej i sole, takie jak sole kwasów mineralnych, w tym chlorowodorki, bromki i siarczany, kwasy organiczne, takie jak octany, propioniany i maloniany, oraz wodę wolną od pirogenów.

Jeden lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych nośników, rozcieńczalników lub substancji pomocniczych może zawierać jeden lub więcej środków zwilżających i
20 modyfikatorów lepkości.

Przydatnym źródłem informacji opisującym farmaceutycznie dopuszczalne nośniki, rozcieńczalniki i substancje pomocnicze jest Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co. NJ USA, 1991), który niniejszym zostaje włączony do opisu przez odniesienie.

Powyższe kompozycje można podawać w sposób zgodny z formułą dawkowania i
25 w ilościach skutecznych farmaceutycznie. Dawka podawana pacjentowi w kontekście niniejszego wynalazku powinna być wystarczająca, aby wywołać korzystną reakcję u pacjenta przez odpowiedni okres czasu. Ilość podanego środka(-ów) może zależeć od pacjenta, który ma być leczony, w tym od jego wieku, płci, masy ciała i ogólnego stanu zdrowia, a czynniki te zależą od oceny lekarza.

30 Poniższe przykłady nieograniczające zakresu wynalazku ilustrują go. Przykładów tych nie należy interpretować jako ograniczających: podano je wyłącznie w celach ilustracyjnych. Przykłady należy rozumieć jako ilustrację wynalazku.

Przykłady

Sposoby

Zwierzęta i ekspozycja na światło:

Wszystkie przeprowadzone eksperymenty były zgodne z oświadczeniem ARVO
5 dotyczącym wykorzystywania zwierząt w badaniach okulistycznych i narządu wzroku. Szczury albinosy rasy Sprague-Dawley (SD) w wieku od 130 do 160 dni po urodzeniu poddano działaniu jasnego, ciągłego światła (BCL) o natężeniu 1000 luksów. Szczury urodziły się i były wychowywane w warunkach słabego, cyklicznego oświetlenia (12 godzin światła: 12 godzin ciemności) przy natężeniu światła otoczenia wynoszącym około 5 luksów. Badania
10 narażenia na BCL przeprowadzono na zwierzętach w wieku od 90 do 150 dni po urodzeniu (P). Przed narażeniem na BCL szczury przyzwyczajano do ciemności przez co najmniej 15 godzin, a następnie przeniesiono je do oddzielnych klatek, w których nie było przeszkód w dostępie światła. W klatkach nie było żadnych obszarów cienia; nie wykonano rozszerzenia źrenic. Ekspozycja na światło BCL rozpoczynała się konsekwentnie o godzinie 9:00 rano i
15 była osiągana przy użyciu źródła światła fluorescencyjnego o zimnej bieli umieszczonego nad klatkami (18 W, zimna biel; TFC) o natężeniu około 1000 luksów przy dnie klatki. Ekspozycja na BCL utrzymywała się przez okres 24 godzin, po czym zwierzęta natychmiast przeniesiono z powrotem do półcienistych, cyklicznych warunków na okres poekspozycyjny. Po narażeniu na BCL, zwierzęta trzymane w warunkach słabego oświetlenia przez maksymalny okres 56
20 dni.

Zwierzęta poddawano działaniu BCL przez okres 1, 3, 6, 12, 17 lub 24 godzin, po czym pobrano tkankę siatkówki do analizy. Niektóre zwierzęta ponownie umieszczono w warunkach słabego oświetlenia (5 luksów) bezpośrednio po 24 godzinach BCL na okres od 3 do 7 dni, aby ocenić efekty poekspozycyjne. Jako próby
25 kontrolne wykorzystano zwierzęta w tym samym wieku, wychowywane w warunkach słabego oświetlenia.

Zbieranie i przetwarzanie tkanek

Zwierzęta poddano eutanazji przez przedawkowanie barbituranu podanego w zastrzyku dootrzewnowym (60 mg/kg masy ciała; Valabarb; Virbac Animal Health, Regents
30 Park, Nowa Południowa Walia, Australia). Lewe oko każdego zwierzęcia oznaczono na górnej powierzchni w celu orientacji, a następnie usunięto je i przygotowano do kriosekcyjonowania, a siatkówkę z prawego oka wycięto przez nacięcie rogówki i przygotowano do ekstrakcji RNA.

Oczy przeznaczone do krio-sekcjonowania natychmiast utrwalano przez zanurzenie w 4% paraformaldehydzie w 0,1 M PBS (pH 7,3) przez 3 godziny w temperaturze pokojowej, a następnie przemywano w 0,1 M PBS i pozostawiano w 15% roztworze sacharozy na noc w celu krioprotekcji. Oczy zorientowano i zatopiono w

5 związku OCT (Tissue-Tek, Sakura, Japonia), a następnie zamrożono w ciekłym azocie i pocięto na krioskrawki o grubości 16 μm . Siatkówki do ekstrakcji RNA zostały natychmiast zdeponowane w stabilizatorze RNA (RNAlater; Ambion, Austin, TX), wstępnie schłodzone w lodzie i przechowywane zgodnie z instrukcją producenta. Następnie, z każdej próbki wykstrahowano RNA. Próbkę inkubowano w temperaturze

10 4°C przez noc, aby umożliwić odpowiednią penetrację środka konserwującego, a następnie przechowywano w temperaturze 80°C do momentu użycia. Próbkę poddano obróbce w partiach obejmujących cały przebieg czasowy, aby zapewnić porównywalność. Po ekstrakcji próbki, siatkówki rozmrożono na lodzie i usunięto stabilizator RNA. Ekstrakcję RNA przeprowadzono przy użyciu kombinacji odczynników ekstrakcyjnych (TRIzol; nr

15 kat. 15596-026; Invitrogen, Carlsbad, CA) i zestawu do oczyszczania (RNAqueous-Small Scale, nr kat. 1912; Ambion) stosowanych w tandemie do ekstrakcji i oczyszczania RNA, jak opisano w innej publikacji.

Całkowity wyizolowany RNA analizowano pod kątem ilości i czystości za pomocą spektrofotometru (ND-1000; Nanodrop Technologies, Wilmington, DE), a

20 próbki o stosunku 260/280 większym niż 1,90 uznano za wystarczające. Jakość RNA w każdej próbce została oceniona (2100Bioanalyzer; Agilent Technologies, Santa Clara, Kalifornia), gdzie wykorzystano wyłącznie próbki o numerze integralności (RIN) ≥ 8 .

Eksperymenty i analiza mikromacierzowa

Analizę mikromacierzową przeprowadzono, wykorzystując surowe dane z

25 mikromacierzy pochodzące z poprzednich badań (Natoli R, Zhu Y, Valter K, Bisti S, Eells J, Stone J. Gene and noncoding RNA regulation underlying photoreceptor protection: microarray study of dietary antioxidant saffron and photobiomodulation in rat retina. Mol Vis. 2010;16:1801-1822) z wykorzystaniem mikromacierzy genów szczura (Rat Gene 1.0 ST; Affymetrix, Santa Clara, Kalifornia). Pełny zestaw danych z mikromacierzy został

30 złożony w repozytorium Gene Expression Omnibus NCBI pod numerem GSE22818 (National Center for Biotechnology Information, National Institutes of Health, Bethesda, MD). W analizie porównano próbki z grup doświadczalnych traktowanych światłem słabym i traktowanych 24-godzinny BCL (n ! 3 w każdej z grup). Dane z mikromacierzy

poddano analizie (oprogramowanie Partek Genomics Suite 6.4; Partek Inc., St. Louis, MO), a pliki CEL (Affymetrix) zaimportowano do oprogramowania z korekcją tła, normalizacją i podsumowaniem, stosując solidny algorytm uśredniania wielu tablic (RMA) dostosowany do sekwencji sondy i zawartości GC (GC-RMA). Przetworzone wartości przedstawiono jako pojedyncze zestawy sond reprezentujące sekwencje kodujące eksony, które przekształcono logarytmicznie przy użyciu bazy 2. Analizę różnicowej ekspresji przeprowadzono stosując statystykę analizy wariancji (ANOVA) przy poziomie istotności $p < 0,05$. Heterogeniczność uzyskanych danych dotyczących różnicowej ekspresji oceniono za pomocą aglomeracyjnego klasteryzacji hierarchicznej, stosując metrykę odległości euklidesowej i analizę głównych składowych (PCA; oba dostarczane przez Genomics Suite; Partek). Dane dotyczące różnicowej ekspresji pogrupowano następnie według procesu biologicznego opisanego przez Gene Ontology Consortium, stosując analizę funkcjonalną z wzbogaceniem Gene Ontology (GO) zapewnionym przez oprogramowanie (Partek GS Genomics Suite). Następnie, przeszukano listę genów o zróżnicowanej ekspresji w celu wykrycia genów powiązanych z kaskadą dopełniacza, stosując punkt odcięcia ekspresji różnicowej wynoszący #50% i korzystając z informacji o szlakach podsumowanych przez Gene Ontology Consortium oraz grupowania genów od HUGO Gene Nomenclature Committee.

Ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym

Syntezę pierwszej nici cDNA przeprowadzono stosując zestaw (SuperScript III Reverse Transcriptase kit, nr kat. 18080 - 044; Invitrogen) zgodnie z instrukcją producenta. Do mieszania reakcyjnego o objętości 20 μ l użyto 1 μ g RNA, 500 ng primera oligo (dT)18 i 200 U odwrotnej transkryptazy. Amplifikację genu mierzono przy użyciu dostępnych w handlu sond hydrolizowych (TaqMan; Applied Biosystems, Inc. [ABI], Foster City, Kalifornia) lub SYBR Green ze specjalnie zaprojektowanymi starterami, których szczegóły podano odpowiednio w tabelach 2 i 3. Sondy hydrolizujące zastosowano zgodnie z wcześniej ustalonym protokołem qPCR. Startery do qPCR SYBR Green (Tabela 3) zaprojektowano w obrębie sekwencji domeny kodującej przechodzącej przez intron przy użyciu internetowego programu projektowego Primer3 (patrz Rosen i in). Reakcję qPCR przeprowadzono przy użyciu komercyjnego systemu qPCR (StepOnePlus; ABI). Amplifikację każdej próbki biologicznej przeprowadzono doświadczalnie w trzech powtórzeniach, a następnie średnią wartość C_q (cykl oznaczania ilościowego) wykorzystano do określenia stosunku zmiany ekspresji. W przypadku obu

reakcji qPCR (Taqman i SYBR Green; ABI), procentową zmianę w porównaniu do próbek uzyskanych w warunkach słabego oświetlenia określono sposobem Cq. Ekspresję genu docelowego znormalizowano do ekspresji genu referencyjnego dehydrogenazy gliceraldehydo-3-fosforanowej (GAPDH), który nie wykazywał różnic w ekspresji w niniejszym badaniu ani w poprzednich badaniach uszkodzeń siatkówki wywołanych światłem. Swoistość amplifikacji oceniano za pomocą elektroforezy żelowej. Aby ocenić istotność trendu ekspresji, przeprowadzono analizę statystyczną przy użyciu jednokierunkowej analizy wariancji. Różnice oznaczone $p < 0,05$ uznano za statystycznie istotne.

10 Hybrydyzacja in situ

Aby zbadać lokalizację transkryptów mRNA C3 w siatkówce po BCL, wygenerowano rybosondę dla C3 do hybrydyzacji in situ na krioskrawkach siatkówki. C3 sklonowano z produktu PCR (amplikon 483 pz) przy użyciu cDNA przygotowanego z siatkówek szczurów (jak opisano powyżej), systemu wektorów DNA pGEM-T (Promega, Madison, WI) i kompetentnych komórek TOP10 (One Shot; Invitrogen). Zestaw do znakowania RNA DIG (SP6/T7; Roche, Bazylea, Szwajcaria) stosowano do transkrypcji zlinearyzowanego plazmidu i wygenerowania rybosond sensownych i antysensownych znakowanych DIG. Hybrydyzację in situ przeprowadzono zgodnie z protokołem opisanym wcześniej; rybosondę C3 hybrydyzowano przez noc w temperaturze 57°C, a następnie przemywano solą fizjologiczną cytrynianu sodu (pH 7,4) w temperaturze 60°C. Po hybrydyzacji niektóre sekcje poddano dalszemu barwieniu immunohistochemicznemu (opisanemu później).

Analiza śmierci komórek

Do ilościowego określenia apoptozy fotoreceptorów w krioskrawkach podczas i po BCL zastosowano znakowanie TUNEL zgodnie z protokołem opublikowanym wcześniej. Liczbę komórek TUNEL-pozytywnych w zewnętrznej warstwie jądrowej (ONL) wykonywano na całej długości przekrojów siatkówki wyciętych w płaszczyźnie parastrzałkowej (górno-dolnej), łącznie z tarczą nerwu wzrokowego, w przyległych polach o wymiarach 1000% 1000 !m. Końcowa liczba osobników każdego zwierzęcia stanowi średnią z porównywalnych miejsc w dwóch nienastępujących po sobie sekcjach. Analizę statystyczną przeprowadzono stosując jednokierunkową analizę wariancji. Różnice oznaczone $p < 0,05$ uznano za statystycznie istotne.

Immunohistochemia

Do analizy immunohistochemicznej wykorzystano krioskrawki z każdego punktu czasowego, wykorzystując przeciwciała pierwszorzędowe dla dopełniacza C3 (1:50; Abcam, Cambridge, MA), C3d (1:100; R&D Systems, Minneapolis, MN), ED1 (1:200; 5 Millipore, Billerica, MA) i IBA1 (1:1000; Wako, Osaka, Japonia). Badania immunohistochemiczne przeprowadzono stosując metodologię opisaną wcześniej. Immunofluorescencję obserwowano za pomocą mikroskopu skaningowego laserowego (Carl Zeiss Meditec, Inc.) i rejestrowano przy użyciu oprogramowania PASCAL (wer. 4.0; Carl Zeiss Meditec, Inc.). Zdjęcia zostały ulepszone na potrzeby publikacji (Photoshop; 10 Adobe, San Jose, Kalifornia), z ujednoliceniem między obrazami.

Wyniki

Fig. 1 przedstawia wyniki eksperymentów *in vivo*: pomiary śmierci komórek (TUNEL), rekrutacji makrofagów (IBA1) i funkcji (ERG) po uszkodzeniu fotooksydacyjnym, z leczeniem kortykosteroidami (TA po lewej, FA po prawej) lub bez 15 leczenia (tylko nośnik Kenalog).

Dane na Fig. 1 porównują skuteczność TA i FA w ograniczaniu obumierania komórek i zachowaniu ich funkcji w naszym modelu uszkodzenia świetlnego (uszkodzenia fotooksydacyjnego). Wyniki wskazują, że FA jest skuteczniejszy niż TA w zapobieganiu rekrutacji makrofagów i śmierci fotoreceptorów (TUNEL) oraz zachowuje funkcję 20 siatkówki. Dane są zgodne z wynikami badań *in vitro*.

Wykonano również analizę qPCR siatkówek oraz obrazy histologiczne siatkówek po leczeniu.

Badanie fazy Ib dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji doszkliskowego octanu fludrokortyzonu (FA) i triamcynolonu (TA) u pacjentów z zanikiem geograficznym (GA)

25 Produkt badany, dawka i droga podania: Octan fludrokortyzonu (FA) 1 mg/0,1 ml i 2 mg/0,1 ml, wstrzyknięcie doszkliskowe (IVT). Identyfikacyjny protokół będzie stosowany w przypadku TA.

Uzasadnienie dawki: Pojedynczą dawkę 0,1 ml w stężeniu 1 mg/0,1 ml i 2 mg/0,1 ml wybrano na podstawie wcześniejszego modelu przedklinicznego. Nie 30 zaobserwowano oznak toksyczności dla siatkówki podczas badania lampą szczelinową, pośredniej oftalmoskopii ani mikroskopii świetlnej u żadnego z oczu, którym wstrzyknięto dawkę 400 ug/0,1 ml, 1 mg/0,1 ml i 2 mg/0,1 ml. Zgłoszono jednak 1 przypadek krwawienia doszkliskowego przy stężeniu 4 mg/0,1 ml.

Ogólnoustrojowe wstrzyknięcie octanu fludrokortyzonu powoduje poważne działania niepożądane ze strony mineralokortykoidów i glikokortykoidów, takie jak nadciśnienie, utrata potasu, zmiany cushingoidalne itp. Doszklistkowe wstrzyknięcie octanu fludrokortyzonu może zapobiec ogólnoustrojowym skutkom ubocznym.

- 5 Cele: Określenie bezpieczeństwa i tolerancji pojedynczej dawki wstrzyknięcia doszklistkowego 1 mg/0,1 ml i 2 mg/0,1 ml FA u pacjentów z GA wtórnym do zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD).

Badana populacja: Populacja objęta badaniem będzie zawierać pacjentów z GA wtórnym do AMD w obu oczach, u których nie stosowano wcześniej żadnego leczenia. W
10 badaniu planuje się uwzględnienie maksymalnie 9 osób.

Schemat badania: W badaniu weźmie udział 9 uczestników, których zadaniem będzie ocena eskalacji dawki w oparciu o algorytm 3+3. Nabór zostanie przerwany, jeżeli u > 2 pacjentów w dowolnym momencie badania wystąpi toksyczność ograniczająca dawkę. Toksyczność ograniczająca dawkę jest definiowana jako stan
15 zapalny wewnątrzgałkowy, podwyższone IOP (ciśnienie śródgałkowe), pogorszenie widzenia (utrata ≥ 15 liter) lub krwotok w ciągu 28 dni po wstrzyknięciu.

Część 1 obejmuje ocenę bezpieczeństwa i tolerancji FA w dawce 1 mg/0,1 ml przez jednego uczestnika. Uczestnik ten będzie monitorowany przez okres do 28 dni i oceniony przez komisję ds. bezpieczeństwa przed rekrutacją kolejnych 2 uczestników
20 leczonych dawką 1 mg/0,1 ml FA, co łącznie da 3 uczestników w pierwszej kohorcie.

Część 2 obejmuje ocenę bezpieczeństwa i tolerancji FA w dawce 2 mg/0,1 ml przez jednego uczestnika. Uczestnik ten będzie monitorowany przez okres do 28 dni i oceniony przez niezależną komisję ds. bezpieczeństwa przed rekrutacją kolejnych 5 uczestników leczonych dawką 2 mg/0,1 ml FA, co łącznie da 6 uczestników w drugiej
25 kohorcie.

Wielkość próby (n=9) wybrana do tego badania została dobrana bez formalnego uzasadnienia statystycznego, ale wybrane liczby uważa się za wystarczające do oceny celów badania. Wielkość próby ustalono na podstawie praktycznych i logistycznych rozważań dotyczących badania pilotażowego, a nie na podstawie mocy statystycznej w
30 zakresie testowania hipotez lub precyzji w zakresie szacowania parametrów.

Opis interwencji badawczej: Octan fludrokortyzonu (octan 9 α -fluoro-11 β , 17 α , 21-trihydroksy-4-pregнено-3,20-dionu) jest syntetycznym steroidem wykazującym silne działanie mineralokortykosteroidowe i wysoką aktywność glikokortykoidową.

Fizjologiczne działanie octanu fludrokortyzonu jest podobne do działania hydrokortyzonu, jednak znacznie silniejsze. FA ma dziesięciokrotnie większą aktywność glikokortykoidową niż kortyzol i 250-krotnie większą aktywność mineralokortykoidową niż kortyzol. Dodanie fluoru do C-9 kortyzolu powoduje, że fludrokortyzon wyraźnie
5 zwiększa potencjał glikokortykoidowy, mineralokortykoidowy i przeciwzapalny. Lek będzie podawany w postaci wstrzyknięcia doszklistkowego.

Czas trwania badania: 6-miesięczny okres rekrutacji i 6-miesięczny okres obserwacji.

Czas trwania udziału uczestnika: Uczestnicy będą brać udział w badaniu przez 6 miesięcy. Badania przesiewowe: do 14 dni Leczenie: 1 dzień. Obserwacja: 6 mies.

- 10 Kryteria włączenia: Jeżeli nie określono inaczej, kryteria włączenia dotyczące konkretnego oka odnoszą się wyłącznie do badanego oka. 1. Chęć i zdolność do wyrażenia zgody przed wykonaniem jakichkolwiek konkretnych procedur. 2. Mężczyzna lub kobieta. 3. Wiek ≥ 50 lat. 4. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) wynosząca 24 litery lub lepsza, oceniona na tablicach Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)
15 (odpowiednik Snellena 20/320). 5. Rozpoznanie GA plamki wtórnej do AMD w obu oczach, potwierdzone w ciągu 14 dni przed podaniem dawki przez PI (głównego badacza) przy użyciu obrazów autofluorescencji dna oka (FAF), a także następujących kryteriów: a. Całkowita powierzchnia GA musi wynosić $\geq 1,9$ i ≤ 17 mm² (odpowiednio 1 i 7 obszarów tarczy (DA)), określone na podstawie obrazów przesiewowych FAF. b. Jeśli GA jest
20 wieloogniskowe, co najmniej jedna zmiana ogniskowa musi wynosić $\geq 1,25$ mm² (0,5 DA). c. GA może być całkowicie uwidocznione na obrazie wyśrodkowanym na plamce. d. GA musi być możliwe sfotografowanie w całości. e. GA musi być możliwe do zmierzenia oddzielnie od wszelkich obszarów zaniku okołotarczowego. f. Obecność jakiegokolwiek wzoru hiperautofluorescencji w strefie połączeniowej GA. Brak hiperautofluorescencji (czyli
25 wzór = brak) jest wykluczeniem. 6. Kobiety biorące udział w badaniu muszą być: a. kobietami niebędącymi w wieku rozrodczym (WONCBP) lub b. kobietami w wieku rozrodczym (WOCBP) z ujemnym wynikiem testu ciążowego podczas badania przesiewowego i muszą wyrazić zgodę na stosowanie zdefiniowanych w protokole metod antykoncepcji przez cały okres trwania badania. 7. Mężczyźni, których partnerki są w wieku
30 rozrodczym, muszą wyrazić zgodę na stosowanie określonych w protokole metod antykoncepcji oraz powstrzymać się od oddawania nasienia przez cały okres trwania badania. 8. Chęć i zdolność do wyrażenia świadomej zgody. Uwaga: Jeżeli oboje oczu spełniają kryteria włączenia, oko z najlepszą ostrością wzroku podczas wizyty przesiewowej

zostanie wyznaczone jako oko badane. Jeżeli oboje oczu mają taką samą ostrość wzroku, do badań przyjmuje się prawe oko.

Kryteria wyłączenia: Jeżeli nie określono inaczej, kryteria wyłączenia dotyczące konkretnego oka odnoszą się wyłącznie do badanego oka. 1. GA spowodowane innymi przyczynami niż AMD, takimi jak choroba Stargarda, dystrofia pręcików i czopków lub toksyczne makulopatie, takie jak makulopatia wywołana hydroksychlorochiną. 2. Sferyczny odpowiednik wady refrakcji wykazujący > 6 dioptrii krótkowzroczności lub długość osiową > 26 mm. 3. Dowody na wysiękowe (mokre) AMD, w tym dowody pęknięć nabłonka barwnikowego siatkówki lub dowody na nowotworzenie naczyń w dowolnym miejscu siatkówki na podstawie angiografii fluoresceinowej, ocenionej przez głównego badacza w każdym oku w ciągu 12 miesięcy. 4. Choroba siatkówki, która może powodować zaburzenia widzenia lub być pod wpływem wewnątrzgałkowych sterydów. 5. Jakikolwiek schorzenie okulistyczne powodujące zmniejszenie przejrzystości ośrodka wzroku, które zdaniem badacza utrudnia przeprowadzenie badania okulistycznego (np. zaawansowana zaćma lub nieprawidłowości rogówki). 6. Każda choroba okulistyczna, która uniemożliwia odpowiednie obrazowanie siatkówki, jest oceniana przez głównego badacza. 7. Zabiegi wewnątrzgałkowe (w tym zabieg wymiany soczewki) przeprowadzone w ciągu 3 miesięcy przed podaniem leku. 8. Afakia, czyli brak tylnej torebki soczewki. Wyklucza się również wcześniejsze naruszenie tylnej torebki soczewki, chyba że nastąpiło w wyniku tylnej kapsulotomii laserem YAG (granat glinowo-ytrowy) w powiązaniu z wcześniejszym wszczepieniem soczewki wewnątrzgałkowej komory tylnej i miało miejsce co najmniej 60 dni przed Dniem 0. 9. Wszelkie schorzenia okulistyczne mogące wymagać leczenia operacyjnego w okresie badania. 10. Jaskra lub rodzinna historia jaskry. 11. Jakikolwiek przeciwwskazania do wstrzyknięcia doszklistkowego, w tym obecne zakażenie oka lub jego okolic. 12. Zapalenie błony naczyniowej oka lub zapalenie wnętrza gałki ocznej w wywiadzie. 13. Historia unaczynienia podsiatkówkowego (CNV) w obu oczach. 14. Historia wstrzyknięć doszklistkowych w ciągu ostatnich 12 miesięcy. 15. Udział w innym interwencyjnym badaniu klinicznym lub stosowanie jakiegokolwiek eksperymentalnego leczenia AMD lub jakiegokolwiek innego nowego leku będącego przedmiotem badań w ciągu 6 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku aktywnego (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed rozpoczęciem leczenia objętego badaniem. Uwaga: badania kliniczne obejmujące wyłącznie obserwację, witaminy dostępne bez recepty, suplementy lub diety nie mają charakteru wykluczającego. 16. Choroby układowe, w których stosuje się

fludrokortyzon, takie jak nadciśnienie tętnicze i zakażenia grzybicze. 17. Stany medyczne lub psychiczne, które zdaniem badacza sprawiają, że stała obserwacja w okresie badania jest mało prawdopodobna lub ogólnie rzecz biorąc stanowią duże ryzyko medyczne ze względu na inne choroby ogólnoustrojowe lub aktywne, niekontrolowane zakażenia. 18. Wszelkie
5 wyniki badań laboratoryjnych (hematologia, biochemia surowicy lub analiza moczu), które zdaniem badacza mają znaczenie kliniczne i nie kwalifikują do udziału w badaniu. 19. Nadwrażliwość na fluoresceinę.

Punkty końcowe: Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były bezpieczeństwo i tolerancja dożylnej dawki octanu fludrokortyzonu u pacjentów z
10 zanikiem geograficznym (GA) wtórnym do zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD), w oparciu o ocenę parametrów życiowych, kliniczne badania laboratoryjne dotyczące bezpieczeństwa i zdarzenia niepożądane.

Pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa: Liczba i ciężkość miejscowych i ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem
15 (TEAE).

Drugorzędowe punkty końcowe: Zmiana wielkości zmian zaniku geograficznego (GA) od wartości początkowej do 6. miesiąca mierzona sposobem FAF; Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA); Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku przy niskiej luminancji (LL-BCVA); Związek pomiędzy
20 zmianami wielkości zmian GA a zmianami w BCVA; Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Parametry farmakokinetyczne (PK): Ekspozycja po jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym octanu fludrokortyzonu; Maksymalne obserwowane stężenie w surowicy; Czas do osiągnięcia maksymalnego zmierzonego stężenia; Okres półtrwania w fazie
25 eliminacji.

Planowana analiza okresowa: W ramach tego badania nie zaplanowano formalnej analizy okresowej. Jednakże, na potrzeby niniejszego badania zaplanowano powołanie rady monitorującej bezpieczeństwo danych (DSMB) w celu przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa.

30 Populacje analityczne – zaplanowano następujące populacje analityczne: Populacja objęta badaniem bezpieczeństwa: wszyscy uczestnicy zakwalifikowani do badania IVT octan fludrokortyzonu zostaną włączeni do populacji objętej badaniem bezpieczeństwa; Populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT): wszyscy uczestnicy zapisani na leczenie,

którym podano poprzez wstrzyknięcie doszklistkowe octan fludrokortyzonu i u których wykonano co najmniej jeden pomiar skuteczności po podaniu dawki, zostaną włączeni do populacji ITT.

Analizy statystyczne – analiza bezpieczeństwa: Metody statystyczne stosowane do analiz bezpieczeństwa będą miały przede wszystkim charakter opisowy. Zestawienia i podsumowania wszystkich danych dotyczących bezpieczeństwa zostaną przedstawione przy użyciu populacji bezpieczeństwa. W przypadku podsumowań ciągłych danych dotyczących bezpieczeństwa obliczane są statystyki opisowe (średnia, odchylenie standardowe, mediana, minimum i maksimum), a w przypadku podsumowań dyskretnych/kategorycznych danych dotyczących bezpieczeństwa obliczane są liczby i procenty częstości (jeśli ma to zastosowanie). Podsumowane zostaną dane dotyczące bezpieczeństwa, obejmujące parametry życiowe, wyniki badań laboratoryjnych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i zdarzenia niepożądane. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych zostanie uwzględniona w tabelach podsumowujących parametry życiowe i parametry laboratoryjne. Wszystkie dane laboratoryjne zostaną uwzględnione w zestawieniach danych, a wszystkie wartości testów wykraczające poza normę zostaną oznaczone. Badania fizykalne zostaną wymienione dla każdego uczestnika. Zdarzenia niepożądane (AE) będą kodowane przy użyciu słownika medycznego MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), a dane zostaną podsumowane według klasy układów i narządów oraz preferowanego terminu.

Analiza skuteczności: przeprowadzona zostanie analiza eksploracyjna najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), której wyniki zostaną ocenione na podstawie skali wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej (ETDRS). Wielkość zmian zanikowych geograficznych będzie mierzona w mm² za pomocą obrazowania autofluorescencji dna oka. Statystyki opisowe (średnia, odchylenie standardowe, mediana, minimum i maksimum) zostaną podsumowane dla liter ETDRS i powierzchni GA w mm² wartości obserwowanych i zmian od wartości wyjściowych podczas każdej wizyty po wstrzyknięciu. Analiza eksploracyjna zmian liter w ETDRS i rozmiaru zmian GA na przestrzeni czasu zostanie przeprowadzona przy użyciu modelu mieszanego. Oszacowana zostanie średnia najmniejszych kwadratów zmiany rozmiaru zmian ETDRS i GA od wartości początkowej i jej 95% przedział ufności podczas każdej wizyty. Podobne analizy zostaną przeprowadzone dla ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Kryteria oceny skuteczności, takie jak wyniki badania biomikroskopowego lampą szczelinową, wyniki badania oftalmoskopowego z rozszerzonymi źrenicami, kolorowe zdjęcia dna oka i wyniki OCT, zostaną podsumowane opisowo według częstości występowania i procentu (proporcji), w stosownych przypadkach.

5 Harmonogram działań: podsumowano w Tabeli 4.

Preparat: Preparat wytwarzany jest w procesie aseptycznym. Lek jest pakowany w szklane fiołki z powlekanyymi gumowymi korkami i plastikowymi zdejmowanymi kłączkami i należy go stosować wyłącznie w celu jednorazowego podania. Część A: 10 mg fludrokortyzonu zostanie umieszczone w fiołce, która zostanie wysłana do
10 sterylizacji promieniami gamma. Część B: Będzie to fiołka zawierająca sterylny rozcieńczalnik. Procesy te będą wykonywane przez przeszkolonego farmaceutę i technika sterylności w pomieszczeniu klasy B pod wyciągiem klasy A. Produkt badawczy będzie wytwarzany przez akredytowaną aptekę sporządzającą leki zgodnie z zasadami GMP.

15 Przechowywanie i obchodzenie się z produktem: Fludrokortyzon przeznaczony jest do podawania doszkliskowego w postaci proszku o mocy 10 mg do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Każda fiołka zawiera 10 mg proszku fludrokortyzonu. Rozcieńczalnik składa się z izotonicznego sterylnego roztworu soli fizjologicznej (0,9% roztwór chlorku sodu).
20 Proszek fludrokortyzonu do sporządzania roztworu do wstrzyknięć doszkliskowych rozpuszcza się w 1,0 ml lub 0,5 ml rozcieńczalnika do wstrzykiwań, w zależności od wymaganego stężenia. Po rekonstytucji, stężenie nadaje się do podawania w dawce 1 mg/0,1 ml lub 2 mg/0,1 ml w objętości wstrzyknięcia doszkliskowego 0,1 ml.

Proszek fludrokortyzonu 10 mg do sporządzania roztworu i rozcieńczalnik
25 przeznaczony jest do jednorazowego użytku i należy go przechowywać w temperaturze 2–8°C, chronić od światła.

Postać farmaceutyczna: Fludrokortyzon przeznaczony jest do podawania doszkliskowego w postaci proszku o mocy 10 mg do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Każda fiołka zawiera 10 mg proszku fludrokortyzonu. Rozcieńczalnik składa się
30 z izotonicznego sterylnego roztworu soli fizjologicznej (0,9% roztwór chlorku sodu). Proszek fludrokortyzonu do sporządzania roztworu do wstrzyknięć doszkliskowych rozpuszcza się w 1,0 ml lub 0,5 ml rozcieńczalnika do wstrzykiwań, w zależności od

wymaganego stężenia. Po rekonstytucji stężenie nadaje się do podawania w dawce 1 mg/0,1 ml lub 2 mg/0,1 ml w objętości wstrzyknięcia doszklistkowego 0,1 ml.

Proszek fludrokortyzonu 10 mg do sporządzania roztworu i rozcieńczalnik przeznaczony jest do jednorazowego użytku i należy go przechowywać w temperaturze 2–8°C, chronić od światła.

Wskazania terapeutyczne: Fludrokortyzon doszklistkowy jest opracowywany w celu leczenia zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD).

Dawkowanie i sposób podawania: Fludrokortyzon może być dostępny w jednorazowych szklanych fiolkach z korkiem, zawierających sterylną dawkę 50 mg fludrokortyzonu.

Wskazana dawka fludrokortyzonu IVT zostanie podana w postaci jednego wstrzyknięcia doszklistkowego w dawce do 0,1 ml fludrokortyzonu w stężeniu 1 mg/0,1 ml i 2 mg/0,1 ml.

Toksykologia wewnątrzszklistkowa: W badaniu na białych królikach nowozelandzkich testowano doszklistkowe dawki octanu fludrokortyzonu wynoszące 0 (kontrola nośnika), 400 µg, 1 mg, 2 mg, 4 mg na oko.

Wszystkie zwierzęta przed i po wstrzyknięciu badano za pomocą pośredniego oftalmoskopu i biomikroskopii z użyciem lampy szczelinowej. U wszystkich zwierząt wykonano elektroretinografię (ERG) przed wstrzyknięciem doszklistkowym oraz dwa tygodnie po wstrzyknięciu. Zwierzęta ponownie zbadano sposobem oftalmoskopii pośredniej i biomikroskopii przy użyciu lampy szczelinowej, a następnie uśmiercono. Oczy poddano enukleacji i zbadano pod mikroskopem świetlnym.

W jednym oku w grupie otrzymującej 4 mg/0,1 ml fludrokortyzonu zaobserwowano istotne zmniejszenie ERG; w jednym oku tej grupy stwierdzono krwotok do ciała szklistego. W pozostałych grupach nie zaobserwowano istotnego spadku ERG. Nie zaobserwowano oznak toksycznego działania na siatkówkę w badaniu lampą szczelinową, pośredniej oftalmoskopii ani w mikroskopii świetlnej u żadnego z oczu, którym wstrzyknięto fludrokortyzon w dawce 4 mg/0,1 ml lub mniejszej. Doszklistkowe wstrzyknięcia fludrokortyzonu w dawce 2 mg/0,1 ml okazały się bezpieczne dla oczu białych królików.

Badania na zwierzętach

Przeprowadzono badanie na zwierzętach w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności octanu fludrokortyzonu po wstrzyknięciu doszklistkowym do jamy ciała szklistego [patrz Kivilcim, M. i in., Evaluation of the Retinal Toxicity of Fludrocortisone

Acetate After Intravitreal Injection. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2006. 47(13): s. 4281-4281]. Przeprowadzono operacje oczu 25 białych królików nowozelandzkich. Octan fludrokortyzonu miareczkowano przy użyciu sterylnego roztworu BSS do następujących stężeń: 4 mg/0,1 ml, 2 mg/0,1 ml, 1 mg/0,1 ml i 400 µg/0,1 ml, które
5 wstrzykiwano doszkliskowo do jednego z dwudziestu pięciu oczu króliczych. Do oczu kontrolnych podano 0,1 ml sterylnego BSS. Wszystkie zwierzęta przed i po wstrzyknięciu badano za pomocą pośredniego oftalmoskopu i biomikroskopii z użyciem lampy szczelinowej. U wszystkich zwierząt wykonano elektroretinografię (ERG) przed
10 wstrzyknięciem doszkliskowym oraz dwa tygodnie po wstrzyknięciu. Zwierzęta ponownie zbadano sposobem oftalmoskopii pośredniej i biomikroskopii przy użyciu lampy szczelinowej, a następnie uśmiercono. Wykonano im enukleację oczu i zbadano je pod mikroskopem świetlnym.

Wyniki badań *in vivo* były pozytywne w przypadku doszkliskowego podania octanu fludrokortyzonu. W wielokrotnych pomiarach, trwających do 40 dni,
15 biomikroskopia lampą szczelinową oraz pośrednia oftalmoskopia nie wykazały żadnych oznak istotnego stanu zapalnego w przednim lub tylnym odcinku oka ani w grupie kontrolnej, ani w grupie leczonej. Ciśnienie wewnątrzgałkowe było prawidłowe we wszystkich grupach.

Badanie histologiczne przekrojów siatkówki pod mikroskopem świetlnym
20 wykazało, że integralność warstw siatkówki wydaje się być zachowana, bez żadnych dowodów toksyczności lub wakuolizacji, z wyjątkiem jednego oka w grupie otrzymującej dawkę 4 mg. Wszystkie skupiska octanu fludrokortyzonu zanikły po 22 +/- 8 dniach w grupie 2 mg i po 33 +/- 7 dniach w grupie 4 mg.

W badaniu ERG, w jednym oku, do którego wstrzyknięto dawkę 4 mg/0,1 ml,
25 zaobserwowano spadek wyniku ERG. W przypadku pozostałych oczu ERG było prawidłowe. Wyniki te stanowią obiecujące rezultaty stosowania doszkliskowego octanu fludrokortyzonu, który nadaje się klinicznie zarówno do krótkoterminowego, jak i długoterminowego stosowania.

Dane z modelu postaci suchej AMD u myszy wywołanego uszkodzeniem
30 światłem wykazały, że FA podany w nośniku Kenalog skutkował znacznie mniejszą śmiercią komórek i znacznie mniejszą liczbą makrofagów przenoszących marker IBA1 7 dni później. Badanie histologiczne wykazuje, że zwierzęta leczone FA mają znacznie grubsza zewnętrzną warstwę jądrową. Leczone zwierzęta wykazują znacznie silniejsze

wyniki elektretinogramu fali A (funkcja fotoreceptorów) i fali B (funkcja wewnętrznej siatkówki).

Uzasadnienie:

Uzasadnienie tego badania:

5 Octan fludrokortyzonu jest dostępny w postaci tabletek (0,1 mg) w PBS i jest dopuszczony do stosowania u ludzi w Australii. W badaniu obejmującym 121 pacjentów odnotowano doskonałe wyniki leczenia fludrokortyzonem zmian w przednim odcinku oka (patrz Gonzalez, C., Topical fludrocortisone (9-alpha fluorohydrocortisone) in ophthalmology. Am J Ophthalmol, 1960. 49: s. 619-22). W dokumencie tym powołano się
10 na cztery wcześniejsze prace z podobnymi doświadczeniami.

Istnieją starsze dane przedkliniczne sugerujące skuteczność FA. Do takich należy Fitzgerald i in., którzy odkryli, że FA jest skuteczniejszy od TA w badaniu komórek śródbłoka naczyńki małe (CEC) stymulowanych forbolem-12-mirystynianem-octanem (PMA) pod kątem przywracania uśpionej morfologii i zmniejszania
15 przepuszczalności błony (Fitzgerald, M. i in., Mineralocorticoids restore quiescent morphology and reduce VEGF receptor expression in inflamed choroidal endothelial cells in vitro. Ophthalmic Res, 2009. 41(1): p. 44-52). Profesor Jan Provis i in. dysponują dużą liczbą nowych danych przedklinicznych, które wskazują, że FA jest skuteczniejszy od TA w modelu postaci suchej AMD u szczurów. FA wykazał lepszą skuteczność w
20 zapobieganiu śmierci komórek, rekrutacji makrofagów i zachowaniu amplitudy fal a i b ERG.

Wspomniany powyżej Kivilcim badał doszkliskowy FA u 25 zdrowych królików przy stężeniu 4 mg/0,1 ml, 2 mg/0,1 ml, 1 mg/0,1 ml i 400 µg/0,1 ml. W przypadku dwóch oczu po podaniu dawki 4 mg/0,1 ml wystąpiło krwawienie doszkliskowe i obniżona wartość
25 ERG. Nie odnotowano innych problemów związanych ze spadkiem ERG. Mniejsza objętość oka królika sugeruje, że dawka 4 mg/0,1 ml byłaby bezpieczna dla ludzi. TA jest zwykle podawany w dawce 4 mg/0,1 ml, więc rozsądne byłoby porównanie tych samych dawek każdego sterydu.

W bieżącym badaniu klinicznym pacjentom z GA podawany będzie octan
30 fludrokortyzonu, kortykosteroid hamujący aktywację dopełniacza. Celem badania jest ocena bezpieczeństwa i tolerancji jednorazowej dawki wstrzykniętego doszkliskowo octanu fludrokortyzonu. Wyniki tego badania będą stanowić podstawę do podejmowania decyzji o dalszym opracowaniu doszkliskowego podania octanu fludrokortyzonu w leczeniu GA.

Wybór dawki:

W tym badaniu, zostanie przetestowana pojedyncza dawka 1 mg/0,1 ml lub 2 mg/0,1 ml podawana jednorazowo.

Doszklistkowe podanie octanu fludrokortyzonu było dobrze tolerowane w badaniach toksykologicznych na zwierzętach. Objętość ludzkiego ciała szklatego wynosi około 4 ml, co stanowi wartość około 2,7 razy większą od średniej objętości ciała szklatego u królików, która wynosi 1,5 ml. Na podstawie różnicy w objętości ciała szklatego u człowieka i królika ustalono, że dawka równoważna dla człowieka wynosi 67 mg na oko co 4 tygodnie. Oczekuje się, że dawka octanu fludrokortyzonu (wstrzyknięcie 1 lub 2 mg/0,1 ml), która zostanie oceniona w tym badaniu klinicznym, będzie skutkować stężeniami leku około 1,3-krotnie niższymi niż obserwowane u królików.

Ryzyko/korzyści:

Praktyki monitorowania bezpieczeństwa stosowane w tym protokole (np. pełne badanie okulistyczne, monitorowanie ciśnienia śródgałkowego, OCT, parametry życiowe, hematologia, badania biochemiczne surowicy i wywiad dotyczący działań niepożądanych) są wystarczające, aby zapewnić bezpieczeństwo badanych.

Istnieją pewne ryzyka związane z zabiegami okulistycznymi, którym muszą poddać się uczestnicy tego badania. Są to jednak standardowe procedury powszechnie wykonywane w okulistyce.

W dniach następujących po każdym wstrzyknięciu doszklistkowym u pacjentów występuje ryzyko wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej. Jeśli oko stanie się zaczerwienione, wrażliwe na światło, bolesne lub wystąpią w nim zmiany w widzeniu, pacjent zostanie poinstruowany o konieczności natychmiastowej wizyty u okulisty. Inne zagrożenia związane z wstrzyknięciem doszklistkowym obejmują zaćmę pourazową, odwarstwienie siatkówki i krwotok.

Zaobserwowano również, że przejściowe zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego stanowi ryzyko po wstrzyknięciach doszklistkowych. W badaniu tym ciśnienie wewnątrzgałkowe będzie ściśle monitorowane.

Zaplanowana ilość krwi pobrana od każdego uczestnika w ciągu 6 miesięcy trwania badania wynosi około 150 ml, co nie stwarza nadmiernego ryzyka w tej grupie pacjentów.

W oparciu o dostępne obecnie dane, doszklistkowe podanie octanu fludrokortyzonu nie wydaje się stwarzać nieuzasadnionego ryzyka okulistycznego lub ogólnoustrojowego w modelach zwierzęcych. Octan fludrokortyzonu był bezpiecznie stosowany ogólnoustrojowo

jako substytut mineralokortykosteroidów w przypadku ciężkiej hipotonii ortostatycznej w chorobie Addisona i innych zaburzeniach gospodarki wodno-elektrolitowej.

Ponieważ jednak octanu fludrokortyzonu nie podawano doszkliskowo ludziom, istnieją potencjalne nieprzewidziane ryzyka. Aby ograniczyć takie ryzyko, badanie
5 podzielono na dwie części, ograniczając leczenie do jednej osoby i przeprowadzając rozszerzoną ocenę przed zastosowaniem u innych uczestników. W harmonogramie oceny wprowadzono również liczne wizyty kontrolne i szereg procedur testowych dla wszystkich uczestników, aby zapewnić, że zdarzenia niepożądane lub inne problemy związane z bezpieczeństwem zostaną zidentyfikowane i rozwiązane w odpowiednim czasie.

10 Uczestnicy badania mogą odnieść potencjalne korzyści zdrowotne z otrzymywania leku badanego. Proponujemy pacjentom z GA podawanie doszkliskowo octanu fludrokortyzonu. Jeśli okaże się skuteczne, doszkliskowe podanie octanu fludrokortyzonu może zmienić przebieg GA i spowolnić tempo jego progresji.

Cele i punkty końcowe:

15 Cele badania:

Pierwszorzędowym celem badania jest ocena bezpieczeństwa i tolerancji wstrzyknięć doszkliskowych octanu fludrokortyzonu u pacjentów z GA związanym z zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem, aby umożliwić dalszy rozwój badania w kierunku badań potwierdzających fazy II.

20 Punkty końcowe badania:

Pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa:

Aby wykazać bezpieczeństwo i tolerancję wstrzyknięć doszkliskowych octanu fludrokortyzonu na podstawie średniej zmiany wielkości zmiany w GA mierzonej za pomocą autofluorescencji dna oka (FAF). Liczba i ciężkość miejscowych i
25 ogólnoustrojowych działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia.

Drugorzędowe punkty końcowe:

Zmiana wielkości zmiany zaniku geograficznego (GA) wyrażona pierwiastkiem kwadratowym od wartości początkowej do 6. miesiąca mierzona metodą FAF. Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA). Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości
30 wzroku przy niskiej luminancji (LL-BCVA). Związek pomiędzy zmianami wielkości zmian GA a zmianami w BCVA. Zmiana parametrów życiowych. Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego. Parametry farmakokinetyczne (PK). Ekspozycja po wstrzyknięciu doszkliskowym pojedynczej dawki octanu fludrokortyzonu. Maksymalne obserwowane

stężenie w surowicy. Czas do osiągnięcia maksymalnego zmierzonego stężenia. Okres półtrwania w fazie eliminacji.

Badana populacja:

Populacja badawcza obejmuje około 9 (n=9) osób, które zostaną wpisane do badania w około jednym (1) ośrodku. Aby wziąć udział w badaniu, uczestnicy muszą mieć zdiagnozowany GA plamki żółtej związany z AMD w obu oczach. Jeżeli oboje oczu spełniają kryteria i kwalifikują się do badania, oko z najlepszą ostrością wzroku podczas wizyty przesiewowej zostanie wyznaczone jako oko badane. Jeżeli oboje oczu mają taką samą ostrość wzroku, do badań przyjmuje się prawe oko.

Pełne kryteria włączenia i wyłączenia przedstawiono powyżej.

KOBIETY W WIEKU ROZRODCZYM (WOCBP):

Za kobietę WOCBP uznaje się kobietę przed menopauzą, u której fizjologicznie możliwe jest zajście w ciążę.

KOBIETY NIEZDOLNE DO RODZENIA DZIECI:

Za kobiety WONCBP uznaje się kobiety spełniające którekolwiek z poniższych kryteriów: Kobiety w wieku powyżej 45 lat z brakiem miesiączki od > 2 lat lub kobiety w wieku powyżej 60 lat z brakiem miesiączki od > 1 roku, oba przypadki potwierdzone badaniami poziomu FSH i LH; Przeszła histerektomię; Przeszła obustronną owariektomię; i przeszła obustronną salpingektomię.

Zatwierdzone metody antykoncepcji:

Do zatwierdzonych metod antykoncepcji zalicza się: doustne środki antykoncepcyjne, wkładki wewnątrzmaciczne, medycznie dopuszczalne metody barierowe (np. prezerwatywy), wszczepialne lub zastrzykowe środki antykoncepcyjne lub wyjmowane wkładki antykoncepcyjne. Osoby praktykujące abstynencję i stosunek przerywany (metodę wycofania przed wytryskiem) muszą wyrazić zgodę na stosowanie zatwierdzonej metody antykoncepcji w trakcie badania

Leczenie uczestników:

Przydział leczenia:

Każdemu uczestnikowi badania przed badaniem zostanie przydzielony unikalny numer przesiewowy. Uczestnicy, którzy ukończą kwalifikację do badania i spełnią wszystkie kryteria kwalifikacyjne, zostaną zakwalifikowani do badania i otrzymają leczenie doszkliskowym podaniem octanu fludrokortyzonu w dniu 0.

Podawane zabiegi:Poziomy dawek i grupy badania:

W tym badaniu zostanie przetestowana pojedyncza dawka octanu fludrokortyzonu 1 mg i 2 mg/0,1 ml.

- 5 Pacjenci otrzymają 1 wstrzyknięcie doszklistkowe zgodnie ze wskazówkami w Tabeli 5.

Zapasy leków:Tożsamość produktu badawczego

- 10 Octan fludrokortyzonu przeznaczony jest do podawania doszklistkowego w postaci proszku o stężeniu 20 mg do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

- Każda fiolka zawiera 50 mg proszku fludrokortyzonu. Rozcieńczalnik składa się z karboksymetylocelulozy (0,6%), polisorbatu 80 (0,02%) i roztworu chlorku sodu (0,9%) w ilości wystarczającej do 100%. Proszek fludrokortyzonu do sporządzania roztworu do wstrzyknięć doszklistkowych rozpuszcza się w 1,0 ml i 0,5 ml rozcieńczalnika do wstrzykiwań, w zależności od wymaganego stężenia. Po rekonstytucji stężenie nadaje się do podawania w dawce 1 mg/0,1 ml lub 2 mg/0,1 ml w objętości wstrzyknięcia doszklistkowego 0,1 ml.
- 15

- Octan fludrokortyzonu w postaci proszku do sporządzania roztworu 50 mg i rozcieńczalnika przeznaczony jest do jednorazowego użytku i należy go przechowywać w temperaturze od 2 do 8°C, chroniąc od światła.
- 20

Rozliczalność:

- Produkt leczniczy octanu fludrokortyzonu podawany doszklistkowo zostanie dostarczony osobie wyznaczonej w ośrodku badawczym i musi być przechowywany w aptece lub w inny sposób zamknięty i zabezpieczony, w temperaturze od 2°C do 8°C w chłodzonym pomieszczeniu z ograniczonym, kontrolowanym dostępem i monitorowaniem temperatury; nie zamrażać. Lek – octan fludrokortyzonu do podania doszklistkowego – należy chronić przed światłem, przechowując go w dołączonym opakowaniu. Dostęp do produktu leczniczego mają wyłącznie osoby upoważnione przez głównego badacza. Sponsor dostarczy wystarczającą ilość produktu leczniczego octanu fludrokortyzonu, aby umożliwić dokończenie tego badania.
- 25

- 30 Wyznaczony personel badawczy zapewni leczenie uczestnikom badania zgodnie z przydzielonymi numerami uczestników i harmonogramem randomizacji. W trakcie badania odbiór leków dostarczonych do ośrodka klinicznego oraz wydanie leków objętych badaniem każdemu uczestnikowi będzie dokumentowane w dokumentacji rozliczeń leków.

Dokumentację dotyczącą rozliczeń leków należy przechowywać oddzielnie od dokumentacji medycznej pacjenta i innych dokumentów źródłowych.

Wszystkie wykorzystane fiołki powinny zostać zachowane w ośrodku klinicznym do momentu przeprowadzenia kontroli rozliczeń leku, a następnie zwrócone
5 Sponsorowi lub osobie wyznaczonej albo zniszczone zgodnie z instrukcjami Sponsora.

Po zakończeniu badania, wszelkie niewykorzystane produkty badawcze zostaną zatrzymane w ośrodku klinicznym, zwrócone Sponsorowi lub osobie wyznaczonej lub zniszczone zgodnie z instrukcjami Sponsora, a fakt ten zostanie udokumentowany w dokumentacji rozliczeń leku.

10 Podawanie doszklistkowe octanu fludrokortyzonu:

Pacjentom otrzymującym aktywne leczenie podawane będzie wstrzyknięcie doszklistkowe octanu fludrokortyzonu w dawce 1 mg/0,1 ml lub 2 mg/0,1 ml za pomocą igły o cienkich ściankach o rozmiarze 27G, według uznania lekarza prowadzącego.

Personel kliniki zajmujący się skompletowaniem tacy do wstrzykiwań,
15 przygotowywaniem znieczulenia oraz przygotowywaniem i podawaniem leku badanego będzie przestrzegał odpowiednich technik aseptycznych w celu zminimalizowania ryzyka potencjalnych zdarzeń niepożądanych związanych z wstrzyknięciami doszklistkowymi (np. zapalenia wnętrza gałki ocznej).

Lek badany będzie dostępny w zestawie zawierającym 1 strzykawkę o pojemności
20 1 ml z igłą 27 G i długości 12 mm, 1 fiołkę o pojemności 5 ml zawierającą jałowy fludrokortyzon 10 mg, 1 fiołkę zawierającą 2 ml rozcieńczalnika do rekonstytucji oraz wacik nasączony alkoholem do przetarcia górnej powierzchni fiolek przed przekłuciem korków.

Przygotowanie roztworu: Lekarz wykonujący wstrzyknięcie pobierze 1,0 ml lub
25 0,5 ml rozcieńczalnika i rozpuści proszek. Następnie, lekarz pobierze 0,1 ml płynu gotowego do wstrzyknięcia.

Aby zminimalizować wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego po wstrzyknięciu doszklistkowym octanu fludrokortyzonu, przed każdym wstrzyknięciem octanu fludrokortyzonu należy wykonać dekompresję oka. Wykonuje się to poprzez wywieranie
30 umiarkowanego nacisku na gałkę oczną za pomocą wacików przez 30–60 sekund podczas przygotowania środka znieczulającego.

Oprócz procedur opisanych w niniejszym protokole, przestrzegane będą szczegółowe zasady obowiązujące w placówce w zakresie wstrzyknięć doszklistkowych.

Terapie towarzyszące:

Wszelkie leki przyjmowane jednocześnie przez uczestnika na początku badania lub podawane z dowolnego powodu w trakcie badania (z wyjątkiem rutynowych leków podawanych podczas zabiegów okulistycznych wymaganych przez protokół, takich jak miejscowe zabiegi znieczulające) muszą zostać odnotowane w dokumencie źródłowym i karcie CRF, łącznie z datą i godziną rozpoczęcia i zakończenia, dawką, drogą podania i wskazaniem. Ponadto, wszystkie zabiegi okulistyczne i nieokulistyczne, takie jak zabiegi chirurgiczne (z wyłączeniem procedur leczenia objętego badaniem), muszą zostać odnotowane w dokumencie źródłowym, łącznie z datą rozpoczęcia i zakończenia. Znieczulenia chirurgiczne, terapie paramedyczne lub alternatywne (np. akupunktura, masaż) powinny być również odnotowane w dokumentach źródłowych i karcie pacjenta. Lekarz prowadzący może zdecydować o podaniu metoklopramidu lub innych środków zapobiegających nudnościom wywołanym wstrzyknięciem fluoresceiny.

Leczenie zapalenia wnętrza gałki ocznej:

Decyzja o leczeniu uczestnika z powodu zapalenia wnętrza gałki ocznej lub podejrzenia zapalenia wnętrza gałki ocznej będzie podejmowana na podstawie oceny klinicznej głównego badacza. Wybór metody leczenia (witrektomia przez płaską część ciała szklanego czy nakłucie ciała szklanego) oraz środków przeciwdrobnoustrojowych również leży w gestii głównego badacza i powinien być zgodny z obowiązującymi standardami postępowania. Decyzja o zastosowaniu sterydów wstrzykiwanych doszkliskowo (np. deksametazonu) w leczeniu zapalenia wnętrza gałki ocznej również leży w gestii głównego badacza.

Procedury badawcze:Schemat badania:

Jest to badanie fazy Ib mające na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji pojedynczej dawki wstrzyknięcia doszkliskowego octanu fludrokortyzonu u pacjentów z GA związanym ze zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem.

W badaniu wezmą udział pacjenci, u których rozpoznano GA związane z zwyrodnieniem plamki żółtej w badanym oku i którzy spełniają wszystkie kryteria włączenia/wykluczenia.

W badaniu planuje się początkowo uwzględnić kohortę 3 pacjentów, którym podawano dawkę 1 mg/0,1 ml. W celu oceny eskalacji dawki w oparciu o algorytm 3+3 można uwzględnić łącznie 9 uczestników.

Pacjenci powinni przejść badania przesiewowe do 14 dni przed podaniem octanu fludrokortyzonu. Po przystąpieniu do badania pacjentom zostanie przypisany numer przesiewowy. Pacjenci, którzy spełniają wszystkie kryteria włączenia i wyłączenia i których kwalifikacja zostanie potwierdzona przez CRC, wrócą do kliniki w celu podania pojedynczej dawki wstrzyknięcia doszkliskowego octanu fludrokortyzonu (dzień 0) zgodnie ze szczegółowymi instrukcjami podanymi poniżej.

Wszyscy uczestnicy badania powrócą do ośrodka klinicznego w dniu 1 i dniu 7 w celu oceny ostrego bezpieczeństwa po wstrzyknięciu. Następnie wszyscy badani powrócą na kolejne 6 wizyt kontrolnych po upływie 6 miesięcy od wstrzyknięcia. Zobacz zarys badania poniżej.

Bezpieczeństwo będzie oceniane w trakcie całego badania; pobierane będą seryjne próbki krwi i moczu. Zostaną również pobrane próbki krwi w celu oceny farmakokinetyki octanu fludrokortyzonu.

Przewidywany czas uczestnictwa w badaniu dla każdego uczestnika wynosi około 6 miesięcy (od dnia 0 do zakończenia 6. Miesiąca (dnia 150) procedury kontrolnej).

Planuje się, że badanie potrwa około 12 miesięcy (od momentu przesiewowego badania pierwszej osoby do zakończenia wizyty wyjściowej ostatniej osoby).

Zapisy uczestników:

Obowiązkiem badacza jest upewnienie się, że uczestnicy badania kwalifikują się do udziału w badaniu przed jego włączeniem oraz w trakcie trwania badania. Przed rozpoczęciem procesu przesiewowego wymagane jest udokumentowanie osobiście podpisanej i opatrzonej datą świadomej zgody każdej osoby badanej, przy użyciu specyficznej dla badania klasyfikacji ICF. Po uzyskaniu pisemnej świadomej zgody i potwierdzeniu kwalifikowalności do udziału w badaniu, personel ośrodka badawczego uzyska numer identyfikacyjny osoby badanej. Do otwartego badania FA 1 mg/0,1 ml lub 2 mg/0,1 ml zostaną przydzielone wyłącznie kwalifikujące się osoby.

Rekrutacja zostanie przeprowadzona w dwóch etapach, aby zminimalizować ryzyko narażenia uczestników na ryzyko. W częściach 1 i 2 uczestnicy będą poddawani badaniom przesiewowym pojedynczo, ponieważ w pierwszej części badania początkowo zostanie włączony tylko jeden pacjent. Pierwsza zapisana osoba weźmie udział w okresie przesiewowym trwającym do 14 dni, a następnie w okresie obserwacji trwającym 28 dni, mającym na celu wykrycie reakcji ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Po zakończeniu przez pierwszego pacjenta okresu obserwacji trwającego 28 dni po wstrzyknięciu FA 1 mg/0,1 ml, dane dotyczące bezpieczeństwa pacjenta zostaną przeanalizowane przez niezależną komisję ds. bezpieczeństwa w celu podjęcia decyzji o rozpoczęciu rekrutacji kolejnych 2 pacjentów do pierwszej kohorty dawki FA 1 mg/0,1 ml.

- 5 Nabór zostanie przerwany, jeżeli u >2 pacjentów wystąpią działania niepożądane o charakterze toksyczności ograniczającej związane z lekiem badanym. Jeżeli nie wystąpią więcej niż dwa zdarzenia niepożądane uznane za związane z badanym lekiem i ograniczające toksyczność, zostanie włączona druga kohorta. Toksyczność ograniczająca dawkę jest definiowana jako stan zapalny wewnątrzgałkowy, podwyższone ciśnienie
- 10 wewnątrzgałkowe, pogorszenie ostrości wzroku (utrata ≥ 15 liter) lub krwotok w ciągu 28 dni po wstrzyknięciu.

- Część 2 zostanie przeprowadzona, jeśli 3 osoby dobrze zniosą dawkę. Część 2 początkowo obejmowała jednego pacjenta leczonego dawką 2 mg/0,1 ml FA w celu oceny bezpieczeństwa i tolerancji. Osoba ta będzie monitorowana przez okres do 28 dni i
- 15 oceniona przez niezależną komisję ds. bezpieczeństwa przed rekrutacją kolejnych 5 osób leczonych dawką 2 mg/0,1 ml FA, co łącznie da 6 osób w drugiej kohorcie.

- Z każdego spotkania będzie sporządzany protokół, który będzie dołączony do dokumentacji badania sponsora. Formalne raporty nie będą sporządzane przed ani po tych spotkaniach. Jako ogólną zasadę przyjmuje się, że pacjent toleruje dawkę, jeżeli nie
- 20 występują u niego żadne klinicznie istotne działania niepożądane związane z lekiem ani nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. Z drugiej strony nie uznaje się, że pacjent tolerował dawkę, jeżeli w trakcie podawania badanego leku lub w okresie obserwacji po jego podaniu wystąpiły u niego klinicznie istotne działania niepożądane związane z lekiem lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.

- 25 Bezpieczeństwo zaćmy zostanie sprawdzone wśród wszystkich uczestników podczas przeglądu po 150 dniach.

Przyjmuje się, że bezpieczeństwo jest kwestią oceny medycznej, której nie da się szczegółowo zdefiniować w perspektywie długoterminowej. Osoby badane będą pod ścisłą obserwacją kliniczną i objęte badaniami laboratoryjnymi w celu sprawdzenia bezpieczeństwa.

- 30 Harmonogram wizyt w ramach badania

Poniżej znajduje się skrócony opis wizyt w ramach badania oraz procedur i badań, które zostaną przeprowadzone. Szczegółowy harmonogram procedur/ocen dla miesięcznych harmonogramów wizyt można znaleźć w tabeli Harmonogram działań

(SoA). Jeżeli badacz główny uzna to za konieczne, może przeprowadzić dodatkowe oceny bezpieczeństwa, które nie zostały tutaj wymienione.

Badania przesiewowe – w ciągu 14 dni przed leczeniem

Wizyta 1 – Wszyscy uczestnicy: Wszystkie zabiegi okulistyczne (w tym obrazowanie) należy wykonywać na obu oczach:

1. Przed wykonaniem jakichkolwiek procedur specyficznych dla badania należy wyjaśnić cel i charakter badania oraz poprosić pacjenta o przeczytanie, podpisanie i datowanie formularza świadomej zgody (ICF) zatwierdzonego przez Instytucjonalną Komisję Etyczną/Niezależną Komisję Etyczną (IRB/IEC). Osoba uzyskująca zgodę od pacjenta, a także świadek (jeśli dotyczy), muszą podpisać i opatrzyć datą formularz ICF.
2. Uzyskać numer przesiewowy dla danej osoby. 3. Uzyskać informacje na temat danych demograficznych, historii medycznej/okulistycznej i leków przyjmowanych jednocześnie w ciągu 90 dni przed przystąpieniem do badania. Uwzględnić witaminy oraz wszystkie leki dostępne bez recepty i na receptę. 4. Przeprowadzić badanie pacjenta pod kątem kryteriów włączenia/wykluczenia. 5. Pobrać krew (w tym krew do badania stężenia HCG/FSH/LH, jeśli dotyczy) i mocz do analizy laboratoryjnej i przekazać próbki do laboratorium centralnego. 6. Zebrać parametry życiowe. 7. Wykonać BCVA. 8. Wykonać LL-BCVA. 9. Przeprowadzić kompletne badanie okulistyczne, obejmujące badanie lampą szczelinową rogówki, tęczówki, komory przedniej, soczewki (LOCS III, jeśli zauważono jakiegokolwiek zmętnienie soczewki) i odczynu wodnistego (komórki i odblaski), rozszerzone badanie dna oka, ciała szklanego i siatkówki oraz pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego. 10. Wykonać obrazowanie SD-OCT w celu ustalenia kwalifikowalności przez głównego badacza. 11. Wykonać obrazowanie FAF w celu ustalenia kwalifikowalności przez głównego badacza. 12. Wykonać obrazowanie NIFR.
13. Wykonać DCFP w celu ustalenia kwalifikowalności przez głównego badacza. 14. Wykonać FA w celu ustalenia kwalifikowalności przez głównego badacza.

Wizyta 2 (początkowa) – wszyscy uczestnicy: Jeżeli nie określono inaczej, wszystkie zabiegi okulistyczne (w tym obrazowanie) należy wykonywać wyłącznie na oku badanym. 1. Sprawdzić, czy spełnione są wszystkie kryteria włączenia/wykluczenia, łącznie z ustaleniem kwalifikowalności przez głównego badacza. 2. Uzyskać informacje o wszelkich zmianach w stanie zdrowia i/lub o stosowaniu jednocześnie przyjmowanych leków. 3. Zmierzyć podstawowe parametry życiowe przed i po podaniu dawki. Pomiary czynności życiowych będą wykonywane na 1 godzinę przed podaniem dawki, w celu określenia czasu

poprzedzającego podanie dawki. Odczyty parametrów życiowych po podaniu dawki zostaną wykonane w ciągu 30 minut od podania dawki. 4. Wykonać BCVA. 5. Wykonać LL-BCVA. 6. Przeprowadzić kompletne badanie okulistyczne, obejmujące badanie lampą szczelinową rogówki, tęczówki, komory przedniej, soczewki (LOCS III, jeśli zauważono jakiegokolwiek zmętnienie soczewki) i odczynu wodnistego (komórki i odblaski), rozszerzone badanie dna oka, ciała szklanego i siatkówki oraz pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego. 7. Wykonać wstrzyknięcie IVT octanu fludrokortyzonu. 8. Monitorować oko badane w ciągu 15 minut po wstrzyknięciu. 9. Monitorować zdarzenia niepożądane.

Wizyta 3 (Dzień 1): Wszyscy uczestnicy. Badanie po początkowym leczeniu:

10 Jeżeli nie określono inaczej, wszystkie zabiegi okulistyczne (w tym obrazowanie) należy wykonywać wyłącznie na oku badanym. 1. Uzyskać informacje o wszelkich zmianach w stanie zdrowia i/lub o stosowaniu jednocześnie przyjmowanych leków. 2. Zebrać parametry życiowe. 3. Wykonać BCVA. 4. Wykonać LL-BCVA. 5. Przeprowadzić kompletne badanie okulistyczne, obejmujące badanie lampą szczelinową 15 rogówki, tęczówki, komory przedniej, soczewki (LOCS III, jeśli zauważono jakiegokolwiek zmętnienie soczewki) i odczynu wodnistego (komórki i odblaski), rozszerzone badanie dna oka, ciała szklanego i siatkówki oraz pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Monitorować zdarzenia niepożądane:

20 Wizyty kontrolne – dzień 7, 14, 28, 60, 90: Jeżeli nie określono inaczej, wszystkie zabiegi okulistyczne (w tym obrazowanie) należy wykonywać wyłącznie na oku badanym. Podczas wszystkich wizyt kontrolnych wykonywane będą następujące zabiegi: 1. Uzyskać informacje o wszelkich zmianach w stanie zdrowia i/lub o stosowaniu jednocześnie przyjmowanych leków. 2. Zebrać podstawowe parametry 25 życiowe 3. Pobrać krew do analizy farmakokinetycznej (tylko w dniach 7, 28 i 90). 4. Przeprowadzić kompletne badanie okulistyczne, obejmujące badanie lampą szczelinową rogówki, tęczówki, komory przedniej, soczewki (LOCS III, jeśli zauważono jakiegokolwiek zmętnienie soczewki) i odczynu wodnistego (komórki i odblaski), rozszerzone badanie dna oka, ciała szklanego i siatkówki oraz pomiar ciśnienia 30 wewnątrzgałkowego. 5. Monitorowanie zdarzeń niepożądanych – Wizyta końcowa (lub przedwczesne zakończenie) – dzień 150: Wszystkie zabiegi okulistyczne należy wykonywać na OBU OCZACH. 1. Uzyskać informacje o wszelkich zmianach w stanie zdrowia i/lub o stosowaniu jednocześnie przyjmowanych leków. 2. Pobrać krew i mocz

do analizy laboratoryjnej i przekazać próbki do laboratorium centralnego. 3. Pobrać krew do analizy farmakokinetycznej. 4. Zebrać parametry życiowe. 5. Wykonać test ciążowy z moczu. -Tylko WOCBP.

6. Wykonać BCVA. 7. Przeprowadzić kompletne badanie okulistyczne, obejmujące badanie lampą szczelinową rogówki, tęczówki, komory przedniej, soczewki (LOCS III, jeśli zauważono jakiekolwiek zmętnienie soczewki) i odczynu wodnistego (komórki i odbłaski), rozszerzone badanie dna oka, ciała szklanego i siatkówki oraz pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego. 7. Wykonać obrazowanie SD-OCT. 8. Wykonać obrazowanie FAF. 9. Wykonać obrazowanie NIFR. 10. Wykonać DCFP. 11. Wykonać obrazowanie FA. 12. Monitorować zdarzenia niepożądane

Wizyta nieplanowana:

- Jeżeli pacjent powróci do ośrodka klinicznego przed kolejną zaplanowaną wizytą w celu oceny zdarzenia niepożądanego lub na prośbę głównego badacza, wszystkie oceny przeprowadzone podczas niezaplanowanej wizyty powinny zostać udokumentowane w dokumentacji źródłowej pacjenta oraz w eCRF.

Utracony kontakt za etapie obserwacji:

Uczestnika uznaje się za utraconego z dalszej obserwacji, jeśli nie pojawi się na ≥ 1 zaplanowanej wizycie i nie będzie można się z nim skontaktować poprzez personel ośrodka badawczego.

- Jeżeli uczestnik nie pojawi się w klinice na wymaganą wizytę badawczą, należy podjąć następujące działania:

- Ośrodek podejmie próbę skontaktowania się z uczestnikiem i wyznaczenia nowego terminu wizyty, na którą nie stawił się w ciągu tygodnia, a także poinformuje uczestnika o konieczności przestrzegania wyznaczonego harmonogramu wizyt i ustali, czy uczestnik chce i/lub powinien kontynuować udział w badaniu.
- Zanim uczestnik zostanie uznany za utraconego z obserwacji, badacz lub osoba wyznaczona dołoży wszelkich starań, aby nawiązać z nim kontakt (jeśli to możliwe, 3 rozmowy telefoniczne i, w razie konieczności, list polecony wysłany na ostatni znany adres pocztowy uczestnika lub lokalne równoważne metody). Próby nawiązania kontaktu powinny zostać udokumentowane w dokumentacji medycznej uczestnika lub w teczkę badania.

- Jeżeli uczestnik nadal nie będzie dostępny, uznaje się, że wycofał się z badania, a głównym powodem jego wycofania była utrata możliwości kontaktu z lekarzem.]

Oceny i procedury w ramach badania

5 W ramach badania określonego w Harmonogramie działań przeprowadzone zostaną następujące oceny.

Procedury uzyskania świadomej zgody

Główny(i) badacz(e) w każdym ośrodku zapewni(a), że osoba biorąca udział w badaniu otrzyma(ją) pełne i odpowiednie informacje ustne i pisemne na temat charakteru, celu
10 oraz możliwych zagrożeń i korzyści wynikających z badania. Uczestnicy muszą zostać również powiadomieni o możliwości przerwania badania w dowolnym momencie. Uczestnikowi należy dać możliwość zadawania pytań i czas na rozważenie przedstawionych informacji.

Przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur badawczych należy uzyskać od
15 uczestnika podpisaną i opatrzoną datą świadomą zgodę.

Główny(i) badacz(e) musi(a) zachować oryginał podpisanego Formularza świadomej zgody. Uczestnik musi otrzymać kopię podpisanego Formularza świadomej zgody.

Parametry życiowe

Podczas wizyty w celu podania zastrzyku, parametry życiowe zostaną zmierzone
20 na 1 godzinę przed podaniem dawki i w ciągu 30 minut po podaniu dawki.

Przed wkłuciem dożylnym zostaną wykonane pomiary czynności życiowych. Do parametrów życiowych zalicza się ciśnienie krwi (BP) oraz tętno. Po tym jak pacjent siedział przez 3 minuty z podpartymi plecami i obiema stopami położonymi na podłodze, wykonuje się u niego pomiar skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi za pomocą
25 automatycznego, zatwierdzonego urządzenia z mankietem o odpowiednim rozmiarze. Jeśli dostępne rozmiary mankietów są za małe na obwód ramienia pacjenta, można zastosować sfigmomanometr z mankietem o odpowiednim rozmiarze. Jeżeli podczas badania przesiewowego/kwalifikowania parametry życiowe okażą się niewystarczające, badacz może uzyskać dwa dodatkowe odczyty, tak aby łącznie przeprowadzić maksymalnie trzy
30 kolejne oceny, przy czym pacjent powinien siedzieć w ciszy przez około pięć minut przed każdą kolejną oceną. Aby pacjent mógł zostać zakwalifikowany, co najmniej ostatni odczyt musi mieścić się w zakresach podanych powyżej. Wszystkie powyższe testy będą wykonywane po 3 minutach odpoczynku podczas każdej wizyty.

Podczas wizyty nr 1 (badanie przesiewowe) zostanie zmierzony wzrost w centymetrach (cm) i masa ciała (z dokładnością do 0,1 kilograma [kg] w ubraniu domowym, ale bez butów). Wskaźnik masy ciała (BMI) oblicza się przy użyciu następującego wzoru: $BMI = \text{Masa ciała (kg)} / [\text{Wzrost (m)}]^2$.

5 Analiza laboratoryjna krwi i moczu

Pobranie krwi i moczu odbędzie się w ośrodku badawczym, a następnie próbki zostaną wysłane do centralnego laboratorium w celu analizy.

Wykonane zostaną następujące badania laboratoryjne: Hematologia: Hemoglobina; Hematokryt; Liczba czerwonych krwinek (RBC); Liczba płytek krwi; liczba
10 białych krwinek (WBC) z różnicowaniem; Biochemia: Azot mocznikowy we krwi (BUN); Kreatynina; Bilirubina (całkowita, bezpośrednia i pośrednia); Albumina; Fosfataza alkaliczna (ALP); Aminotransferaza asparaginianowa (AST); Aminotransferaza alaninowa (ALT); Kinaza kreatynowa; Glukoza; Elektrolity (sód, potas, chlorek, wodorowęglan);
Analiza moczu: pH; Ciężar właściwy; Białko; Glukoza; Ketony; Bilirubina; Krew; Azotyn;
15 Urobilinogen; Esteraza leukocytarna; Inne: Gonadotropina kosmówkowa człowieka (HCG) a; Hormon folikulotropowy (FSH) b; Hormon luteinizujący (LH) b.

Badacz musi zapoznać się z wynikami badań laboratoryjnych przeprowadzonych podczas wizyty przesiewowej (w tym z wynikami ponownej kontroli) i potwierdzić, że wyniki te nie wskazują na żadne schorzenie, które mogłoby sprawić, że udział w badaniu
20 byłby nieodpowiedni. Badacz powinien również ocenić wszelkie zmiany w stosunku do stanu wyjściowego podczas wizyt kontrolnych oraz wizyty końcowej.

Uwagi: a. Badanie ciążowe z surowicy (tj. HCG) będzie wykonywane wyłącznie u kobiet w wieku rozrodczym podczas badania przesiewowego. b. U kobiet po menopauzie badanie FSH i LH będzie wykonywane wyłącznie podczas badania przesiewowego.

25 Test ciążowy z moczu

Test ciążowy z moczu będzie wykonywany wyłącznie w ramach badania WOCBP, zgodnie ze schematem badania.

Najlepsza korygowana ostrość wzroku

Badanie ostrości wzroku z najlepszą korekcją (w tym LL-BCVA), wykonane
30 przez certyfikowanego specjalistę ds. VA, powinno poprzedzać każde badanie wymagające podania kropli rozszerzających źrenice lub każde badanie wymagające kontaktu z okiem. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) według skali ETDRS zostanie uzyskana dla każdego oka osobno podczas badania przesiewowego (wizyta 1).

Ocenę tę należy wykonać przed rozszerzeniem źrenic. Liczba liter przeczytanych prawidłowo (dla każdego oka) zostanie odnotowana w odpowiednim dokumencie badania. W przypadku pozostałych wizyt badawczych (wizyty 2–8) ocena ostrości wzroku (BCVA) będzie wykonywana wyłącznie w oku badanym.

5 Kompletne badanie okulistyczne

Pełne badanie okulistyczne będzie obejmować następujące elementy: Badanie zewnętrzne oka i przydatków; Rutynowe badanie przesiewowe w celu wykrycia reakcji powiek/źrenic (w tym opadania powiek, nieprawidłowego kształtu źrenic, nierównych źrenic, nieprawidłowej reakcji na światło i defektu źrenicy aferentnej); Badanie lampą szczelinową [rogówka, komora przednia, tęczęwka, soczewka, odczyn wodny (komórki i odbłaski). Jeśli podczas badania lampą szczelinową, podczas dowolnej wizyty, zostanie stwierdzone nieprawidłowe widzenie soczewki, należy je dodatkowo scharakteryzować za pomocą skali LOCS III. Wszystkie kolejne wizyty tego uczestnika powinny obejmować LOCS III. Pełny opis znormalizowanych procedur i skal ocen LOCS III znajduje się w dokumencie MOP; Badanie dna oka z rozszerzeniem źrenicy, obejmujące ocenę siatkówki i ciała szklanego (tj. nieprawidłowości tylnego odcinka oka, krwotok siatkówki/odwarstwienie, zagęszczenie krwotoku do ciała szklanego i komórek ciała szklanego); Skale gęstości krwotoku do ciała szklanego i oceny komórek ciała szklanego; Ciśnienie śródgałkowe (IOP) zostanie zmierzone w obu oczach podczas wizyty 1, zgodnie ze standardową praktyką w ośrodku badawczym, a wynik zostanie odnotowany w odpowiednim dokumencie badania. W przypadku pozostałych wizyt badawczych (wizyty 2–9) ocena ostrości wzroku (IOP) będzie wykonywana wyłącznie w oku badanym.

Obrazowanie oczu

Poniższe obrazy oka zostaną uzyskane zgodnie z harmonogramem wizyt powyżej, patrz również SOA: Cyfrowe kolorowe zdjęcie dna oka; Angiografia fluoresceinowa; Tomografia koherentna w domenie widmowej; Autofluorescencja dna oka; Obrazowanie metodą odbicia w podczerwieni. Wykonywane wyłącznie w wybranych placówkach klinicznych przy użyciu systemu Heidelberg Spectralis®.

Ocena po wstrzyknięciu

30 Oko poddane badaniu zostanie poddane ocenie przed i po wstrzyknięciu, aby upewnić się, że zabieg wstrzyknięcia i/lub podanie leku badanego nie naraziły zdrowia oka. Początkową ocenę po wstrzyknięciu należy przeprowadzić w ciągu 15 minut od wstrzyknięcia. Powinna ona obejmować ogólną ocenę widzenia (percepcji światła) oraz monitorowanie

ciśnienia wewnątrzgałkowego. Jeśli badany przejdzie pomyślnie badanie ostrości wzroku i ciśnienie wewnątrzgałkowe będzie < 30 mmHg, może opuścić placówkę. Jeżeli u badanego nie uda się przejść badania ostrości wzroku i/lub ciśnienie wewnątrzgałkowe będzie > 30 mmHg, badania będą kontynuowane co około 30 minut, aż do momentu, gdy badany przejdzie badanie ostrości wzroku, a ciśnienie wewnątrzgałkowe będzie wynosić 30 mmHg.

Każdy badany, u którego po wstrzyknięciu wystąpi znaczny i długotrwały wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (> 30 mmHg) lub nieodpowiednio ukrwiona tętница środkowa siatkówki (CRA), powinien być monitorowany zgodnie z kliniczną oceną lekarza prowadzącego i może zostać poddany dodatkowym procedurom i pomiarom ciśnienia wewnątrzgałkowego wykraczającym poza te określone w protokole, a także procedurom obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego. W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek niepokojących objawów lub natychmiastowej toksyczności, pacjent pozostanie na miejscu i zostanie poddany leczeniu zgodnie z kliniczną oceną głównego badacza.

15 Objętość krwi do ocen w badaniu

Objętość krwi w trakcie badania (do 150. dnia), patrz tabela 6.

Działania niepożądane i poważne działania niepożądane

Zgłoszone zostaną wszystkie zdarzenia niepożądane (zgodnie z definicją powyżej), zaobserwowane przez głównego badacza lub jednego z jego współpracowników medycznych, zgłoszone przez uczestnika spontanicznie lub w odpowiedzi na bezpośrednie pytania. Wszystkie zdarzenia niepożądane (oczne, nieoczne, poważne, niepoważne, zgłoszone dobrowolnie i wywołane) muszą zostać udokumentowane w dokumentacji badania.

Definicja zdarzeń niepożądanych (AE)

25 Zdarzenie niepożądane to jakiekolwiek niekorzystne zdarzenie medyczne u osoby, która otrzymała produkt farmaceutyczny. Zjawisko to nie musi mieć koniecznie związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem. Zatem AE może oznaczać jakikolwiek niekorzystny i niezamierzony objaw przedmiotowy, objaw podmiotowy lub chorobę czasowo związaną ze stosowaniem leku, niezależnie od tego, czy uważa się ją za związaną z lekiem, czy nie.

Uwaga: Na potrzeby niniejszego badania, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych nie będą uważane za zdarzenia niepożądane, chyba że badacz uzna je za klinicznie istotne. Wszystkie nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych zostaną

odnotowane w bazie danych, a odpowiednie analizy zostaną przedstawione w końcowym raporcie z badania.

Definicja poważnych zdarzeń niepożądanych (SE)

Poważne zdarzenie niepożądane (SAE) definiuje się jako jakiegokolwiek niekorzystne zdarzenie medyczne, które przy dowolnej dawce: Powoduje śmierć; zagraża życiu: oznacza to, że w chwili zdarzenia dana osoba była narażona na ryzyko śmierci; nie oznacza to, że zdarzenie mogłoby spowodować śmierć, gdyby wystąpiło w cięższej formie; Wymagana hospitalizacja lub przedłużenie istniejącej hospitalizacji; powoduje trwałą lub znaczną niepełnosprawność albo istotne zaburzenie zdolności do wykonywania normalnych funkcji życiowych; lub jest wrodzoną anomalią lub wadą wrodzoną.

Ważne zdarzenia medyczne, które niekoniecznie skutkują śmiercią, nie zagrażają życiu ani nie wymagają hospitalizacji, można uznać za poważne, jeżeli na podstawie odpowiedniej oceny medycznej mogą narazić pacjenta lub osobę na niebezpieczeństwo i mogą wymagać interwencji medycznej lub chirurgicznej w celu zapobieżenia jednemu ze skutków wymienionych w powyższej definicji.

Należy kierować się wiedzą medyczną i naukową, aby ustalić, czy zdarzenie niepożądane jest poważne i czy należy je zgłosić jak najszybciej.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu

Niepożądane zdarzenie o szczególnym znaczeniu to zdarzenie o charakterze naukowym lub medycznym, charakterystyczne dla produktu lub programu Sponsora, w przypadku którego właściwe może być stałe monitorowanie i szybka komunikacja Badacza ze Sponsorem. Działania niepożądane mogą być poważne lub nie. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych konieczne mogą być dalsze badania w celu ich scharakteryzowania i zrozumienia, a w zależności od charakteru zdarzenia może być również wymagana szybka komunikacja Sponsora badania z innymi stronami. Tego rodzaju zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu muszą zostać zgłoszone przy użyciu tej samej procedury i w tych samych ramach czasowych (tj. w ciągu jednego dnia roboczego od momentu, w którym badacz lub jego przedstawiciel dowiedział się o zdarzeniu), jak opisano w przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych. Do zdarzeń niepożądanych, które są przedmiotem szczególnego zainteresowania, zalicza się: Zapalenie wnętrza gałki ocznej; 4+ zapalenie oka; stan zapalny oka 2-3+, który nie zmniejsza się do 1+ lub mniej w ciągu 30 dni od wystąpienia zdarzenia; Długotrwała (> 5 minut) utrata

percepcji światła po wstrzyknięciu FA; Długotrwałe podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (30 mmHg) w ciągu 90 minut po wstrzyknięciu; Każde podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego wymagające interwencji chirurgicznej (np. paracentezy); nowe krwawienie do ciała szklanego o nasileniu > 2+, które nie ustępuje w ciągu 14 dni od wystąpienia zdarzenia; postęp zaćmy.

Jeżeli u osoby biorącej udział w badaniu wystąpi zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu, osoba ta będzie monitorowana pod kątem wyleczenia zdarzenia niepożądanego. Sponsor podejmie decyzję dotyczącą dalszego narażenia na leczenie objęte badaniem i dalszego uczestnictwa w badaniu.

10 Ocena i rejestracja zdarzeń niepożądanych

Badacz przeprowadzi rozmowę z pacjentem w celu sprawdzenia, czy podczas każdej wizyty pacjenta wystąpiły działania niepożądane, i odnotuje te informacje w dokumentach źródłowych ośrodka. W przypadku każdego zdarzenia niepożądanego, badacz główny powinien odnotować datę jego rozpoczęcia i zakończenia, jego ciężkość, czy spełnia ono definicję poważnego zdarzenia niepożądanego, związek zdarzenia z lekiem badanym, podjęte działania dotyczące leku badanego oraz wynik zdarzenia. Dane należy przepisać z dokumentów źródłowych do CRF zgodnie z instrukcjami CRF.

Przy zgłaszaniu zdarzenia niepożądanego opis zdarzenia powinien zawierać terminologię najlepiej odpowiadającą danemu zdarzeniu, zgodną ze „Wspólnymi kryteriami terminologicznymi dotyczącymi zdarzeń niepożądanych” (CTCAE, wersja 4.03). Jeśli dostępny termin CTCAE dobrze pasuje do zdarzenia, dodatkowe deskryptory mogą okazać się niepotrzebne.

Jednakże, badacz powinien dodać wszelkie niezbędne opisy, aby wyjaśnić zdarzenie lub umieścić je w odpowiednim kontekście. Jeżeli w CTCAE nie można znaleźć odpowiedniego terminu odpowiadającego zdarzeniu niepożądanemu i nie znasz preferowanego terminu MedDRA, opis zdarzenia niepożądanego powinien zawierać diagnozę, objaw lub symptom oraz dodatkowe informacje ułatwiające późniejszą kategoryzację według terminów kodowania MedDRA

Intensywność

30 Badacz główny musi ocenić ciężkość wszystkich zgłoszonych zdarzeń niepożądanych, dokonując oceny w jednej z pięciu kategorii: Stopień 1 (łagodny), stopień 2 (umiarkowany), stopień 3 (ciężki), stopień 4 (zagrożający życiu) lub stopień 5 (śmierć związana z AE). Należy stosować standaryzowane skale oceny ciężkości zdarzeń

niepożądanych CTCAE dla konkretnego typu zgłaszanego zdarzenia niepożądanego, jeżeli dostępny jest odpowiadający im termin CTCAE. W przypadku braku możliwości skorzystania ze standardowej skali ocen lub jej braku należy skorzystać z następujących wytycznych:

5 STOPIEŃ 1 – ŁAGODNY: Utrzymywanie się jakiegokolwiek nieistotnego zdarzenia medycznego przez okres dłuższy niż 72 godziny lub jakiegokolwiek przemijające (< 72 godzin) działanie niepożądane uznane przez badacza głównego za związane z lekiem badanym. Brak lub minimalna wymagana terapia lub interwencja medyczna, hospitalizacja nie jest konieczna, brak lub niewielkie ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności; W celu złagodzenia
10 objawów można zastosować terapię dostępną bez recepty lub na receptę jednorazową. Łagodne zdarzenia niepożądane mogą zostać wymienione jako oczekiwane konsekwencje terapii w ramach danego protokołu, a standardowe środki wspomagające stosowane w przypadku takiego oczekiwanego zdarzenia niekoniecznie powodują podwyższenie jego stopnia.

15 STOPIEŃ 2 – UMIARKOWANY: Łagodne lub umiarkowane ograniczenie aktywności, może być konieczna pomoc; prawdopodobnie nie, ale zazwyczaj wymagana jest minimalna interwencja/terapia, możliwa hospitalizacja.

 STOPIEŃ 3 – CIEŻKI: Znaczne ograniczenie aktywności, zazwyczaj wymagana jest pomoc; wymagana interwencja medyczna/terapia; hospitalizacja możliwa lub prawdopodobna.
20 [W szczególności w przypadku działań niepożądanych ze strony oczu uwzględnionych w tym badaniu dotyczącym wzroku, stan bezpośrednio zagrażający wzrokowi (np. zagrażająca perforacja rogówki, odwarstwienie siatkówki) może zostać sklasyfikowany jako stopień 3, jeśli doprowadzi do całkowitej ślepoty w dotkniętym oku (oczach).]

 KLASA 4 – ZAGROŻENIE ŻYCIA: Skrajne ograniczenie aktywności, konieczna
25 znaczna i natychmiastowa pomoc; konieczna jest znacząca interwencja medyczna/terapeutyczna w celu zapobieżenia utracie życia; prawdopodobna hospitalizacja, leczenie doraźne lub opieka hospicyjna. Ocenę tę stosuje się, gdy zdaniem głównego badacza uczestnik był narażony na znaczne ryzyko zgonu w momencie wystąpienia zdarzenia niepożądanego lub gdy podejrzewano, że stosowanie lub dalsze stosowanie
30 artykułu testowego mogłoby spowodować śmierć uczestnika. (Nie dotyczy to reakcji, która gdyby wystąpiła w poważniejszej formie, mogłaby spowodować śmierć. Na przykład polekowe zapalenie wątroby, które ustąpiło bez objawów niewydolności wątroby, nie jest

uznawane za zagrażające życiu, mimo że polekowe zapalenie wątroby może być śmiertelne.)

STOPIEŃ 5 – ZGON: Zgon w związku z AE.

Przyczynowość:

5 Główny badacz (lub upoważniony lekarz prowadzący badanie) musi przedstawić dowód na to, że zgłoszone zdarzenie niepożądane ma związek z badanym artykułem lub procedurą.

Przypisanie powinno uwzględniać zarówno związek czasowy, jak i wszelkie znane informacje fizyczne, fizjologiczne lub toksykologiczne dotyczące badanego przedmiotu, które
10 mogłyby racjonalnie wnioskować o związku przyczynowo-skutkowym. Związek przyczynowo-skutkowy należy brać pod uwagę wyłącznie w odniesieniu do artykułu będącego przedmiotem testu eksperymentalnego, a nie w odniesieniu do standardowych badań badawczych lub procedur diagnostycznych. Cztery kategorie atrybucji to: Niezwiązane – nie następuje zgodnie z rozsądną kolejnością czasową podania leku badanego. Zdarzenie lub
15 nieprawidłowość w wynikach badań laboratoryjnych są wyraźnie spowodowane czynnikami zewnętrznymi (chorobą, innymi lekami, środowiskiem itp.). Mało prawdopodobny związek – nie jest zgodny ze znanym wzorcem reakcji na badany lek. Nie zachowuje rozsądnej kolejności czasowej od podania leku badanego. Choroba lub inne leki mogą stanowić wiarygodne wyjaśnienie.

20 Nie pojawia się ponownie ani nie pogarsza się po ponownym podaniu leku badanego. Możliwe powiązanie – podąża za znanym wzorcem reakcji na lek badany. Kolejność podawania leku badanego jest uzasadniona. Można to również wyjaśnić chorobą lub przyjmowaniem leków. Prawdopodobnie powiązane – podąża za znanym wzorcem reakcji na badany lek. Kolejność podawania leku badanego jest uzasadniona. Odpowiedź na odstawienie
25 jest klinicznie uzasadniona. Nie można racjonalnie wyjaśnić znanymi cechami stanu klinicznego uczestnika, czynnikami środowiskowymi lub innymi terapiami stosowanymi u badanego.

Zgłaszanie poważnych zdarzeń niepożądanych

Wszystkie poważne zdarzenia niepożądane (zdefiniowane w niniejszym
30 dokumencie), niezależnie od tego, czy zostaną uznane za związane z badanym lekiem, czy nie, zostaną zgłoszone Sponsorowi (lub wyznaczonemu Monitorowi Medycznemu) telefonicznie, pocztą elektroniczną lub faksem w ciągu 24 godzin od momentu, gdy

Badacz dowie się o takich poważnych zdarzeniach niepożądanych. Dane kontaktowe można znaleźć na formularzu dotyczącym poważnego zdarzenia niepożądanego.

Wstępny raport SAE powinien zawierać co najmniej następujące informacje: Numer protokołu; Numer ośrodka; Numer przesiewowy uczestnika, inicjały, płeć i data urodzenia; Nazwisko badacza głównego i adres ośrodka badawczego; Szczegóły SAE; Kryterium klasyfikacji jako „poważne”; Data wystąpienia poważnego działania niepożądanego.

Raporty dotyczące dalszych poważnych działań niepożądanych (SAE) należy składać w miarę uzyskiwania dalszych informacji, a ostateczny raport dotyczący poważnych działań niepożądanych (SAE) powinien zawierać informacje na temat intensywności, wyników i związku z badanym lekiem; daty podania leku badanego, leków przyjmowanych jednocześnie i wszelkie inne istotne informacje. Główny badacz powinien także dostarczyć czytelne kopie dokumentów potwierdzających, jeśli to konieczne (np. wypis ze szpitala, raporty laboratoryjne, raporty z sekcji zwłok itp.), usuwając dane osobowe badanego. Wszystkie poważne zdarzenia niepożądane będą monitorowane do momentu ustąpienia ostrego zdarzenia niepożądanego, nawet jeśli uczestnik badania zrezygnuje z udziału w badaniu przed ustąpieniem zdarzenia. Badacz ma obowiązek zgłaszać do IRB/IEC wszelkie poważne zdarzenia niepożądane występujące w jego/jej placówce, jeśli zajdzie taka potrzeba.

Oczekiwane działania niepożądane

Oczekiwane działania niepożądane związane z badanym wyrobem:

Przy dawkach proponowanych w niniejszym protokole nie przewiduje się wystąpienia żadnych działań niepożądanych ocznych lub ogólnoustrojowych związanych z badanym lekiem.

Oczekiwane działania niepożądane związane z procedurą wstrzyknięcia ivt:

Można się spodziewać niewielkiego dyskomfortu związanego z zabiegiem wstrzyknięcia (w tym stosowania rozwórki powiekowej, kropli znieczulających, kropli rozszerzających źrenice, kropli antybiotykowych, kropli z jodem powidonowym lub przepłukiwania i podspojówkowego wstrzyknięcia środka znieczulającego, a także samego wprowadzania igły IVT). Do działań niepożądanych związanych z zabiegiem należą między innymi: zaczerwienienie, łagodny ból oczu, podrażnienie oczu, zaburzenia widzenia, nietypowe odczucia w oku itp., które będą klasyfikowane zgodnie ze wskazaniami w niniejszym dokumencie.

Progresja choroby

Stan uznany przez badacza głównego za jednoznaczny postęp choroby AMD w badanym oku lub oku towarzyszącym powinien zostać odpowiednio oznaczony w dokumentach źródłowych uczestnika i nie powinien być rejestrowany jako zdarzenie
5 niepożądane w CRF, takie jak wzrost zmiany, krwawienie ze zmiany, zmiana sącząca płyn, pęknięcie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) i rozległe odkładanie się lipidów. Wszystkie pozostałe stany należy odnotować jako zdarzenie niepożądane. W dokumentach źródłowych należy jednoznacznie wskazać charakter progresji choroby. Normalny postęp lub pogorszenie się badanego stanu chorobowego (np. utrata wzroku spowodowana postępem
10 AMD) samo w sobie nie stanowi koniecznie zdarzenia niepożądanego, chyba że zmianę można racjonalnie przypisać działaniu badanego artykułu, a nie wyłącznie jego braku skuteczności.

Wycofanie

Uczestnicy mogą wycofać się z badania z dowolnego powodu i w dowolnym
15 momencie bez ponoszenia kar lub zakazu uczestnictwa w innych protokołach klinicznych.

Uczestnikowi chcącemu całkowicie wycofać się z badania zostanie zaoferowana wizyta w celu wcześniejszego zakończenia badania.

Wizyta w ramach wcześniejszego wycofania będzie obejmować badania opisane w niniejszym dokumencie.

20 Ciąża w badaniu klinicznym

WOCBP nie są wykluczone z badania, pod warunkiem stosowania odpowiednich metod antykoncepcji. Przed przystąpieniem do badania klinicznego należy poinformować WOCBP o konieczności unikania ciąży w trakcie badania oraz o potencjalnych zagrożeniach związanych z nieplanowaną ciążą. WOCBP i mężczyźni,
25 których partnerki są WOCBP, zostaną poinstruowani o konieczności stosowania akceptowalnej metody antykoncepcji (zgodnie z definicją powyżej) przez cały okres trwania badania. Mężczyznom zaleca się unikanie oddawania nasienia po podaniu dawki w dniu 1 aż do ostatniej wizyty związanej z zakończeniem badania.

W trakcie badania, kobiety będą instruowane o konieczności natychmiastowego
30 skontaktowania się z badaczem w przypadku podejrzenia ciąży. Należy natychmiast skontaktować się ze Sponsorem badania, a decyzja o kontynuacji udziału kobiety w ciąży w badaniu zostanie podjęta na podstawie okoliczności związanych z ciążą. Ciąża nie jest zgłaszana jako zdarzenie niepożądane; Jednakże, mogą wystąpić komplikacje wymagające

zgłoszenia. Jeżeli w trakcie badania kobieta lub partnerka mężczyzny zajdzie w ciążę, badacz główny powinien zgłosić ciążę Monitorowi Medycznemu w ciągu 24 godzin od otrzymania powiadomienia. Badacz powinien monitorować ciążę aż do jej zakończenia. Po zakończeniu ciąży badacz udokumentuje i poinformuje o jej wyniku. Jeżeli wynik ciąży spełnia kryteria

5 klasyfikacji jako poważne zdarzenie niepożądane (tj. powikłania poporodowe, urodzenie martwego dziecka, śmierć noworodka lub wrodzona wada rozwojowa), badacz powinien postępować zgodnie z procedurami zgłaszania poważnego zdarzenia niepożądanego.

Rozważania statystyczne

Podsumowania opisowe będą zawierać średnią, odchylenie standardowe, medianę

10 i zakres dla zmiennych ciągłych oraz liczebności i procenty dla zmiennych kategoriowych.

Populacja do analizy

Analiza bezpieczeństwa: W ocenie bezpieczeństwa FA zostaną uwzględnieni wszyscy uczestnicy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia.

15 Punkt(y) końcowy(-e) skuteczności: Analiza skuteczności zostanie przeprowadzona w oparciu o populację zgodną z zamiarem leczenia (ITT), którą definiuje się jako wszystkich pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę leku i odbyli co najmniej jedną wizytę w miesiącu 2 lub później. Miesiąc 2 to pierwsza wizyta w trakcie leczenia, podczas której dokonuje się pomiaru powierzchni zmian. Zgodnie z protokołem (PP) analiza skuteczności

20 obejmie wszystkich pacjentów przydzielonych losowo, którzy powrócą na 150. dzień obserwacji.

Bezpieczeństwo stanowi główną populację analizowaną w przypadku punktów końcowych bezpieczeństwa, a ITT stanowi główną populację analizowaną w przypadku punktów końcowych skuteczności. Przydział uczestników do każdej populacji analizowanej

25 zostanie dokonany na podstawie przeglądu danych po zakończeniu ich zbierania, monitorowania przez pracownika ds. badań klinicznych i pierwszej rundy rozwiązywania zapytań przez dział zarządzania danymi oraz przed zablokowaniem bazy danych.

Charakterystyka demograficzna i początkowa

Dane demograficzne i wyjściowe uczestników (wiek, płeć, pochodzenie

30 etniczne, rasa, wzrost, waga i BMI) zostaną podsumowane przy użyciu statystyk opisowych. Płeć, pochodzenie etniczne i rasa zostaną podsumowane wraz z liczbą i procentami częstości występowania. Podsumowanie opisowe zostanie również przeprowadzone na podstawie wyjściowych ocen wzroku.

Wyniki testów ciążyowych, informacje na temat przyjmowanych jednocześnie leków oraz historia choroby każdej uczestniczki zostaną przedstawione w zestawieniach danych. Leki przyjmowane jednocześnie zostaną podsumowane opisowo przy użyciu częstości i procentów.

Analiza pierwszorzędowych punktów końcowych bezpieczeństwa

5 Nie będą przeprowadzane żadne formalne analizy statystyczne dotyczące ocen bezpieczeństwa. Metody statystyczne stosowane do analiz bezpieczeństwa będą miały przede wszystkim charakter opisowy. Wstrzyknięcie octanu fludrokortyzonu 1 mg/0,1 ml i 2 mg/0,1 ml będzie uważane za bezpieczne i tolerowane na podstawie liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane związane z badanym lekiem. Przyjmuje
10 się, że bezpieczeństwo jest kwestią oceny medycznej, której nie da się szczegółowo zdefiniować w perspektywie długoterminowej. Jednak, jako ogólną zasadę przyjmuje się, że pacjent toleruje dawkę, jeżeli nie występują u niego żadne klinicznie istotne działania niepożądane związane z lekiem ani nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. Z drugiej strony nie uznaje się, że pacjent tolerował dawkę, jeżeli w trakcie podawania
15 badanego leku lub w okresie obserwacji po jego podaniu wystąpiły u niego klinicznie istotne działania niepożądane związane z lekiem lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.

Zestawienia i podsumowania wszystkich danych dotyczących bezpieczeństwa zostaną przedstawione przy użyciu populacji bezpieczeństwa. W przypadku
20 podsumowań ciągłych danych dotyczących bezpieczeństwa obliczane są statystyki opisowe (średnia, odchylenie standardowe, mediana, minimum i maksimum), a w przypadku podsumowań dyskretnych/kategorycznych danych dotyczących bezpieczeństwa obliczane są liczby i procenty częstości (jeśli ma to zastosowanie).

Zdarzenia niepożądane (AE) będą kodowane przy użyciu słownika medycznego
25 MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), a dane zostaną podsumowane według klasy układów i narządów oraz preferowanego terminu. Liczba i procent uczestników zgłaszających każde zdarzenie niepożądane zostaną podsumowane opisowo (n=9). Uczestnik, u którego wystąpią dwa lub więcej zdarzeń niepożądanych w obrębie tego samego poziomu podsumowania (tj. układu, narządu, klasy lub preferowanego terminu),
30 zostanie uwzględniony tylko raz na tym poziomie. Przedstawiona zostanie również liczba zgłoszonych działań niepożądanych. Zdarzenia niepożądane zostaną również podsumowane według stopnia ciężkości oraz związku z badanym leczeniem. Dostarczona zostanie lista danych dotyczących działań niepożądanych u poszczególnych uczestników, zawierająca

dosłowne określenie, preferowany termin, klasyfikację układów i narządów, ciężkość oraz związek z badanym leczeniem. Dla poważnych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu/leczenia zostaną wygenerowane oddzielne listy.

- 5 Wszystkie parametry hematologiczne, biochemiczne krwi i analizy moczu (zmienne ciągłe) zostaną podsumowane przy użyciu statystyk opisowych dla wszystkich ocenionych wizyt w badaniu, w tym zmiany od wartości początkowych (ostatnia wartość przed operacją) dla wszystkich ocen pooperacyjnych. Wszystkie dane laboratoryjne zostaną uwzględnione w zestawieniach danych, a wszystkie wartości testów
- 10 wykraczające poza normę zostaną oznaczone.

Wszystkie parametry życiowe zostaną podsumowane przy użyciu statystyk opisowych dla każdej wizyty badawczej, w tym zmiany od wartości wyjściowych (ostatni pomiar przed operacją) dla wszystkich ocen pooperacyjnych.

- Ocena indywidualnych parametrów życiowych każdego uczestnika zostanie
- 15 sporządzona na podstawie indywidualnych ocen parametrów życiowych. Wyniki badań fizykalnych zostaną wymienione dla każdego uczestnika i podsumowane opisowo przy użyciu liczby i procentu dla każdej wizyty badawczej.

Analiza punktów końcowych drugorzędowych

- Punkty końcowe dotyczące skuteczności są drugorzędowymi punktami
- 20 końcowymi tego badania i obejmują pełne badanie wzroku.

- Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) według ETDRS będzie oceniana na podstawie liter ETDRS z badania Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Badanie wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej). Dane ETDRS będą traktowane jako dane ciągłe, a statystyki opisowe (średnia, odchylenie standardowe, mediana, minimum i maksimum)
- 25 zostaną podsumowane dla obserwowanej wartości ETDRS i jej zmiany od wartości początkowej podczas każdej wizyty po zabiegu. Analiza eksploracyjna zmian ETDRS w czasie zostanie przeprowadzona przy użyciu modelu mieszanego. Korelacje pomiędzy powtarzanymi pomiarami tego samego uczestnika zostaną uwzględnione za pomocą modelu mieszanego. Oszacowana zostanie średnia najmniejszych kwadratów zmiany ETDRS od
- 30 wartości początkowej i jej 95% przedział ufności dla każdej wizyty. Podobne analizy zostaną przeprowadzone dla ciśnienia wewnątrzgałkowego. Kryteria oceny skuteczności, takie jak wyniki badania biomikroskopowego lampą szczelinową, wyniki badania oftalmoskopowego z

rozszerzonymi źrenicami, kolorowe zdjęcia dna oka i wyniki OCT, zostaną podsumowane opisowo według częstości występowania i procentu (proporcji), w stosownych przypadkach.

Analiza okresowa

W ramach tego badania nie zaplanowano formalnej analizy okresowej.

5 Rozmiar próby

W badaniu planuje się wziąć udział maksymalnie 12 osób z zanikiem geograficznym wtórnym do zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem i ostrością wzroku (od 20/32 do 20/2000, odpowiednik Snellena), zgodnie z metodą 3+3.

10 Wielkość próby wybrana do tego badania została dobrana bez formalnego uzasadnienia statystycznego, ale wybrane liczby uważa się za wystarczające do oceny celów badania. Wielkość próby ustalono na podstawie rozważań praktycznych i logistycznych, a nie na podstawie mocy statystycznej w zakresie testowania hipotez lub precyzji szacowania parametrów.

15 Badanie fazy 1 zostało zaprojektowane w celu zidentyfikowania wszelkich istotnych toksyczności ograniczających i ustalenia, czy dawka ta nadaje się do badania fazy 2. Miało to również na celu zminimalizowanie prawdopodobieństwa narażenia na działanie badanego leku jedynie niewielkiej liczby osób.

Jest to badanie otwarte i nie jest w nim stosowana randomizacja.

Brakujące dane

20 Brakujące dane na ogół nie będą uwzględniane w danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Zbieranie, przechowywanie i monitorowanie danych

Instrumenty zbierania danych

25 Badacz przygotowuje i będzie przechowywać odpowiednią i dokładną dokumentację źródłową, mającą na celu rejestrowanie wszystkich obserwacji i innych istotnych danych dotyczących każdego uczestnika leczonego lekiem badanym.

30 Personel badawczy w każdym ośrodku będzie wprowadzał dane z dokumentów źródłowych odpowiadających wizycie uczestnika do elektronicznego formularza zgłoszenia przypadku (eCRF), specyficznego dla protokołu, gdy informacje odpowiadające tej wizycie będą dostępne. Uczestnicy nie będą identyfikowani po nazwisku w bazie danych badania ani w żadnych dokumentach badania gromadzonych przez Sponsora (lub osobę wyznaczoną), ale zostaną zidentyfikowani za pomocą numeru ośrodka, numeru uczestnika i inicjałów.

Jeśli konieczna jest korekta danych eCRF, znaczniki czasu i daty śledzą osobę wprowadzającą lub aktualizującą dane eCRF i tworzą elektroniczny ślad audytu. Badacz jest odpowiedzialny za wszelkie informacje zebrane o uczestnikach biorących udział w badaniu. Wszystkie dane zebrane w trakcie trwania badania muszą zostać sprawdzone i
5 zweryfikowane pod kątem kompletności i dokładności przez badacza. Kopia formularza CRF pozostanie w placówce badacza po zakończeniu badania.

Procedury zarządzania danymi

Dane zostaną wprowadzone do sprawdzonej bazy danych. Grupa Zarządzania Danymi będzie odpowiadać za przetwarzanie danych zgodnie z dokumentacją
10 proceduralną. Blokada bazy danych nastąpi po zakończeniu procedur zapewnienia jakości.

Wszystkie procedury przetwarzania i analizy danych będą przeprowadzane z zastosowaniem dobrych praktyk obliczeniowych, spełniających wytyczne FDA dotyczące przetwarzania i analizy danych w badaniach klinicznych.

15 Kontrola jakości danych i raportowanie

Po wprowadzeniu danych do bazy danych badania, wdrożony zostanie system komputerowej kontroli poprawności danych, który będzie regularnie stosowany w bazie danych.

Zapytania są wprowadzane, śledzone i rozwiązywane bezpośrednio za
20 pośrednictwem systemu EDC. Baza danych badania będzie aktualizowana zgodnie z rozwiązanymi zapytaniami. Wszelkie zmiany w bazie danych badania zostaną udokumentowane.

Dane archiwalne

Baza danych jest zabezpieczona przed nieautoryzowanym dostępem za pomocą
25 ustalonych procedur bezpieczeństwa; odpowiednie kopie zapasowe bazy danych i plików powiązanego oprogramowania będą przechowywane. Kopie zapasowe baz danych są tworzone przez administratora bazy danych na bieżąco, przy okazji wszelkich aktualizacji lub zmian w bazie danych.

W krytycznych momentach protokołu (np. przy tworzeniu raportów okresowych
30 i końcowych) dane przeznaczone do analizy są blokowane i czyszczone zgodnie z ustalonymi procedurami.

Dostępność i przechowywanie dokumentów dotyczących badania

Na żądanie badacz musi udostępnić dane z badania monitorowi, innym upoważnionym przedstawicielom sponsora (lub osobie wyznaczonej), komisji IRB/IEC oraz inspektorom organów regulacyjnych (np. FDA, TGA). Dla każdego uczestnika
5 należy prowadzić osobną dokumentację zawierającą podpisaną świadomą zgodę, formularz autoryzacji i zgody HIPAA oraz kopie wszelkiej dokumentacji źródłowej związanej z danym uczestnikiem. Badacz musi zapewnić wiarygodność i dostępność dokumentów źródłowych, z których zaczerpnięto informacje zawarte w eCRF.

Wszystkie dokumenty dotyczące badania (akta pacjentów, podpisane formularze
10 świadomej zgody, kopie eCRF,

notatnik dotyczący badania itp.) należy przechowywać w bezpiecznym miejscu przez okres piętnastu lat od zakończenia badania.

Monitorowanie

Wizyty monitorujące będą przeprowadzane przez przedstawicieli Sponsora
15 zgodnie z tytułem 21 Kodeksu Przepisów Federalnych Stanów Zjednoczonych (CFR), częściami 50, 56 i 312 oraz wytycznymi ICH dotyczącymi GCP (E6). Podpisując niniejszy protokół, badacz udziela Sponsorowi (lub osobie wyznaczonej) i właściwym organom regulacyjnym pozwolenia na przeprowadzenie na miejscu monitoringu i/lub audytu całej odpowiedniej dokumentacji badania.

20 Rada monitorująca bezpieczeństwo danych

Zwołany zostanie niezależny komitet DSMB. Misją DSMB będzie zapewnienie etycznego prowadzenia badania i ochrona interesów bezpieczeństwa pacjentów biorących udział w tym badaniu.

DSMB będzie odpowiadać za przegląd skumulowanych wyników bezpieczeństwa
25 uzyskanych w ramach badania. Komitet DSMB spotka się przed rozpoczęciem badania i dokona przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa/tolerancji (np. zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, klinicznych ocen laboratoryjnych, ciśnienia krwi, hematologii, urologii) w dniu 0 i 1 miesiąc po wstrzyknięciu IVT FA pierwotnemu uczestnikowi części 1 i 3 (przed częściami 2 i 4
30 badania) oraz będzie zwoływać posiedzenia w razie potrzeby w trakcie trwania badania w celu przeglądu danych i potencjalnych zagrożeń dla bezpieczeństwa. Kryteria oceny kontynuacji badania będą dotyczyć bezpieczeństwa badania, w tym częstości występowania i ciężkości działań niepożądanych ze strony oczu i/lub ogólnoustrojowych,

w tym między innymi: zmiana ciśnienia śródgałkowego >10 mmHg, utrata 15 lub więcej liter w ostrości wzroku (BCVA), obecność lub brak stanu zapalnego wewnątrzgałkowego, obecność lub brak bólu oka, zmiana ciśnienia krwi o 30 mmHg (skurczowego lub rozkurczowego), częstość hospitalizacji lub chorób układowych oraz wszelkie inne zgłoszone działania niepożądane dotyczące oczu lub układu krążenia. Wszelkie zmiany będą odnosić się do pomiarów początkowych. Następnie, DSMB zbierze się po zakończeniu badania i po przeprowadzeniu ostatecznej analizy statystycznej, aby dokonać przeglądu wszystkich danych.

W skład DSMB wejdzie okulista i biostatystyk, obaj niezależni od zespołu badawczego.

Poufność danych uczestnika

Aby zachować poufność danych uczestników, w formularzach eCRF i innej dokumentacji przesyłanej Sponsorowi identyfikację wszystkich uczestników badania będą przeprowadzać wyłącznie na podstawie numeru ośrodka, numeru uczestnika i inicjałów uczestnika. Dodatkowe kwestie dotyczące poufności danych uczestników (jeśli mają zastosowanie) są omówione w Umowie o badaniu klinicznym.

Uwagi administracyjne, etyczne i regulacyjne

Badanie zostanie przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską, Ochroną ochotników (21 CFR 50), Instytucjonalnymi komisjami etycznymi (21 CFR 56) i Obowiązkami badaczy klinicznych (21 CFR 312).

Aby zachować poufność, wszystkie próbki laboratoryjne, formularze ocen, raporty i inne dokumenty będą oznaczone wyłącznie zakodowanym numerem i inicjałami. Wszystkie zapisy badań będą przechowywane w zamkniętej szafie na dokumenty, a arkusze kodów łączące nazwisko pacjenta z numerem identyfikacyjnym pacjenta będą przechowywane oddzielnie w innej zamkniętej szafie na dokumenty. Informacje kliniczne nie zostaną ujawnione bez pisemnej zgody uczestnika, z wyjątkiem sytuacji, gdy będzie to konieczne do celów monitorowania przez TGA. Badacz musi również przestrzegać wszystkich obowiązujących przepisów dotyczących prywatności (np. Ustawy o ochronie danych osobowych i prywatności informacji z 2002 r.).

Poprawki do protokołu

Wszelkie zmiany w protokole będą spisywane przez Sponsora. Zmiany w protokole nie mogą zostać wprowadzone bez uprzedniej pisemnej zgody IRB/IEC, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to konieczne w celu wyeliminowania bezpośrednich

zagrożeń dla bezpieczeństwa pacjentów. Zmiana protokołu mająca na celu wyeliminowanie widocznego bezpośredniego zagrożenia dla pacjentów może zostać wdrożona natychmiast, pod warunkiem że IRB zostanie powiadomiona w ciągu pięciu dni roboczych.

5 Komisje rewizyjne instytucjonalne i niezależna komisja etyki

Protokół i formularz zgody zostaną sprawdzone i zatwierdzone przez komisję bioetyczną IRB/IEC każdego uczestniczącego ośrodka przed rozpoczęciem badania. Poważne zdarzenia niepożądane, bez względu na przyczynę, będą zgłaszane do IRB/IEC zgodnie ze standardowymi procedurami operacyjnymi i zasadami IRB/IEC, a badacz 10 będzie na bieżąco informował IRB/IEC o postępach w badaniu. Badacz uzyska zapewnienie, że IRB/IEC przestrzega przepisów.

Wszelkie dokumenty, których IRB/IEC może potrzebować do wypełnienia swoich obowiązków (takie jak protokół, poprawki do protokołu, broszura badacza, formularze zgody, informacje dotyczące rekrutacji pacjentów, procedury płatności lub wynagrodzeń lub inne 15 stosowne informacje) zostaną przekazane do IRB/IEC. Pisemna, bezwarunkowa zgoda komisji IRB/IEC na protokół badania oraz formularz świadomej zgody będą w posiadaniu badacza przed rozpoczęciem badania. Oświadczenie o bezwarunkowej zgodzie IRB/IEC zostanie przekazane przez badacza sponsorowi lub osobie wyznaczonej przed wysyłką materiałów badawczych do ośrodka. Zatwierdzenie musi odnosić się do badania poprzez dokładny tytuł i 20 numer protokołu, a także powinno identyfikować przeglądane dokumenty i datę przeglądu.

Modyfikacji lub zmian protokołu i/lub świadomej zgody nie wolno wprowadzać bez uprzedniej pisemnej zgody IRB/IEC, z wyjątkiem sytuacji, gdy jest to konieczne w celu wyeliminowania bezpośrednich zagrożeń dla pacjentów lub gdy zmiana(-y) dotyczą wyłącznie aspektów logistycznych lub administracyjnych badania. Takie modyfikacje 25 zostaną zgłoszone do IRB/IEC, a następnie należy uzyskać pisemne potwierdzenie, że modyfikacja została zgłoszona i następnie zatwierdzona.

IRB/IEC musi zostać poinformowany o zmianach w innych dokumentach pierwotnie złożonych do przeglądu; poważne i/lub nieoczekiwane zdarzenia niepożądane występujące w trakcie badania, zgodnie ze standardowymi procedurami operacyjnymi i 30 zasadami IRB; nowe informacje mogące niekorzystnie wpłynąć na bezpieczeństwo pacjentów podczas prowadzenia badania; roczna aktualizacja i/lub prośba o ponowne zatwierdzenie; i kiedy badanie zostanie zakończone.

Formularz świadomej zgody (ICF)

Świadoma zgoda zostanie uzyskana zgodnie z Deklaracją Helsińską, ICH GCP, Kodeksem Federalnych Przepisów o Ochronie Osób Ludzkich (21 CFR 50.25 [a, b], CFR 50.27 i CFR Część 56, Podczęść A), Ustawą o Przenoszalności i Odpowiedzialności w Ubezpieczeniach Zdrowotnych (HIPAA, jeśli ma zastosowanie) oraz lokalnymi przepisami.

Fig. od 2 do 6 przedstawiają wyniki wstrzyknięcia fludrokortyzonu jednemu pacjentowi zgodnie z badaniem fazy 1b. Dane dotyczą pojedynczego pacjenta z obustronnym GA, u którego w lewym oku zastosowano leczenie doszkliskowe FA w dawce 1 mg. Nie zaobserwowano żadnych objawów toksyczności po 28 dniach, nie zaobserwowano wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) ani poprawy ostrości wzroku (VA). W badaniu uwzględniono również test ciążowy z moczu (negatywny); badanie parametrów życiowych; badanie zewnętrzne oczu (wszystkie wyniki prawidłowe); biomikroskopia w lampie szczelinowej (wszystko w normie, poza wcześniejszą blizną na komorze przedniej); pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego; rozszerzone badanie dna oka (wszystkie prawidłowe, poza GA w lewym oku (OS), do którego wykonano zastrzyk, a także w prawym oku (OD); zmętnienie szkliste (brak); tomografia koherentna w domenie widmowej (SD OCT); i przegląd układów organizmu (wszystkie prawidłowe; pomijając kwestie niezwiązane z tym tematem).

W niniejszym opisie terminy „zawiera”, „zawierający” lub podobne mają oznaczać niewyłączne włączenie, tak że urządzenie, które zawiera listę elementów, nie obejmuje wyłącznie tych elementów, lecz może obejmować inne elementy niewymienione na liście.

W całym opisie celem było opisanie wynalazku bez ograniczania go do żadnego jednego przykładu wykonania lub określonego zbioru cech. Znaczący danej dziedziny mogą dostrzec różnice w stosunku do konkretnych przykładów wykonania, które mimo wszystko będą mieścić się w zakresie niniejszego wynalazku.

Tabele

Tabela 1: Aktywność receptora mineralokortykoidowego i receptora glukokortykoidowego niektórych kortykosteronów

Związek	Potencjał GR	Potencjał MR	Czas trwania działania ($t_{1/2}$ w godzinach)
Hydrokortyzon (kortyzol)	1	1	8
Kortyzon	0,8	0,8	doustnie 8; domięśniowo 18+
Prednizon	3,5-5	0,8	16-36

	Związek	Potencjał GR	Potencjał MR	Czas trwania działania ($t_{1/2}$ w godzinach)
5	Prednizolon	4	0,8	16-36
	Metylprednizolon	5-7,5	0,5	18-40
	Deksametazon	25-80	0	36-54
	Betametazon	25-30	0	36-54
	Triamcynolon	5	0	12-36
10	Beklometazon	8 przyjęć wziewnych 4 razy dziennie; równa się 14 mg doustnego prednizonu raz dziennie	-	-
	Octan fludrokortyzonu	15	200	24
	Octan deoksykortykosteronu (DOCA)	0	20	-
	Aldosteron	0,3	200-1000	-
15	Legenda MR = receptor mineralokortykoidowy; GR = receptor glikokortykoidowy; i.m. domięśniowo			

Tabela 2: Sondy do analizy genetycznej

Symbol genu	Nazwa genu	Katalog	ID w Entrez Gene*
<i>C1s</i>	Składnik układu dopełniacza C1, podjednostka 5	Rn00594278_m1	NM_138900.1
<i>CD93 (C1qr1)</i>	Cząsteczka CD93 (receptor typu 1 dla podjednostki q składnika układu dopełniacza C1)	Rn00584525_g1	NM_053383.1
<i>C1qtnf6</i>	Białko 6 powiązane z C1q i czynnikiem martwicy nowotworu	Rn01504712_m1	NM_001034932.1
<i>C3</i>	Składnik układu dopełniacza C3	Mm00437858_m1	NM_009778.2
<i>C3ar1</i>	Receptor typu 1 składnika układu dopełniacza C3a	Rn00583199_m1	NM_032060.1
<i>C4b</i>	Składnik układu dopełniacza C4, gen 1 (C4B)	Rn00709527_m1	NM_031504.2
<i>C5r1</i>	Receptor typu 1 składnika układu dopełniacza C5a	Rn02134203_s1	NM_053619.1
<i>CD55 (Daf1)</i>	Cząsteczka CD55 (czynnik przyspieszający rozpad 1)	Rn00709472_m1	NM_022269.2
<i>GAPDH</i>	Dehydrogenaza aldehydu 3-fosfoglicerynowego	Rn99999916_s1	NM_017008.3
<i>Jun(AP-1)</i>	Onkogen Jun (czynnik transkrypcyjny AP-1)	Rn99999045_s1	NM_021835.3

* National Center for Biotechnology Information, National Institutes of Health, Bethesda MD. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/gene>.

Tabela 3 Zestawy niestandardowych starterów qrt PCT

Symbol genu	NCBI RefSeq	Starter sensowny (5'-3')	Starter antysensowny (5'-3')
<i>CD46 (MCP)</i>	NM_019190.1	CTCTTCCGAGCCCTCTATCG	ATTCCTTCACGCCGACTAGG
<i>GAPDH</i>	NM_017008.3	CCTGGAGAAACCTGCCAAG	CCTCACTGTAGCCGAGATG

a:	Albumina, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita, wodorowęglan, BUN, wapń, chlorek, kreatynina, glukoza, LDH, fosfor, potas, białko całkowite, AST, ALT, sód.
b:	Test ciążowy z surowicy (kobiety w wieku rozrodczym).

Tabela 5:

5		Grupa leczenia	Zwiększanie dawki
	Część 1	Octan fludrokortyzonu 1 mg/0,1 ml w dniu 0	Jeżeli przy danym poziomie dawki u 3 pacjentów nie wystąpi toksyczność ograniczająca dawkę, dawkę należy zwiększyć do następującego poziomu:
10	Część 2	Octan fludrokortyzonu 2 mg/0,1 ml	

Tabela 6:

	Jak ustalono	Liczba punktów czasowych	Przybliżona objętość na punkt czasowy (ml)	Przybliżona objętość próbki w trakcie badania (ml)
15	Farmakokinetyka	4/9	4	36
	Hematologia	5/9	4	36
	Biochemia (w tym HCG/LH/FSH)	5/9	8,5	76,5

Piśmiennictwo

20 Aruna Gorusupudi, Kelly Nelson, and Paul S Bernstein, The Age-Related Eye Disease 2 Study: Micronutrients in the Treatment of Macular Degeneration. American Society for Nutrition. Adv Nutr. 2017;8:40-53; doi:10.3945/an.116.013177.

Rishi P. Singh, Advances in the Treatment of Dry Age-Related Macular Degeneration: Preventing and treating geographic atrophy:
25 <https://consultqd.clevelandclinic.org/2017/01/advances-treatment-dry-age-related-macular-degeneration/>

Riccardo Natoli, Nilisha Fernando, Michele Madigan, Joshua A. Chu-Tan, Krisztina Valter, Jan Provis and Matt Rutar, Microglia-derived IL-1 β promotes chemokine expression by Müller cells and RPE in focal retinal degeneration. Molecular Neurodegeneration (2017) 12:31 DOI 10.1186/s13024-017-0175-y

30 (Natoli et al. b) Riccardo Natoli, Nilisha Fernando, Haihan Jiao, Tanja Racic, Michele Madigan, Nigel L. Barnett, Joshua A. Chu-Tan, Krisztina Valter, Jan Provis, and

Matt Rutar, Retinal Macrophages Synthesize C3 and Activate Complement in AMD and in Models of Focal Retinal Degeneration. IOVS, June 2017, 58:7, pp 2977-2990

<http://iovs.arvojournals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/iovs/936282/>

Matt Rutar, Riccardo Natoli, Peter Kozulin, Krisztina Valter, Paul Gatenby, and

5 Jan M. Provis, Analysis of Complement Expression in Light-Induced Retinal Degeneration: Synthesis and Deposition of C3 by Microglia/Macrophages Is Associated with Focal Photoreceptor Degeneration. Investigative Ophthalmology & Visual Science, July 2011, Vol. 52, No. 8.

10 Rozen S, Skaletsky H. Primer3 on the WWW for general users and for biologist programmers. Methods Mol Biol. 2000;132:365-386.

15

20

25

30

ZASTRZEŻENIA PATENTOWE

1. Kompozycja farmaceutyczna zawierająca terapeutycznie skuteczną ilość fludrokortyzonu, octanu fludrokortyzonu lub acetonidu fludrokortyzonu do stosowania w
5 leczeniu zaniku geograficznego.
2. Kompozycja do zastosowania według zastrzeżenia 1, przy czym fludrokortyzon, octan fludrokortyzonu lub acetonid fludrokortyzonu jest zdolny do modulowania aktywności zarówno receptora mineralokortykoidowego, jak i receptora glukokortykoidowego.
3. Kompozycja do zastosowania według dowolnego z powyższych zastrzeżeń,
10 zawierająca ponadto triamcynolon lub acetonid triamcynolonu.
4. Kompozycja do zastosowania według dowolnego z zastrzeżeń 1 do 3, przy czym kompozycja dodatkowo zawiera jeden lub więcej mineralokortykoidów.
5. Kompozycja do zastosowania według dowolnego z powyższych zastrzeżeń, przy czym kompozycja farmaceutyczna jest wstrzykiwana do oka.
- 15 6. Kompozycja do zastosowania według dowolnego z powyższych zastrzeżeń, przy czym co najmniej jeden środek przeciwzapalny jest dostarczany w postaci dawki jednostkowej.
7. Kompozycja do zastosowania według dowolnego z powyższych zastrzeżeń, przy czym kompozycja jest wolna od środków konserwujących.
- 20 8. Kompozycja do zastosowania według dowolnego z powyższych zastrzeżeń, przy czym fludrokortyzon; octan fludrokortyzonu; lub acetonid fludrokortyzonu zawiera fludrokortyzon o przedłużonym uwalnianiu; octan fludrokortyzonu; lub acetonid fludrokortyzonu lub kompozycję o przedłużonym uwalnianiu.
9. Kompozycja do zastosowania według dowolnego z powyższych zastrzeżeń, przy
25 czym fludrokortyzon; octan fludrokortyzonu; lub acetonid fludrokortyzonu lub kompozycja jest sterylizowana.
10. Kompozycja do zastosowania według dowolnego z powyższych zastrzeżeń, zawierająca ponadto co najmniej jeden dodatkowy środek lub podająca co najmniej jeden dodatkowy środek.
- 30 11. Kompozycja do zastosowania według zastrzeżenia 10, przy czym dodatkowy środek zawiera anty-VEGF (środek przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłónka naczyniowego).

12. Kompozycja do zastosowania według zastrzeżenia 11, przy czym środek anty-VEGF zawiera jeden lub więcej spośród następujących: ranibizumab (nazwa handlowa Lucentis®); aflibercept (nazwa handlowa Eylea®); bewacizumab (nazwa handlowa Avastin®) i OPT-302.

13. Kompozycja do zastosowania według dowolnego z powyższych zastrzeżeń, przy
5 czym leczenie obejmuje leczenie profilaktyczne.

14. Kompozycja do zastosowania według dowolnego z zastrzeżeń 3 do 13, przy czym triamcynolon i/lub acetonid triamcynolonu jest zawarty w stężeniu od 3,0 do 5,0 mg/ml.

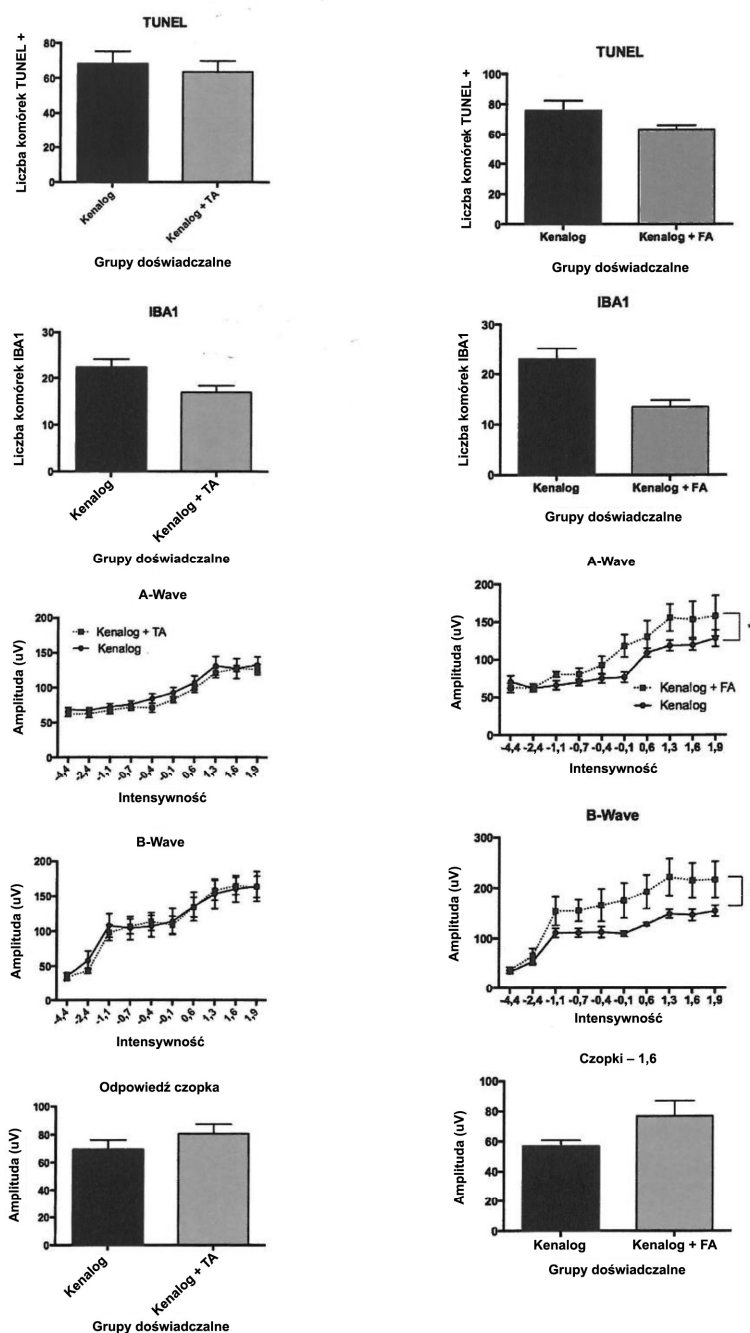
10

15

20

25

30



Wyniki badań eksperymentalnych in vivo: Pomiary śmierci komórek (TUNEL), rekrutacji makrofagów (IBA1) i funkcji (ERG) po uszkodzeniu fotooksydacyjnym, z leczeniem kortykosteroidami (TA po lewej, FA po prawej) lub bez leczenia (tylko nośnik Kenalog)

Figura 1



Figura 2A

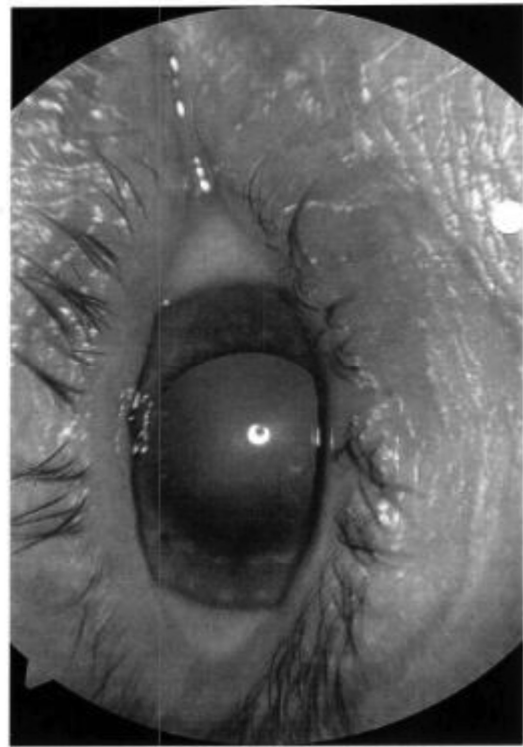


Figura 2B

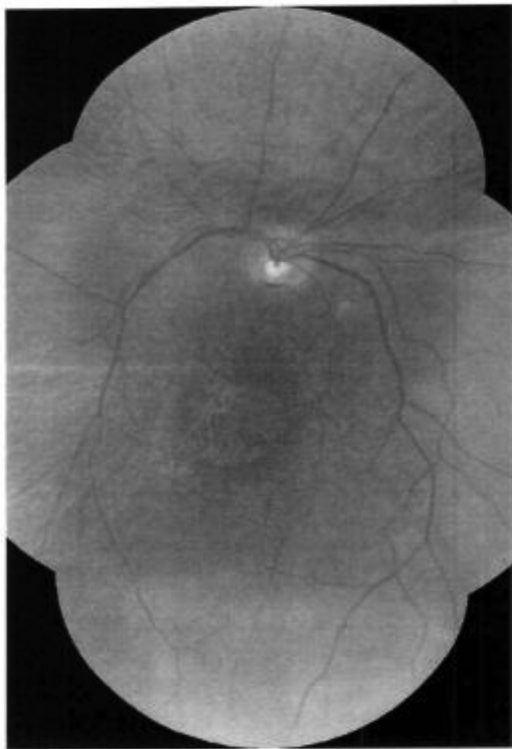


Figura 2C



Figura 2D

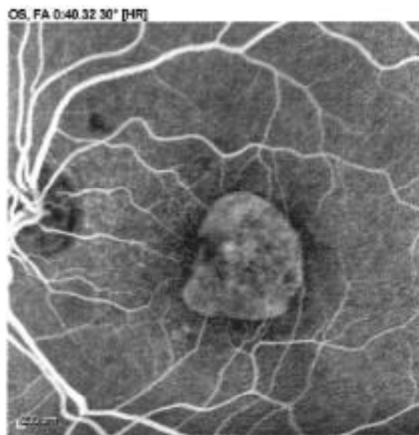


Figura 2E

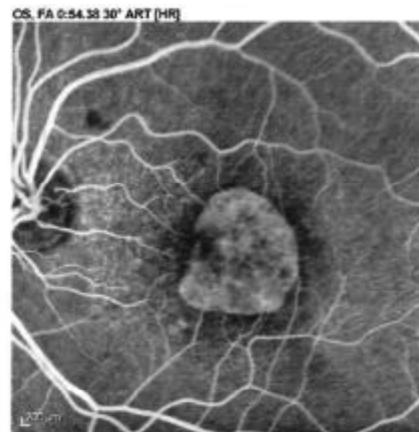


Figura 2F

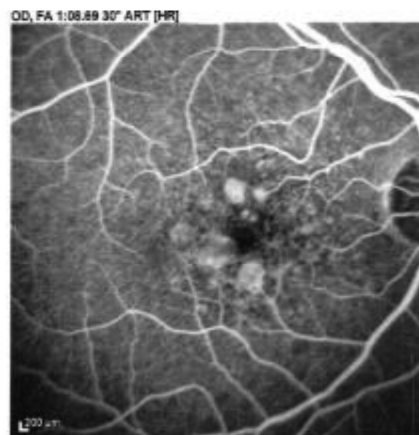


Figura 2G



Figura 2H



Figura 2I

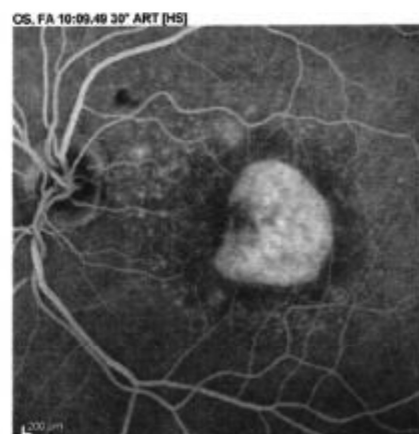


Figura 2J

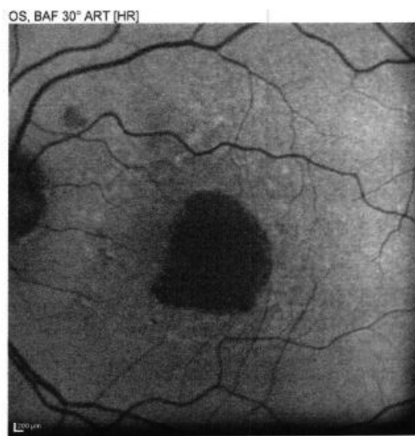


Figura 2K

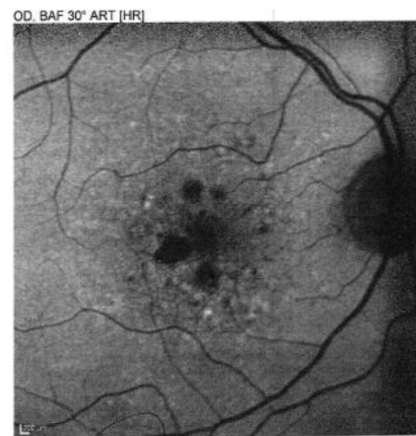


Figura 2L

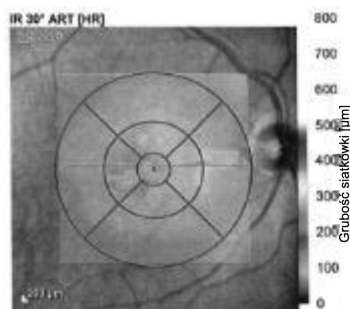


Figura 2M

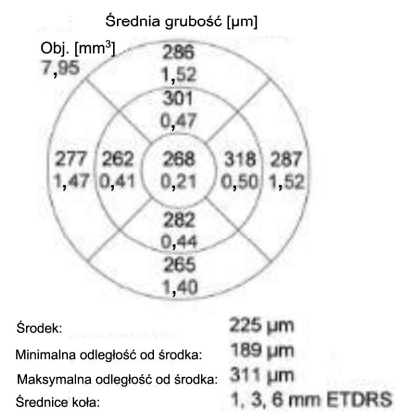


Figura 2N

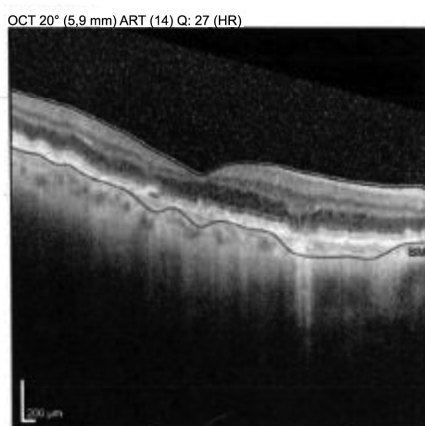


Figura 2O

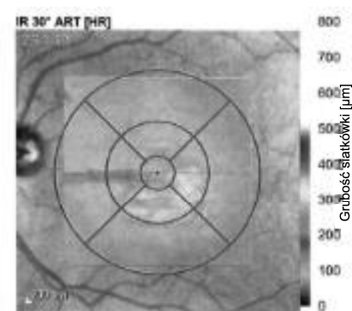


Figura 2P

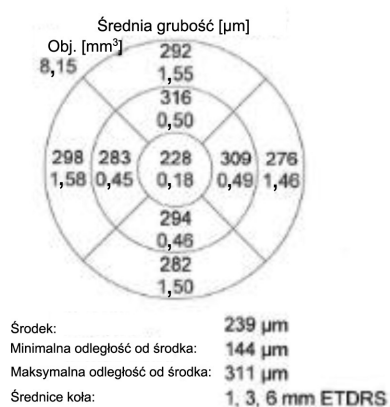


Figura 2Q

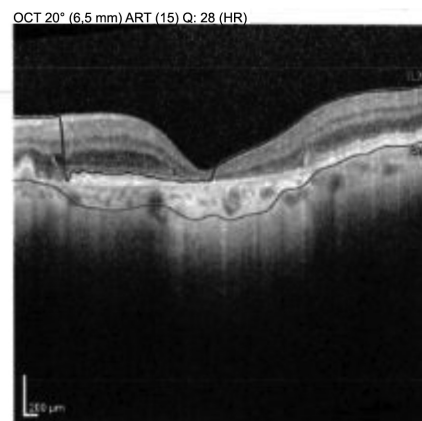


Figura 2R

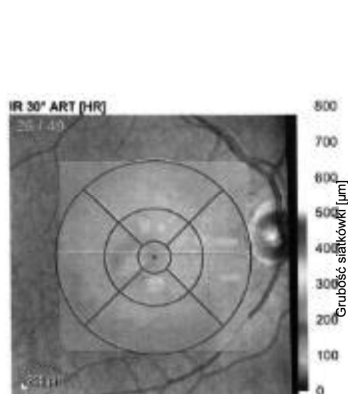


Figura 3A

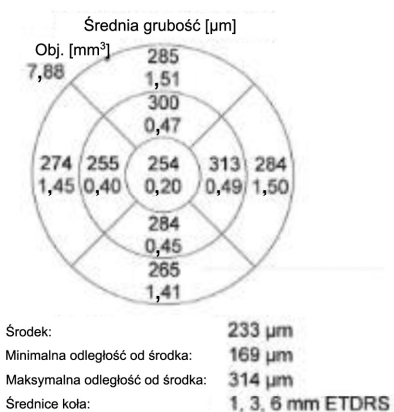


Figura 3B

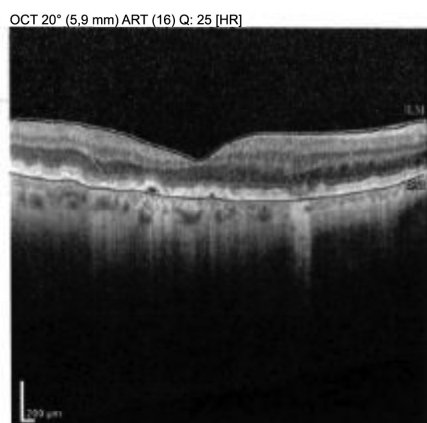


Figura 3C

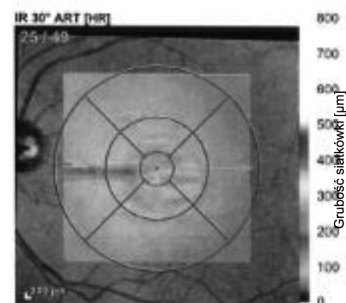


Figura 3D

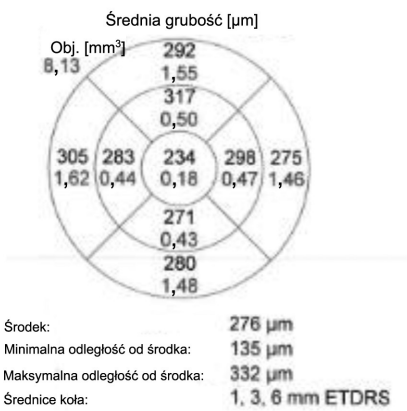


Figura 3E



Figura 3F



Figura 3G

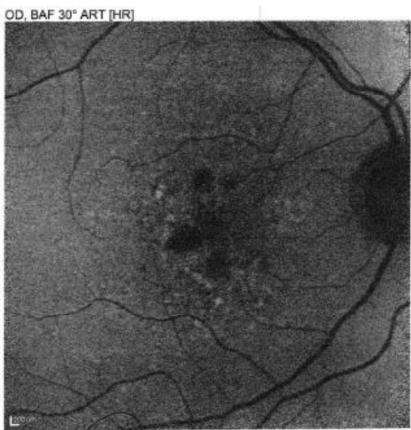


Figura 3H

001 - 000 1 - J-B
ośrodka # uczestnika Inicjały uczestnika

EC_FCA-001
ARKUSZ ROBOCZY BCVA (4M)

Oko Co Pty Ltd

- Użyj dowolnego wykresu ETDRS, ale pamiętaj, aby zachować spójność między uczestnikami i wizytami.
- Jeśli przy 4M nie można odczytać żadnych liter, należy przesunąć uczestnika do 1M.

Prawe oko (OD): G/- 1.50 G/- 1.00 x 0.05	Lewe oko (OD): G/- 2.00 G/- 1.00 x 0.15
---	--

Wizyta: ☐ Badanie przesiewowe ☐ Wizyta początkowa ☒ Obserwacja w dniu 1 ☐ Obserwacja w dniu 7 ☐ Obserwacja w dniu 14 ☐ Obserwacja w dniu 28 ☐ Obserwacja w dniu 60 ☐ Obserwacja w dniu 90 ☐ Obserwacja w dniu 150 ☐ Wizyta nieplanowana #			
OD		OS	
używany wykres	Snellen	używany wykres	
NCKZO	5	D S R K N	4
R H S D K	5	C K Z O H	4
D O V H R	5	O N R K D	4
C Z R H S	5	K Z V D C	2
O N H R C	5	V S H Z O	1
D K S N V	5	H D K C R	
Z S O K N	5	C S R H N	
C K D N R	5	S V Z D K	
S R Z K D	5	N C V O Z	
L Z O V C	4	R H S D V	
N V D O K		S N R O H	
V H C N O		O D H K R	
S V H C Z		Z K C S N	
O Z D V K		C R H D V	
A. Całkowity brak poprawnych wyników dla 4 m *jeśli <20, przejdź do 1m Dodaj +0,75 Sph	49	A. Całkowity brak poprawnych wyników dla 4 m *jeśli <20, przejdź do 1m Dodaj +0,75 Sph	15
NCKZO	20/800	D S R K N	5
R H S D K	20/640	C K Z O H	5
D O V H R	20/500	O N R K D	4
C Z R H S	20/400	K Z V D C	4
O N H R C	20/320	V S H Z O	4
D K S N V	20/250	H D K C R	4
B. Łącznie poprawne dla 1m	0	B. Łącznie poprawne dla 1m	26
C. Dodaj 3D JEŚLI > 6/60	30	C. Dodaj 3D JEŚLI > 6/60	0
Suma A, B, C	79	Suma A, B, C	41

Podpis technika BCVA

8 stycznia 2019 r
Data

Figura 4A

001 - 000 1 - J-B
ośrodka # uczestnika Inicjały uczestnika

EC_FCA-001
ARKUSZ ROBOCZY LLVA (4M)

Oko Co Pty Ltd

- * Użyj dowolnego wykresu ETDRS, ale pamiętaj, aby zachować spójność między uczestnikami i wizytami.
- * Jeśli przy 4M nie można odczytać żadnych liter, należy przesunąć uczestnika do 1M.

Prawe oko (OD): 0-1.50 0-1.00 x 0.05	Lewe oko (OD): 0-1.50 0-1.00 x 0.05
---	--

Wizyta: ☐ Badanie przesiewowe ☐ Wizyta początkowa ☒ Obserwacja w dniu 1 ☐ Obserwacja w dniu 7 ☐ Obserwacja w dniu 14 ☐ Obserwacja w dniu 28 ☐ Obserwacja w dniu 60 ☐ Obserwacja w dniu 90 ☐ Obserwacja w dniu 150 ☐ Wizyta nieplanowana #_			
OD		OS	
używany wykres	Snellen	używany wykres	
NCKZO	5	DSRKN	4
RHSDK	5	CKZOH	
DOVHR	5	ONRKD	
CZRHS	5	KZVDC	
ONHRC	4	VSHZO	
DKSNV	3	HDKCR	
ZSOKN		CSRHN	
CKDNR		SVZDK	
SRZKD		NCVOZ	
HZOV		RHSDV	
NVDOK		SNROH	
VHCNO		ODHKR	
SVHCZ		ZKCSN	
OZDVK		CRHDV	
A. Całkowity brak poprawnych wyników dla 4 m *jeśli <20, przejdź do 1m Dodaj +0,75 Sph	27	A. Całkowity brak poprawnych wyników dla 4 m *jeśli <20, przejdź do 1m Dodaj +0,75 Sph	4
NCKZO	20/800	DSRKN	5
RHSDK	20/640	CKZOH	5
DOVHR	20/500	ONRKD	5
CZRHS	20/400	KZVDC	4
ONHRC	20/320	VSHZO	4
DKSNV	20/250	HDKCR	3
B. Łącznie poprawne dla 1m	-	B. Łącznie poprawne dla 1m	26
C. Dodaj 3D JEŚLI > 6/60	30	C. Dodaj 3D JEŚLI > 6/60	-
Suma A, B, C	57	Suma A, B, C	30

Podpis technika BCVA

8 stycznia 2019 r
Data

Figura 4B

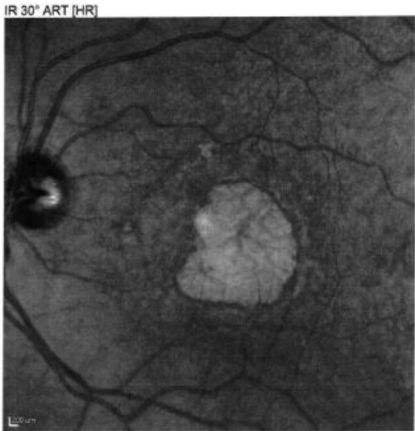


Figura 4C

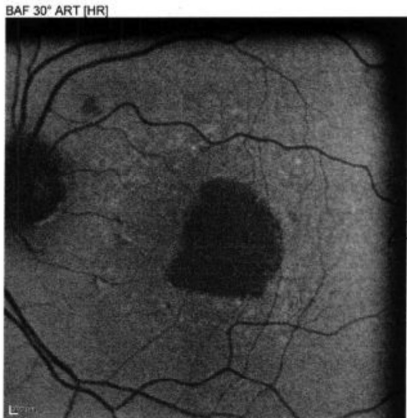


Figura 4D

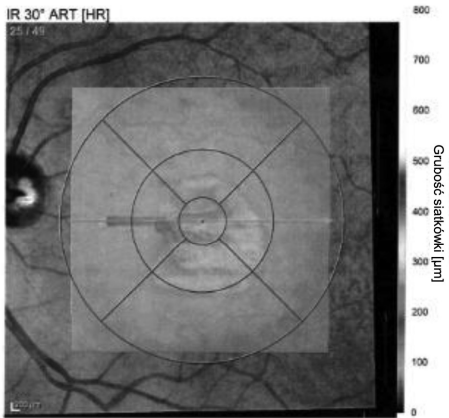


Figura 4E

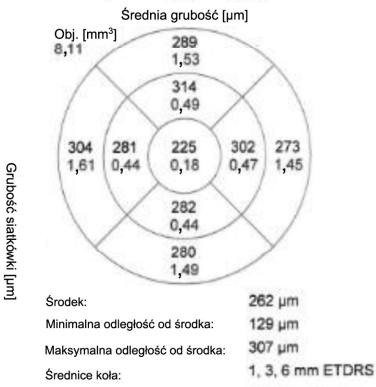


Figura 4F

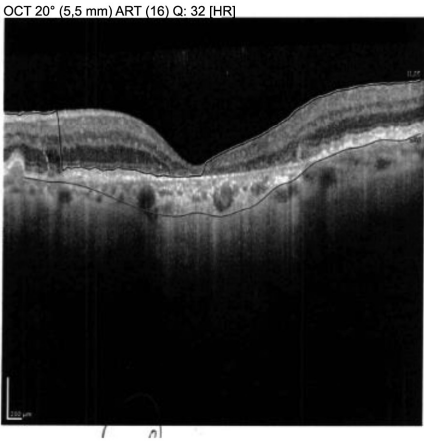


Figura 4G



Figura 5A

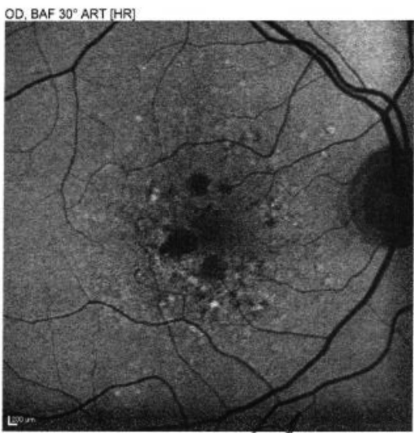


Figura 5B

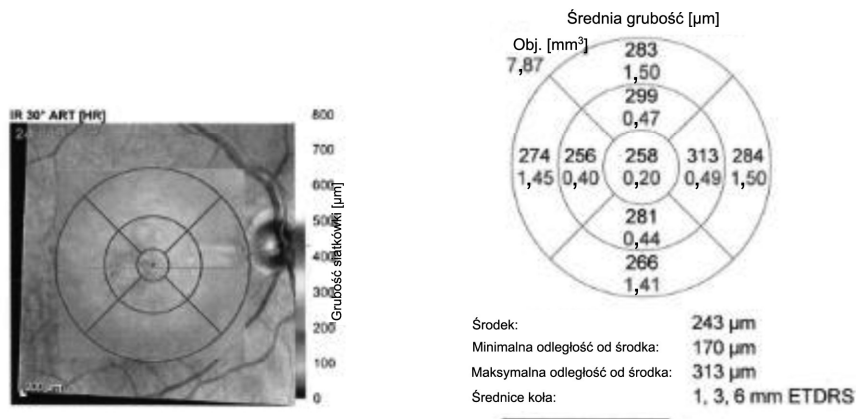


Figura 5C

Figura 5D



Figura 5E

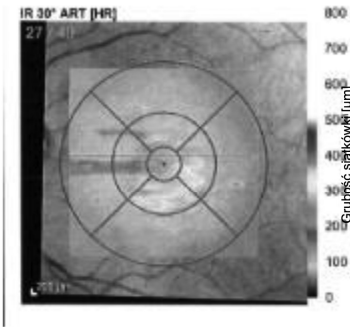


Figura 5F

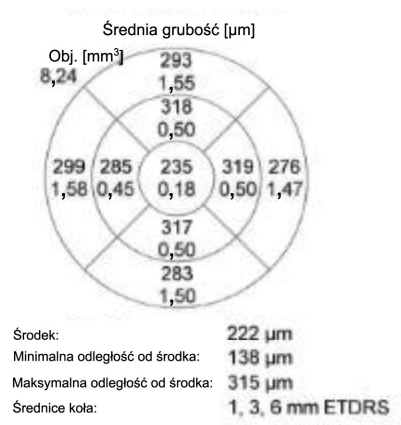


Figura 5G

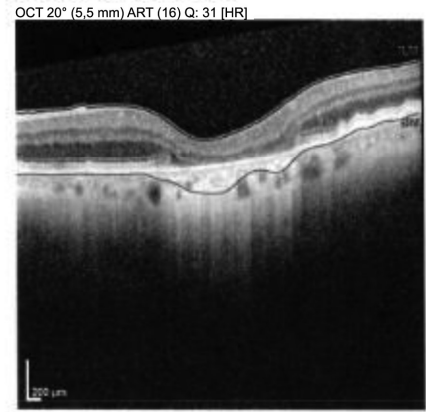


Figura 5H

001 - 0001 - J-B
ośrodka # uczestnika Inicjały uczestnika

EC_FCA-001
ARKUSZ ROBOCZY BCVA (4M)

Oko Co Pty Ltd

- Użyj dowolnego wykresu ETDRS, ale pamiętaj, aby zachować spójność między uczestnikami i wizytami.
- Jeśli przy 4M nie można odczytać żadnych liter, należy przesunąć uczestnika do 1M.

Prawe oko (OD): $+1.00$ $+1.00 \times 0.05$ Lewe oko (OD): -2.00 -1.00×0.15

Wizyta: ☐ Badanie przesiewowe ☐ Wizyta początkowa ☐ Obserwacja w dniu 1 ☐ Obserwacja w dniu 7 ☒ Obserwacja w dniu 14				
☐ Obserwacja w dniu 28 ☐ Obserwacja w dniu 60 ☐ Obserwacja w dniu 90 ☐ Obserwacja w dniu 150				
☐ Wizyta nieplanowana #				
OD			OS	
używany wykres		Snellen	używany wykres	
NCKZO	5	20/200	DSRKN	5
RHSDK	5	20/160	CKZOH	4
DOVHR	5	20/125	ONRKD	1
CZRHS	5	20/100	KZVDC	2
ONHRC	5	20/80	VSHZO	3
DKSNV	5	20/63	HDKCR	
ZSON	5	20/50	CSRHN	
CKDNB	5	20/40	SVZDK	
SRZKD	5	20/32	NCVOZ	
BZQVC	4	20/25	RHSDV	
NVDOK		20/20	SNROH	
VHCNO		20/16	ODHKR	
SVHCZ		20/13	ZKCSN	
OZDVK		20/10	CRHDV	
A. Całkowity brak poprawnych wyników dla 4 m *jeśli <20, przejdź do 1m Dodaj +0,75 Sph	49		A. Całkowity brak poprawnych wyników dla 4 m *jeśli <20, przejdź do 1m Dodaj +0,75 Sph	18
NCKZO		20/800	DSRKN	5
RHSDK		20/640	CKZOH	5
DOVHR		20/500	ONRKD	5
CZRHS		20/400	KZVDC	4
ONHRC		20/320	VSHZO	4
DKSNV		20/250	HDKCR	3
B. Łącznie poprawne dla 1m	-		B. Łącznie poprawne dla 1m	26
C. Dodaj 3D JEŚLI > 6/60	30		C. Dodaj 3D JEŚLI > 6/60	-
Suma A, B, C	79		Suma A, B, C	44

Podpis technika BCVA

21 stycznia 2019 r.
Data

Figura 5H

001 - 000 1 - J-B
 # ośrodka # uczestnika Inicjały uczestnika

EC_FCA-001
 ARKUSZ ROBOCZY LLVA (4M)

Oko Co Pty Ltd

- Użyj dowolnego wykresu ETDRS, ale pamiętaj, aby zachować spójność między uczestnikami i wizytami.
- Jeśli przy 4M nie można odczytać żadnych liter, należy przesunąć uczestnika do 1M.

Prawe oko (OD): 0/-1.50 0/-1.00 x 0.05 Lewe oko (OS): 0/-2.00 0/-1.00 x 0.15

Wizyta: ☐ Badanie przesiewowe ☐ Wizyta początkowa ☐ Obserwacja w dniu 1 ☐ Obserwacja w dniu 7 ☒ Obserwacja w dniu 14 ☐ Obserwacja w dniu 28 ☐ Obserwacja w dniu 60 ☐ Obserwacja w dniu 90 ☐ Obserwacja w dniu 150 ☐ Wizyta nieplanowana #			
OD		OS	
używany wykres	Snellen	używany wykres	Snellen
NCKZO	5	DSRKN	4
RHSDK	5	CKZOH	2
DOVHR	5	ONRKD	2
CZRHS	5	KZVDC	2
ONHRC	5	VSHZO	2
DKSNV	5	HDKCR	
ZSOKN	5	CSRHN	
CKDNR	4	SVZDK	
SRZKD	1	NCVOZ	
HZOVC		RHSDV	
NVDOK		SNROH	
VHCNO		ODHKR	
SVHCZ		ZKCSN	
OZDVK		CRHDV	
A. Całkowity brak poprawnych wyników dla 4 m *jeśli <20, przejdź do 1m Dodaj +0,75 Sph	40	A. Całkowity brak poprawnych wyników dla 4 m *jeśli <20, przejdź do 1m Dodaj +0,75 Sph	12
NCKZO		DSRKN	5
RHSDK		CKZOH	5
DOVHR		ONRKD	4
CZRHS		KZVDC	3
ONHRC		VSHZO	4
DKSNV		HDKCR	4
B. Łącznie poprawne dla 1m	-	B. Łącznie poprawne dla 1m	25
C. Dodaj 3D JEŚLI > 6/60	30	C. Dodaj 3D JEŚLI > 6/60	-
Suma A, B, C	70	Suma A, B, C	37

13
 Podpis technika BCVA

21 stycznia 2019 r.
 Data

Figura 5I

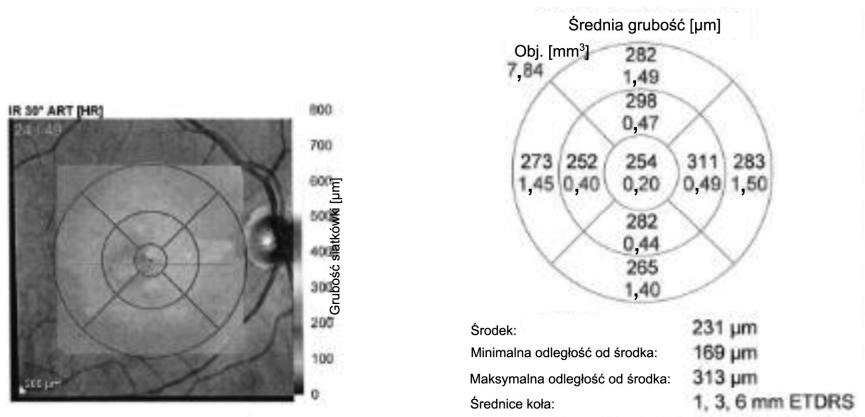


Figura 6A

Figura 6B

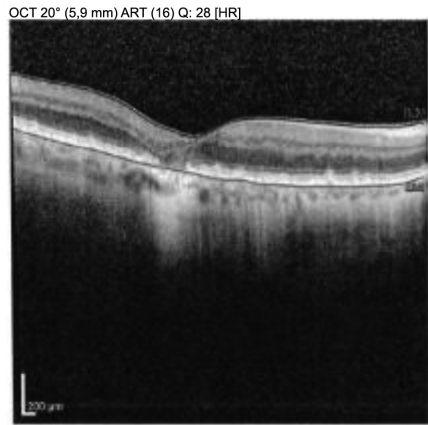


Figura 6C

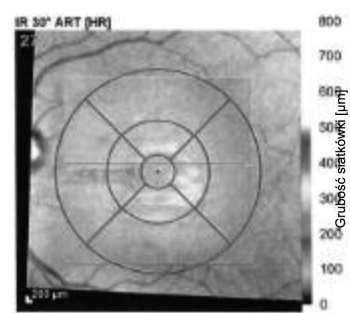


Figura 6D

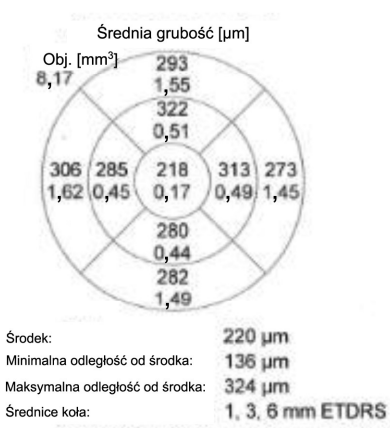


Figura 6E



Figura 6F

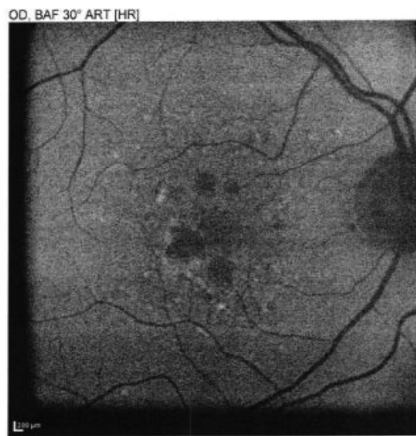


Figura 6G



Figura 6H

001 - 0001 - J-B
ośrodka # uczestnika Inicjały uczestnika

EC FCA-001
ARKUSZ ROBOCZY LLVA (4M)

Oko Co Pty Ltd

- Użyj dowolnego wykresu ETDRS, ale pamiętaj, aby zachować spójność między uczestnikami i wizytami.
- Jeśli przy 4M nie można odczytać żadnych liter, należy przesunąć uczestnika do 1M.

Prawe oko (OD): 0-150 0-1.00 x 0.05 Lewe oko (OD): 0-200 0-1.00 x 0.15

Wizyta: ☐ Badanie przesiewowe ☐ Wizyta początkowa ☐ Obserwacja w dniu 1 ☐ Obserwacja w dniu 7 ☐ Obserwacja w dniu 14 ☒ Obserwacja w dniu 28 ☐ Obserwacja w dniu 60 ☐ Obserwacja w dniu 90 ☐ Obserwacja w dniu 150 ☐ Wizyta nieplanowana #			
OD		OS	
używany wykres	Snellen	używany wykres	Snellen
NCKZO	5	DSRKN	5
RHSDK	5	CKZOH	1
DOVHR	5	ONRKD	2
CZRHS	5	KZVDC	1
ONHRC	5	VSHZO	
DKSNV	5	HDKCR	
ZSOKN	5	CSRHN	
CKDNB	3	SVZDK	
SRZKD		NCVOZ	
HZOV C		RHSDV	
NVDOK		SNROH	
VHCNO		ODHKR	
SVHCZ		ZKCSN	
OZDVK		CRHDV	
A. Całkowity brak poprawnych wyników dla 4 m *jeśli <20, przejdź do 1m Dodaj +0,75 Sph	38	A. Całkowity brak poprawnych wyników dla 4 m *jeśli <20, przejdź do 1m Dodaj +0,75 Sph	9
NCKZO	20/800	DSRKN	5
RHSDK	20/640	CKZOH	4
DOVHR	20/500	ONRKD	5
CZRHS	20/400	KZVDC	5
ONHRC	20/320	VSHZO	5
DKSNV	20/250	HDKCR	4
B. Łącznie poprawne dla 1m	-	B. Łącznie poprawne dla 1m	28
C. Dodaj 3D JEŚLI > 6/60	30	C. Dodaj 3D JEŚLI > 6/60	-
Suma A, B, C	68	Suma A, B, C	37

Podpis technika BCVA

4 lutego 2019 r.
Data

Figura 6I

001 - 0001 - J-B
ośrodka # uczestnika Inicjały uczestnika

EC_FCA-001
ARKUSZ ROBOCZY BCVA (4M)

Oko Co Pty Ltd

- Użyj dowolnego wykresu ETDRS, ale pamiętaj, aby zachować spójność między uczestnikami i wizytami.
- Jeśli przy 4M nie można odczytać żadnych liter, należy przesunąć uczestnika do 1M.

Prawe oko (OD): G-1,50 G-1,00 x 0,05 Lewo oko (OS): G-2,00 G-1,00 x 0,15

Wizyta: ☐ Badanie przesiewowe ☐ Wizyta początkowa ☐ Obserwacja w dniu 1 ☐ Obserwacja w dniu 7 ☐ Obserwacja w dniu 14 ☐ Obserwacja w dniu 28 ☐ Obserwacja w dniu 60 ☐ Obserwacja w dniu 90 ☐ Obserwacja w dniu 150 ☐ Wizyta nieplanowana #				
OD			OS	
używany wykres		Snellen	używany wykres	
NCKZO	5	20/200	DSRKN	4
RHSDK	5	20/160	CKZOH	3
DOVHR	5	20/125	ONRKYD	3
CZRHS	5	20/100	KZVDC	1
ONHRC	5	20/80	VSHZO	
DKSNV	5	20/63	HDKCR	
ZSRKN	5	20/50	CSRHN	
CKDNR	4	20/40	SVZDK	
SRZKD	4	20/32	NCVOZ	
HZOV C		20/25	RHSDV	
NVDOK		20/20	SNROH	
VHCNO		20/16	ODHKR	
SVHCZ		20/13	ZKCSN	
OZDVK		20/10	CRHDV	
A. Całkowity brak poprawnych wyników dla 4 m *jeśli <20, przejdź do 1m Dodaj +0,75 Sph	43		A. Całkowity brak poprawnych wyników dla 4 m *jeśli <20, przejdź do 1m Dodaj +0,75 Sph	11
NCKZO		20/800	DSRKN	5
RHSDK		20/640	CKZOH	5
DOVHR		20/500	ONRKYD	5
CZRHS		20/400	KZVDC	4
ONHRC		20/320	VSHZO	3
DKSNV		20/250	HDKCR	4
B. Łącznie poprawne dla 1m	-		B. Łącznie poprawne dla 1m	26
C. Dodaj 3D JEŚLI > 6/60	30		C. Dodaj 3D JEŚLI > 6/60	-
Suma A, B, C	73		Suma A, B, C	37

Podpis technika BCVA

4 lutego 2019 r.
Data

Figura 6J