



No. 13-275578- -00000-0000

Fecha: 2013-11-22 16:42:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: MÉTODO DE TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LA VISIÓN

SOLICITANTE: NOVARTIS AG, y VITAL ART AND SCIENCE
INCORPORATED

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel, Zuisa; (2) 2725 N. Spring Drive,
Richardson, Texas 75082

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 22 de noviembre de 2013



No. 13-275578- -00000-0000

Fecha: 2013-11-22 16:42:48

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 4

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000182

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **NOVARTIS AG, y VITAL ART AND SCIENCE INCORPORATED.**Dirección: (1) Lichtstrasse 35, CH-4056
Basel, Suiza. (2) 2725 N. Spring Drive, Richardson,
Texas 75082

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/036425

Fecha Mayo 04, 2012

Publicación Internacional No. WO 2012/166287 A1

Fecha Diciembre 06, 2012

6

Título (54) **MÉTODO DE TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LA VISIÓN**

Clasificación Internacional (51) CO7K 16/22, A61P 27/02

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 27, 2011

(31) Número de
Solicitud

61/490,774

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha _____



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



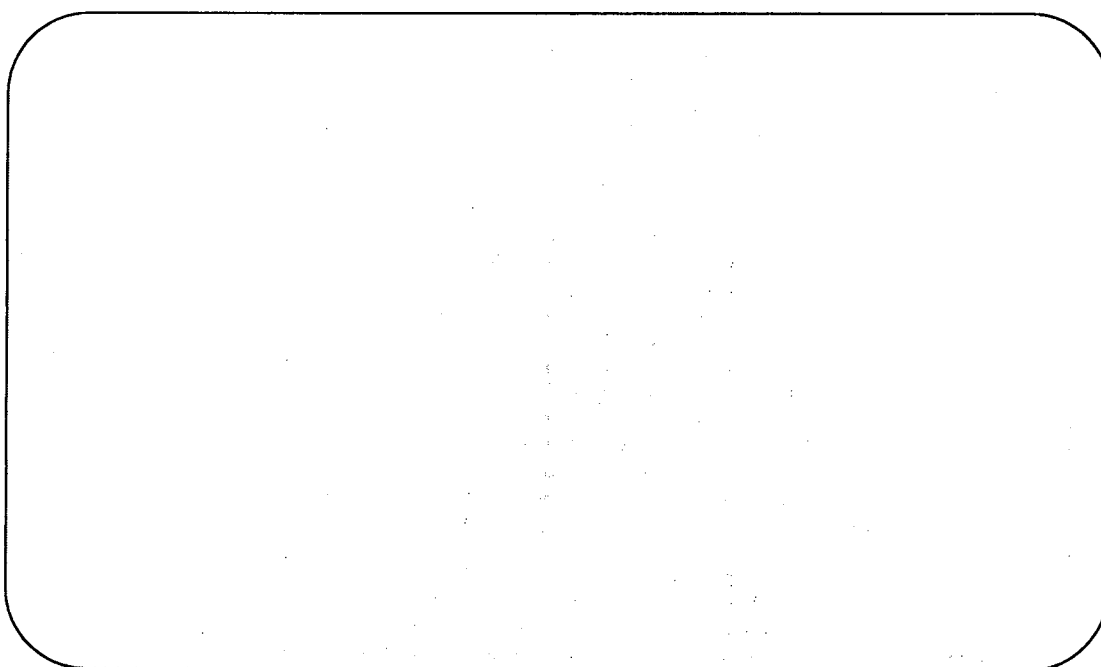
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

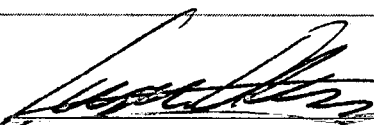


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES**PCT/US2012/036425****Craig SMITH**

4111 East Madison
Street #223, Seattle,
Washington 98112
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

Yi-Zhong WANG

3224 San Patricio Drive,
Plano, Texas 75025
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

Michael B. BARTLETT

2725 N. Spring Drive,
Richardson, Texas 75082
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 113200

Bogotá D.C., Noviembre 07 de 2013 - 13:00:01

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	201243022	06/11/2013	4.770.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-275578- -00000-0000

Fecha: 2013-11-22 16:42:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 7 de 2013 - 13:00:02

		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: <u>13</u> / <u>11</u> / <u>22</u> AAAA MM DD	
		Recorrido: 3	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-275578-	0	2
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: El CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 8 ARCHIVOS. 8 EN FORMATO P.D.F, LOS CUALES FUERON PROCESADOS.

ce

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-275578- -00000-0000

Fecha: 2013-11-22 16:42:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PI02-F00 (2009-11-10)

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA OLARTEMOURE OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA. Espacio reservado para el adhesivo de radicación.			
PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL P2013/000182			
SOLICITUD DE: 1 X Patente de Invención. Patente de Modelo de Utilidad.			



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA: _____
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2012/036425

Craig SMITH

4111 East Madison
Street #223, Seattle,
Washington 98112
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

Yi-Zhong WANG

3224 San Patricio Drive,
Plano, Texas 75025
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

Michael B. BARTLETT

2725 N. Spring Drive,
Richardson, Texas 75082
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376 - 1993 Minjusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City, Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland


Arthur Conz

Pascal Traub

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *H. Stahelin*

3. in his/her function as *Off. Reg.*

4. and certified by the seal of the *Gericht*

Certified *03. Aug. 2006*

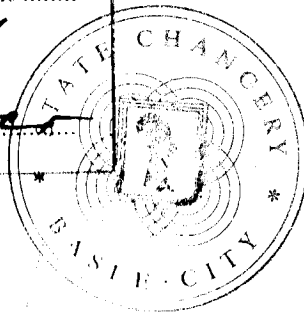
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2091 R584*

9. Seal/stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 December 2012 (06.12.2012)

(10) International Publication Number
WO 2012/166287 A1

(51) International Patent Classification:
C07K 16/22 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/036425

(22) International Filing Date:
4 May 2012 (04.05.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/490,774 27 May 2011 (27.05.2011) US

(71) Applicants (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH). **VITAL ART AND SCIENCE INCORPORATED** [US/US]; 2725 N. Spring Drive, Richardson, Texas 75082 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SMITH, Craig** [US/US]; 4111 East Madison Street #223, Seattle, Washington 98112 (US). **WANG, Yi-Zhong** [US/US]; 3224 San Patricio Drive, Plano, Texas 75025 (US). **BARTLETT, Michael B.** [US/US]; 2725 N. Spring Drive, Richardson, Texas 75082 (US).

(74) Agent: **HOLMES, Andrew K.**; Novartis Pharmaceuticals Corporation, Patent Department, Bldg. 101, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: METHOD OF TREATING VISION DISORDERS

(57) Abstract: This invention is in the field of the treatment of eye disorders. In particular, it relates to the use of a remote monitoring system for determining patient response to therapeutic treatment, in particular with VEGF antagonists.



WO 2012/166287 A1

METHOD OF TREATING VISION DISORDERS

TECHNICAL FIELD

This invention is in the field of the treatment of eye disorders. In particular, it relates to the use of a remote monitoring system for determining patient response to therapeutic treatments, in particular treatment with VEGF antagonists.

BACKGROUND ART

Eye disorders mediated by VEGF such as age-related macular degeneration are a major public health problem that have a devastating effect upon patients and marked adverse financial consequences for economies. One study estimated that the cost of age-related macular degeneration to the US economy in terms of losses to the gross domestic product to be in the region of \$30 billion (Brown et al. 2005, Trans Am Ophthalmol Soc. 103:173–186).

Of course, treatments for such disorders exist, including ranibizumab (Lucentis®), while others are currently in clinical trials, such as the VEGF Trap-Eye (aflibercept, EYLEA®) being developed by Regeneron and Bayer. Off label treatment using bevacizumab (Avastin®) has also been described.

Traditionally, the therapies are given according to strict (fixed) dosing regimens. However, there is evidence to suggest that in some cases treating “as needed” (or pro re nata) can result in the same or similar therapeutic outcome as treatment by such a strict dosing regimen. This still requires regular patient monitoring by a physician, which is both a burden on the physician’s and patient’s time.

There is therefore a need for a method of monitoring patient response to treatment of eye disorders which is convenient to both the patient and physician. There is a further need for a method of monitoring patient response to treatment of eye disorders and correlating such response to a therapeutic regime or protocol.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

It has been discovered that it is possible to monitor patient vision remotely using a hand held device which can measure the patient’s visual function and then communicate the results to the physician (or other caregiver). In one embodiment, the hand held device may send the results remotely to the physician. The physician is then able to monitor the patient’s response to treatment, perhaps even on a more frequent basis than would traditionally be feasible and then

decide on if and when the patient's treatment should stop and if and when the patient should be retreated.

The invention provides a method of treating an eye disorder in a patient, wherein (i) the patient is administered a therapy, and (ii) the patient's response to treatment is monitored remotely by the physician.

The administration of the drug may be performed by the physician or caregiver, or be self-administered by the patient. The delivery route may be as approved for the therapy selected, such as subcutaneous injection, IV injection, intra-ocular injection, intra-vitreous injection, oral, inhalation, topical or other routes as known to the art. In one embodiment, the therapy may comprise non-drug therapy.

The invention further provides a method of treating an eye disorder in a patient, wherein (i) the patient is administered a VEGF antagonist, and (ii) the patient's response to treatment is monitored remotely by the physician.

The methods may further comprise the step of (iii) altering the patient's treatment regime such that visual function is maintained above a threshold level.

The methods may also further comprise the initial step of preliminarily assessing visual function prior to selecting a treatment.

In another embodiment, the invention provides a method of determining when a patient suffering from an eye disorder requires retreatment, comprising the steps of (i) measuring the patient's visual function, (ii) administering a therapy, such as a VEGF antagonist, (iii) monitoring the patient's visual function remotely, and (iv) retreating the patient when visual function drops below a threshold level. In this embodiment, step (ii) above may be modified such that the therapy (such as a VEGF antagonist) is administered at regular intervals until a stable level of visual function is maintained. Optionally, step (i) may be carried out remotely, but typically it is carried out in person by the physician in person. Optionally, between steps (iii) and (iv), the patient's visual function may be re-measured in person by a physician.

The invention also provides a VEGF antagonist for use in treating an eye disorder, wherein the patient's response to treatment is monitored remotely by the physician. Such a use may also comprise the step of altering the patient's treatment regime such that visual function is maintained above a threshold level.

In one embodiment, the monitoring is carried out using a portable device. In one embodiment, the monitoring is carried out using a non-portable device. In one embodiment, the monitoring is carried out using a hand held device.

5 In one embodiment the invention provides for a method of assessing, evaluating and/or treating a subject having a condition, disease or disorder which has a component which manifests in a visual test such as described herein. For example, a subject having a neurological condition, disease or disorder may be assessed, evaluated and/or treated with respect to such condition, disease or disorder, in accordance with embodiments described herein.

10 A "VEGF antagonist" refers to a molecule capable of neutralizing, blocking, inhibiting, abrogating, reducing or interfering with VEGF activities including its binding to one or more VEGF receptors. VEGF antagonists include anti-VEGF antibodies and antigen-binding fragments thereof, receptor molecules and derivatives which bind specifically to VEGF thereby sequestering its binding to one or more receptors, anti-VEGF receptor antibodies and VEGF receptor antagonists such as small molecule inhibitors of the VEGFR tyrosine kinases, and
15 fusions proteins. In one embodiment, the VEGF antagonist is an antibody. In one embodiment, the VEGF antagonist is a mimetic of the VEGF receptor. In one embodiment, the VEGF antagonist is ranibizumab. In one embodiment, ranibizumab is administered in a dose of 0.3mg or 0.5mg. In another embodiment, the VEGF antagonist is VEGF Trap-Eye (aflibercept, EYLEA®). In one embodiment, VEGF Trap-Eye is administered in a dose of 0.5mg or 2mg. In
20 one embodiment, the VEGF antagonist is bevacizumab (Avastin®). In one embodiment, bevacizumab is administered in a dose of 1.25mg or 2.5mg.

In one embodiment, the eye disorder is selected from choroidal neovascularisation, age-related macular degeneration (both wet and dry forms), macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO) including both branch RVO (bRVO) and central RVO (cRVO), choroidal
25 neovascularisation secondary to pathologic myopia (PM), or diabetic macular edema (DME). In one embodiment, the eye disorder is wet age-related macular degeneration (wet AMD).

As the patient's response to treatment is remotely monitored, the physician can easily determine when the patient should stop treatment and when they should return for re-treatment. Treatment would normally continue until the patient's visual function ceases to show improvement.
30 Re-treatment would normally occur when the patient's visual function begins to deteriorate, or deteriorates at a pre-defined rate or beyond a certain threshold.

Thus, the physician can modify the treatment regimen that the patient receives in order to create a regimen specifically tailored to the patient, to offer maximum benefit to the patient (e.g. in terms of minimal number of treatment procedures and reduced likelihood of adverse events as the patient is only treated when needed), physician (e.g. in terms of the patient is only seen when
5 needed, thus potentially freeing up physician time to see other patients) and payor (e.g. in that the patient only receives the number of treatments required to maintain eyesight/treat the disorder and is not given extra unnecessary costly treatments). Such personalised medicine and frequent monitoring is also believed to result in a better patient outcome, such as reduced deterioration of visual function, decreased likelihood of adverse events and improved
10 satisfaction.

Remote monitoring

By remote monitoring, we mean that the patient's response to treatment (in terms of improved visual function) is monitored by the physician without seeing the patient in person. Thus, the patient may be able to measure his own response to treatment and submit the results to the
15 physician for evaluation.

One way of doing this may be via a remote device that is able to carry out a sight test and automatically supply the results to the physician. In one embodiment, such a device is a hand held device, such as a personal digital assistant (PDA), gaming console (e.g. Nintendo DSTM), tablet computing device (e.g. an iPadTM) or smart phone (e.g. an iPhoneTM). Of course, the
20 device may be one specifically manufactured for the task. Examples of such devices for testing vision are found in WO2010/132304 and WO2010/132305, the contents of which are incorporated by reference. Other suitable devices which can serve as a platform for the sight test comprise personal computers, laptops, desktops, notepads, mainframes, or other devices with sufficient processing power and display capabilities.

25 Typically the device will have a display, cursor control and an interface port. The device may further comprise a camera. Thus, the device will display images to the patient who can then provide input via the device. Preferably the display is a touch-screen, such that the patient can input directly on the screen.

In one embodiment the display meets one or more of the following standards: (a) ANSI Z80.21-
30 1992 (R2004) for background luminance (i.e. it falls within the range 80 - 320 Cd/m²), (b) a contrast ratio of 300:1, 600:1 or greater, in accordance with ISO 8596, and (c) ISO 8596:1994(E) (i.e. has a colour temperature of 2500K to 7000K).

In one embodiment, the device comprises a camera that faces the patient while the test is being completed. The device may have facial recognition software loaded that, in combination with the camera, (a) allows the device to confirm the identity of the patient completing the test, (b) allows the device to confirm that the correct eye is being tested (i.e. that the patient has closed the correct eye, or has covered the correct eye with a patch), (c) allows the device to confirm the ambient light level/luminance in the location where the device and patient are located and/or (d) allows the device to confirm that the screen on which the test is displayed is maintained at a constant, preset distance from the patient's eyes. If any one or more of the following conditions are satisfied: (a) it is not possible to confirm the identity of the patient, (b) the incorrect eye is closed/covered, (c) the ambient light level/luminance is above or below predetermined threshold levels (e.g. $120 \text{ cd/m}^2 \pm 20\%$) and (d) the screen is too close or too far away from the patient's eyes, then the device will display a warning to the patient and optionally also send an alert to the physician. Optionally, the physician may also receive an alert if the patient receives one or more such warnings (e.g. 3, 5, 7, 10 or more such warnings). The device may additionally or alternatively include appropriate hardware or software to enable other biometrics for determining patient identity, such as fingerprint or retinal pattern scan.

In one embodiment, the device may measure the distance between the patient's eyes and the device and adjust the test accordingly. Thus, if the device is positioned further away from the patient, the size of the letters/figures used in the test may be increased. Conversely, if the device is positioned closer to the patient, the size of the letters/figures used in the test may be decreased. Distance measuring may be implemented by non contact sensors, for example, by the use of ultrasonic or infrared sensors.

In one embodiment, the patient may wear an eye patch over the eye that is not being tested. Such an eye patch may comprise a shape or figure that is recognised by the device such that the distance from the device to the patient's eyes can be measured more accurately.

In one embodiment, the device may further comprise a microphone, a speaker and voice recognition software. Thus the device could be operated by the patient using voice commands.

Various types of sight test for measuring visual function may be used, such as the amsler grid test, snellen acuity chart, "tumbling E" chart, "Landolt C" chart, moving line test, crosshair alignment pattern etc., many of which are described in US2007/0200927. However, it is preferred to use the dynamic shape discrimination vision test described in US2009/0273758 (incorporated by reference), also known as the shape discrimination hyperacuity (SDH) test. The

SDH test is designed to bypass suppressive brain mechanisms by using a forced-choice paradigm and to employ a sensitive global discrimination hyperacuity function to detect central visual distortion associated with various forms of retinal disorders. It is easy to learn and operate and has been designed to keep false positive test results to a minimum. The patient may be requested
5 to complete two or more such types of tests consecutively, in order to give a more accurate readout of visual acuity. Thus, in one embodiment, the patient may be requested to complete the SDH test as well as a test based on the snellen acuity chart.

In one embodiment, the remote device comprises a touch-based graphic user-interface (GUI), a visual stimulus generator, a psychophysical procedure, and a threshold-estimating algorithm. The
10 GUI allows the patient to input information and guides the patient through the test. The visual stimulus generator creates various circular contour shapes used in the SDH test. The psychophysical procedure is a forced-choice, adaptive method that determines stimulus levels to be used at each test trial based on the patient's response. The threshold-estimating algorithm is used to obtain measurements of shape discrimination hyperacuity from psychophysical data. In
15 one embodiment, the device is loaded with myVisionTrackTM software.

Thus, as frequently as requested by the physician, the patient can take the sight test. The results of this test can then be sent by the patient to the physician. The submission may be via a variety of pathways, protocols and formats, such as a realtime uplink from the monitoring device, a store-and-forward protocol, an indirect upload or link, a reduction to tangible form and manual
20 delivery or the like. In some embodiments, the treatment may be adjusted without physician or caregiver intervention, as by a predetermined algorithm. In one embodiment, the results are sent automatically to the physician following completion of the test. In one embodiment, the results are sent "realtime" to the physician.

The patient may take the sight test about monthly, about every three weeks, about every two
25 weeks, about every week, about every three days, about every day or more frequently. The physician will be able to determine with the patient the appropriate frequency. In one embodiment, the sight test is taken daily. The frequency that the sight test is taken may be varied. Thus, directly following treatment, the sight test may be taken more frequently (e.g. daily) and after two weeks, the sight test may be taken less frequently (e.g. every 3 days) and
30 vice versa. The physician can communicate to the patient through the device any such changes in frequency.

The physician may also, via the device, be able to schedule an appointment with the patient for the next treatment. In the case of therapies or drugs which can be self-administered, the device may schedule such administration, and alert the patient as needed. In the case of emergencies, such as when the patients visual function score significantly decreases, e.g. potentially due to an adverse event, the device may be able to automatically alert the physician and make an emergency appointment for the patient. The patient may also be able to report adverse events and serious adverse events to the physician using the device. Such reporting may be via a short series of questions asked by the device following the sight test.

10 ***Response to treatment and dosing***

Using the testing method described above, the physician can develop a profile of the patient's response to treatment. Thus, it will be possible for the physician to profile any improvement in a patient's visual function following treatment and conversely any decline in visual function. Thus, while a standard dosing regime for a given drug may be e.g. monthly, if the profile shows that the patient's visual function is not declining, then the physician may choose to delay further treatment until such a decline is evident. This reduces the number of treatments a patient receives, saving both time and money. Conversely, if the sight test indicates visual function is declining at a faster than expected rate, therapeutic interventions may be more frequent. Visual function testing may also be conducted more frequently in such cases. The device itself can be used to alert the patient to the need to conduct the test.

In one embodiment, the patient is treated at regular intervals until no further improvement in visual function is seen following two or more (i.e. 2, 3, 4, 5 or more) consecutive treatments. In another embodiment, the patient is treated at regular intervals until they achieve a best corrected visual acuity (BCVA) score of 80 or more (i.e. 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 or more) following two or more (i.e. 2, 3, 4, 5 or more) consecutive treatments. In one embodiment, the threshold BCVA score is 84. In another embodiment, the patient is treated at regular intervals until no further improvement is seen following two or more (i.e. 2, 3, 4, 5 or more) consecutive treatments, as determined by the SDH test score.

In such a case, the regular intervals between treatments may be about one week, two weeks, one month, six weeks, two months or longer. For example, ranibizumab is typically administered monthly, while the VEGF Trap-Eye (aflibercept, EYLEA®) is typically administered every two months (after 3 monthly loading doses). Thus, assuming a monthly dosing regime, if the

patient's visual function improves following treatment at month 0, 1, 2, 3, 4 and then stabilises and shows no further improvement following treatment at months 5 and 6, no further treatment would be given. Of course, the patient's visual function would still be monitored using the device. However, once a patient's visual function starts to decline beyond a pre-set threshold,
5 treatment would resume.

In one embodiment, further treatment is given only when the patient's visual function declines by about 1%, 2%, 3%, 5%, 10% or more from a baseline level. For example, if following treatment the patient gets the SDH test correct 20/25 times for 5 weeks, but then after 6 or 7 weeks only gets the SDH test correct 15/25 times, the physician will know that the patient's
10 visual function is decreasing, requiring re-treatment. In one embodiment, said baseline level is the stable level achieved causing the physician to stop treatment.

In another embodiment, retreatment is given when a patient's score (i.e. number of correct answers) in two or more (i.e. 2, 3, 4, 5, 7, 10 or more) consecutive tests decreases by x%, compared to the average score over the preceding y days. In such a case the test used is one
15 where there is a simple right or wrong answer, such as the SDH test, "tumbling E" chart or "Landolt C" chart. In one embodiment, x is 1%, 2%, 3%, 5%, 10% or more. In one embodiment, y is 3, 5, 7, 10, 12, 14, 15, 21, 30, 45, 60 days or more.

In the above, when we refer to a patient receiving treatment, we mean single administration of the therapeutic agent (e.g. ranibizumab, aflibercept) at the appropriate dosage as determined by
20 their physician.

It may be desirable for the patient to still be examined by the physician at regular intervals. Indeed this is important when the patient first starts using the device to ensure that it is properly calibrated and the patient can use it effectively. Thus, in one embodiment, the patient undergoes examination by the physician about every two weeks, about every month, about every two
25 months, about every three months or less frequently.

Kits

In one embodiment, the invention provides a kit comprising the remote device, the vision testing software and instructions for use. The kit may further optionally provide a therapeutic agent (e.g. a VEGF antagonist). If a kit is intended for the patient to self-administer therapy, the kit may
30 comprise all these parts. Alternatively, a kit intended for the physician may comprise two main parts, the first part comprising the therapeutic agent (optionally further including instructions,

and/or a delivery device, such as a syringe), the second part comprising the remote device, the vision testing software and optionally instructions for use (said second part intended for the patient). The vision testing software may be pre-loaded onto the remote device.

5 **General**

The term “comprising” means “including” as well as “consisting” *e.g.* a composition “comprising” X may consist exclusively of X or may include something additional *e.g.* X + Y.

The term “about” in relation to a numerical value *x* means, for example, $x \pm 10\%$.

10 **NUMBERED EMBODIMENTS OF THE INVENTION**

1. A method of treating an eye disorder in a patient, wherein (i) the patient is administered a therapy, and (ii) the patient’s response to treatment is monitored remotely by the physician.
2. The method of embodiment 1, further comprising the step of (iii) altering the patient’s treatment regime such that visual function is maintained.
- 15 3. A method of determining when a patient suffering from an eye disorder requires retreatment, comprising the steps of (i) measuring the patient’s visual function, (ii) administering a therapy, (iii) monitoring the patient’s visual function remotely, and (iv) retreating the patient when visual function drops below a threshold level.
4. The method of any one of embodiments 1-3, wherein the patient is administered a VEGF
20 antagonist.
5. A VEGF antagonist for use in treating an eye disorder, wherein the patient’s response to treatment is monitored remotely by the physician.
6. The use according to embodiment 5, further comprising the step of altering the patient’s treatment regime such that visual function is maintained above a threshold level.
- 25 7. The method according to any of embodiments 1-4 or use according to embodiment 5 or embodiment 6 wherein the eye disorder being treated is selected from: choroidal neovascularisation, age-related macular degeneration (both wet and dry forms), macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO) including both branch RVO (bRVO) and central RVO

(cRVO), choroidal neovascularisation secondary to pathologic myopia (PM), or diabetic macular edema (DME).

8. The method or use according to any previous embodiment, wherein the patient's response to treatment is measured using a remote device that is able to carry out a sight test and supply the results to the physician.
9. The method or use according to any previous embodiment, wherein the remote device is hand held.
10. The method or use according to embodiment 9, wherein the hand held device is a PDA, gaming console or smart phone.
11. The method or use according to any previous embodiment, wherein the sight test is the dynamic shape discrimination vision test described in US2009/0273758.
12. The method or use according to any previous embodiment, wherein the results of the test are sent realtime to the physician.
13. The method or use according to any previous embodiment, wherein the patient is treated with ranibizumab, bevacizumab or VEGF Trap-Eye (aflibercept).
14. The method or use according to any of embodiments 7-13, wherein the sight test is the amsler grid test, snellen acuity chart, "tumbling E" chart, "Landolt C" chart, moving line test, crosshair alignment pattern test or the SDH test.
15. The method or use according to embodiment 14, wherein the sight test is the SDH test, "tumbling E" chart or "Landolt C" chart.
16. The method or use according to embodiment 15, wherein treatment is administered until no further improvement in visual function is seen following two or more (i.e. 2, 3, 4, 5 or more) consecutive treatments.
17. The method or use according to embodiment 15, wherein treatment is administered until the patient achieves a best corrected visual acuity (BCVA) score of 80 or more (i.e. 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 or more) following two or more (i.e. 2, 3, 4, 5 or more) consecutive treatments.

18. The method or use according to embodiment 15, wherein treatment is administered until no further improvement is seen following two or more (i.e. 2, 3, 4, 5 or more) consecutive treatments, as determined by the SDH test score.
19. The method or use according to any of embodiments 15-18, wherein retreatment is given when the patient's score (i.e. number of correct answers) in two or more (i.e. 2, 3, 4, 5, 7, 10 or more) consecutive tests decreases by x%, compared to the average score over the preceding y days, wherein x is 1%, 2%, 3%, 5%, 10% or more, and y is 3, 5, 7, 10, 12, 14, 15, 21 days or more.
20. The method or use according to any of embodiments 15-18, wherein retreatment is given when the patient's visual function declines by 1%, 2%, 3%, 5%, 10% or more from a baseline level.
21. The method or use according to embodiment 20, wherein said baseline level is the stable level achieved causing the cessation of treatment.
22. The method or use according to any previous embodiment, wherein the VEGF antagonist is (a) ranibizumab administered at a dose of 0.5mg, or (b) aflibercept administered at a dose of 2mg.
23. The method or use according to any previous embodiment, wherein the patient completes the dynamic shape discrimination vision test daily and is examined by the physician monthly.
24. The method or use according to any previous embodiment, wherein patient self-administers the therapy and the device instructs when the therapy should be administered according to a pre-determined algorithm.
25. The method or use according to any previous embodiment, wherein following a significant decrease in visual function as determined by the device, the physician is automatically alerted and an emergency appointment for the patient to see the physician is made.
26. The method or use according to any previous embodiment, wherein the patient consecutively completes two or more types of vision test disclosed in embodiment 14.
27. A kit comprising a remote device, vision testing software and instructions for use.
28. The kit of embodiment 27, further comprising a therapeutic agent.
29. The kit of embodiment 28, wherein said therapeutic agent is a VEGF antagonist.

30. The kit of any of embodiments 27-29, wherein said kit further comprises a delivery device and instructions for use.

MODES FOR CARRYING OUT THE INVENTION

5 *Clinical trial 1*

Approximately 160 patients suffering from choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration in at least one eye are enrolled into the trial. These may include patients who have previously been treated with ranibizumab or another anti-VEGF therapy.

10 All eyes affected with CNV secondary to AMD at the time of entering the study are analyzed as study eyes. Healthy eyes are also evaluated to allow for differentiation against AMD eyes. At the first visit, the patient is shown how to use the device and takes the first test (SDH test) using the device loaded with myVisionTrack™ software. If the physician is not confident in the patient's ability to use the device outside of the clinic, the screening period is extended to a maximum of 7 days so that the patient has the opportunity to familiarize themselves with the device. Thereafter,
15 the patient is asked to take the test daily for each eye for a period of 16 weeks at around the same time of day.

During the 16-weeks study period, patients undergo clinical assessments by the physician every 4 weeks, including checking best corrected visual acuity (BCVA) with an ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) chart, and evaluations of anatomic features of the retina
20 and choroid (such as optical coherence tomography (OCT), ophthalmoscopy, etc).

Ranibizumab treatment is continued or started at the physician's discretion.

Of the 160 patients (mean age 76.6 years) who began the trial, at 24 centres across the US, 147 completed the 16-week trial. 92.5% of the patients confirmed that the device loaded with myVisionTrack™ software was easy to use. The data suggest some correlation between mVT
25 assessment values and BCVA values as determined by the physicians. Such a system has the potential to measure clinically meaningful change in neovascular AMD.

It will be understood that the invention has been described by way of example only and modifications may be made whilst remaining within the scope and spirit of the invention.

CLAIMS

1. A method of treating an eye disorder in a patient, wherein (i) the patient is administered a therapy, and (ii) the patient's response to treatment is monitored remotely by the physician.
2. The method of claim 1, further comprising the step of (iii) altering the patient's treatment
5 regime such that visual function is maintained.
3. A method of determining when a patient suffering from an eye disorder requires retreatment, comprising the steps of (i) measuring the patient's visual function, (ii) administering a therapy, (iii) monitoring the patient's visual function remotely, and (iv) retreating the patient when visual function drops below a threshold level.
- 10 4. The method of any one of claims 1-3, wherein the patient is administered a VEGF antagonist.
5. A VEGF antagonist for use in treating an eye disorder, wherein the patient's response to treatment is monitored remotely by the physician.
6. The use according to claim 5, further comprising the step of altering the patient's treatment regime such that visual function is maintained above a threshold level.
- 15 7. The method according to any of claims 1-4 or use according to claim 5 or claim 6 wherein the eye disorder being treated is selected from: choroidal neovascularisation, age-related macular degeneration (both wet and dry forms), macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO) including both branch RVO (bRVO) and central RVO (cRVO), choroidal neovascularisation secondary to pathologic myopia (PM), or diabetic macular edema (DME).
- 20 8. The method or use according to any previous claim, wherein the patient's response to treatment is measured using a remote device that is able to carry out a sight test and supply the results to the physician.
9. The method or use according to any previous claim, wherein the remote device is hand held.
10. The method or use according to claim 9, wherein the hand held device is a PDA, gaming
25 console or smart phone.
11. The method or use according to any previous claim, wherein the sight test is the dynamic shape discrimination vision test described in US2009/0273758.

12. The method or use according to any previous claim, wherein the results of the test are sent realtime to the physician.
13. The method or use according to any previous claim, wherein the patient is treated with ranibizumab, bevacizumab or VEGF Trap-Eye (aflibercept).
- 5 14. The method or use according to any of claims 7-13, wherein the sight test is the amsler grid test, snellen acuity chart, "tumbling E" chart, "Landolt C" chart, moving line test, crosshair alignment pattern test or the SDH test.
15. The method or use according to claim 14, wherein the sight test is the SDH test, "tumbling E" chart or "Landolt C" chart.
- 10 16. The method or use according to claim 15, wherein treatment is administered until no further improvement in visual function is seen following two or more (i.e. 2, 3, 4, 5 or more) consecutive treatments.
17. The method or use according to claim 15, wherein treatment is administered until the patient achieves a best corrected visual acuity (BCVA) score of 80 or more (i.e. 81, 82, 83, 84, 85, 86, 15 87, 88, 89, 90 or more) following two or more (i.e. 2, 3, 4, 5 or more) consecutive treatments.
18. The method or use according to claim 15, wherein treatment is administered until no further improvement is seen following two or more (i.e. 2, 3, 4, 5 or more) consecutive treatments, as determined by the SDH test score.
19. The method or use according to any of claims 15-18, wherein retreatment is given when the 20 patient's score (i.e. number of correct answers) in two or more (i.e. 2, 3, 4, 5, 7, 10 or more) consecutive tests decreases by x%, compared to the average score over the preceding y days, wherein x is 1%, 2%, 3%, 5%, 10% or more, and y is 3, 5, 7, 10, 12, 14, 15, 21 days or more.
20. The method or use according to any of claims 15-18, wherein retreatment is given when the patient's visual function declines by 1%, 2%, 3%, 5%, 10% or more from a baseline level.
- 25 21. The method or use according to claim 20, wherein said baseline level is the stable level achieved causing the cessation of treatment.
22. The method or use according to any previous claim, wherein the VEGF antagonist is (a) ranibizumab administered at a dose of 0.5mg, or (b) aflibercept administered at a dose of 2mg.

23. The method or use according to any previous claim, wherein the patient completes the dynamic shape discrimination vision test daily and is examined by the physician monthly.
24. The method or use according to any previous claim, wherein patient self-administers the therapy and the device instructs when the therapy should be administered according to a pre-determined algorithm.
25. The method or use according to any previous claim, wherein following a significant decrease in visual function as determined by the device, the physician is automatically alerted and an emergency appointment for the patient to see the physician is made.
26. The method or use according to any previous claim, wherein the patient consecutively completes two or more types of vision test disclosed in claim 14.
27. A kit comprising a remote device, vision testing software and instructions for use in the method or use of any one of claims 1-25.
28. The kit of claim 27, further comprising a therapeutic agent.
29. The kit of claim 28, wherein said therapeutic agent is a VEGF antagonist.
30. The kit of any of claims 27-29, wherein said kit further comprises a delivery device and instructions for use.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/036425

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/22 A61P27/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CLEARY C A ET AL: "Intravitreal anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration and the risk of stroke", IRISH MEDICAL JOURNAL,, vol. 104, no. 5, 1 May 2011 (2011-05-01), pages 146-149, XP009161639, whole document esp. abstract -----	1-26
Y	-/--	27-30

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 September 2012

Date of mailing of the international search report

19/09/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer:

Brück, Marianne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/036425

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BISWAS N R ET AL: "Monoclonal antibodies in ophthalmology", NEPAL MEDICAL COLLEGE JOURNAL, , vol. 12, no. 4 1 December 2010 (2010-12-01), pages 264-271, XP009161638, Retrieved from the Internet: URL:http://www.nmcth.edu/images/gallery/Re view%20Article/VFG3nr_biswas.pdf	1-26
Y	whole document esp. abstract and page 265 -----	27-30
X	WO 2007/146953 A2 (EXEGENICS INC D B A OPKO HEALT [US]; REICH SAMUEL JOTHAM [US]) 21 December 2007 (2007-12-21)	1-26
Y	whole document esp. paragraphs [63,67,73] -----	27-30
X	WO 2011/041642 A1 (SURMODICS PHARMACEUTICALS INC [US]; NETTLES HEATHER [US]; STELLA ANGEL) 7 April 2011 (2011-04-07)	1-26
Y	whole document -----	27-30
X,P	YOON JONG UK ET AL: "PROGNOSTIC FACTORS FOR VISUAL OUTCOME AFTER INTRAVITREAL ANTI-VEGF INJECTION FOR NAIVE MYOPIC CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION", RETINA, LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 32, no. 5, 1 May 2012 (2012-05-01), pages 949-955, XP009161640, ISSN: 0275-004X	1-26
Y,P	whole document esp. abstract -----	27-30
X,P	BELLERIVE CLAUDINE ET AL: "Bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a treatment approach based on individual patient needs", CANADIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, CANADIAN OPHTHALMOLOGICAL SOCIETY, CA, vol. 47, no. 2, 1 April 2012 (2012-04-01), pages 165-169, XP009161637, ISSN: 0008-4182, DOI: 10.1016/J.JCJO.2012.01.011 [retrieved on 2012-05-02]	1-26
Y,P	whole document esp. abstract -----	27-30
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/036425

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	COIMBRA JOSÉ CUNHA-VAZ: "VEGF is clearly an exciting point of attack in the treatment of neovascular diseases of the retina and choroid", OPHTHALMOLOGICA, KARGER, BASEL, CH, vol. 227, no. Suppl. 1, 1 January 2012 (2012-01-01), page 1, XP009161636, ISSN: 0030-3755	1-26
Y,P	whole document esp. abstract -----	27-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/036425

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007146953 A2	21-12-2007	EP 2029746 A2 EP 2383341 A1 JP 2009540011 A US 2008152654 A1 WO 2007146953 A2	04-03-2009 02-11-2011 19-11-2009 26-06-2008 21-12-2007
WO 2011041642 A1	07-04-2011	CA 2776472 A1 EP 2482804 A1 US 2011104151 A1 WO 2011041642 A1	07-04-2011 08-08-2012 05-05-2011 07-04-2011

MÉTODO DE TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LA VISIÓN

CAMPO TÉCNICO

Esta invención está en el campo del tratamiento de los
5 trastornos de los ojos. En particular, se refiere al uso de un sistema
de monitoreo a distancia para determinar la respuesta del paciente a
los tratamientos terapéuticos, en particular, el tratamiento con
antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

TÉCNICA ANTECEDENTE

10 Los trastornos de los ojos mediados por el factor de
crecimiento endotelial vascular (VEGF), tales como degeneración
macular relacionada con el envejecimiento, son un importante
problema de salud pública que tienen un efecto devastador sobre los
pacientes y notorias consecuencias financieras adversas para las
15 economías. Un estudio estimó que el costo de la degeneración
macular relacionada con el envejecimiento para la economía de los
Estados Unidos en términos de pérdidas para el producto doméstico
bruto está en la región de \$30 miles de millones (Brown y
colaboradores, 2005, Trans Am Ophthalmol Soc. 103: 173–186).

20 Desde luego, existen tratamientos para los trastornos,
incluyendo ranibizumab (Lucentis®), mientras que otros están
actualmente en estudios clínicos, tales como el VEGF Trap-Eye
(aflibercept, EYLEA®) que es desarrollado por Regeneron and Bayer.
También se ha descrito el tratamiento sin etiqueta utilizando
25 bevacizumab (Avastin®).

Tradicionalmente, las terapias se dan de acuerdo con regímenes estrictos (fijos) de dosificación. Sin embargo, hay evidencia que sugiere que en algunos casos el tratamiento “como sea necesario” (o *pro re nata*) puede dar como resultado el mismo
5 resultado terapéutico o uno similar al tratamiento mediante ese régimen estricto de dosificación. Éste todavía requiere de un monitoreo regular del paciente por parte de un médico, el cual es una carga sobre el tiempo tanto del médico como del paciente.

Por consiguiente, existe una necesidad de un método para
10 monitorear la respuesta del paciente al tratamiento de los trastornos de los ojos, el cual sea conveniente tanto para el paciente como para el médico. Existe una necesidad adicional de un método para monitorear la respuesta del paciente al tratamiento de los trastornos de los ojos y para correlacionar esa respuesta con un régimen o
15 protocolo terapéutico.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se ha descubierto que es posible monitorear la visión del paciente a distancia utilizando un aparato manual portátil que puede medir la función visual del paciente y luego comunica los resultados
20 al médico (o a otro cuidador). En una modalidad, el aparato manual portátil puede enviar los resultados a distancia al médico. El médico entonces puede monitorear la respuesta del paciente al tratamiento, talvez incluso sobre una base más frecuente de lo que sería tradicionalmente factible, y entonces decidir sobre si y cuando se
25 debe interrumpir el tratamiento del paciente, y si y cuando se deba

volver a tratar al paciente.

La invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno de los ojos en un paciente, en donde: (i) se administra una terapia al paciente, y (ii) el médico monitorea a distancia la
5 respuesta del paciente al tratamiento.

La administración del fármaco puede ser llevada a cabo por el médico o cuidador, o puede ser auto-administrado por el paciente. La vía de suministro puede ser como está aprobada para la terapia seleccionada, tal como inyección subcutánea, inyección intravenosa,
10 inyección intra-ocular, inyección intra-vítrea, oral, inhalación, tópica u otras vías conocidas en este campo. En una modalidad, la terapia puede comprender terapia sin fármacos.

La invención proporciona además un método para el tratamiento de un trastorno de los ojos en un paciente, en donde
15 (i) se administra al paciente un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y (ii) el médico monitorea a distancia la respuesta del paciente al tratamiento.

Los métodos pueden comprender además el paso de (iii) alterar el régimen de tratamiento del paciente de tal manera que
20 se mantenga la función visual por arriba de un nivel umbral.

Los métodos también pueden comprender además el paso inicial de evaluar preliminarmente la función visual antes de seleccionar un tratamiento.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para
25 determinar cuando un paciente que padece de un trastorno de los

ojos requiere de un re-tratamiento, el cual comprende los pasos de: (i) medir la función visual del paciente, (ii) administrar una terapia, tal como un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), (iii) monitorear la función visual del paciente a distancia, y

5 (iv) volver a tratar al paciente cuando la función visual caiga por debajo de un nivel umbral. En esta modalidad, el paso (ii) anterior se puede modificar de tal manera que la terapia (tal como un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)) se administre a intervalos regulares hasta que se mantenga un nivel

10 estable de la función visual. Opcionalmente, el paso (i) se puede llevar a cabo a distancia, pero típicamente es llevado a cabo por el médico en persona. Opcionalmente, entre los pasos (iii) y (iv), un médico puede volver a medir la función visual del paciente en persona.

15 La invención también proporciona un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para utilizarse en el tratamiento de un trastorno de los ojos, en donde el médico monitorea a distancia la respuesta del paciente al tratamiento. Este uso también puede comprender el paso de alterar el régimen de

20 tratamiento del paciente de tal manera que se mantenga la función visual por arriba de un nivel umbral.

En una modalidad, el monitoreo se lleva a cabo utilizando un aparato portátil. En una modalidad, el monitoreo se lleva a cabo utilizando un aparato no portátil. En una modalidad, el monitoreo se

25 lleva a cabo utilizando un aparato manual portátil.

En una modalidad, la invención proporciona un método para valorar, evaluar y/o tratar a un sujeto que tenga una condición, enfermedad o trastorno que tenga un componente que se manifieste en una prueba visual, tal como se describe en la presente. Por ejemplo, un sujeto que tenga una condición, enfermedad o trastorno neurológico se puede valorar, evaluar y/o tratar con respecto a esa condición, enfermedad o trastorno, de acuerdo con las modalidades descritas en la presente.

Un "antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)" se refiere a una molécula capaz de neutralizar, bloquear, inhibir, abrogar, reducir o interferir con las actividades del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), incluyendo su enlace a uno o más receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Los antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) incluyen anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y los fragmentos de enlace al antígeno de los mismos, moléculas receptoras y derivados que se enlazan específicamente al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) secuestrando de esta manera su enlace a uno o más receptores, anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y antagonistas del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), tales como inhibidores de moléculas pequeñas de las cinasas de tirosina receptoras del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y proteínas de fusión. En una modalidad, el antagonista del factor de crecimiento endotelial

vascular (VEGF) es un anticuerpo. En una modalidad, el antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un mimético del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En una modalidad, el antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es ranibizumab. En una modalidad, el ranibizumab se administra en una dosis de 0.3 miligramos o 0.5 miligramos. En otra modalidad, el antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es el VEGF Trap-Eye (aflibercept, EYLEA®). En una modalidad, el VEGF Trap-Eye se administra en una dosis de 0.5 miligramos o de 2 miligramos. En una modalidad, el antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es bevacizumab (Avastin®). En una modalidad, el bevacizumab se administra en una dosis de 1.25 miligramos o de 2.5 miligramos.

En una modalidad, el trastorno de los ojos se selecciona a partir de neovascularización coroidal, degeneración macular relacionada con el envejecimiento (tanto la forma húmeda como la forma seca), edema macular secundario a oclusión venosa retinal (RVO) incluyendo tanto oclusión venosa retinal (RVO) ramificada (bRVO) como oclusión venosa retinal (RVO) central (cRVO), neovascularización coroidal secundaria a miopía patológica (PM), o edema macular diabético (DME). En una modalidad, el trastorno de los ojos es degeneración macular relacionada con el envejecimiento húmeda (AMD húmeda).

Debido a que la respuesta del paciente al tratamiento se monitorea a distancia, el médico puede determinar fácilmente cuando

el paciente debe interrumpir el tratamiento y cuando debe regresar para su re-tratamiento. El tratamiento normalmente continuaría hasta que la función visual del paciente deje de mostrar mejoría. El re-tratamiento normalmente se presentaría cuando la función visual del paciente empiece a deteriorarse, o se deteriore a una velocidad previamente definida o más allá de cierto umbral.

Por consiguiente, el médico puede modificar el régimen de tratamiento que el paciente reciba con el objeto de crear un régimen específicamente hecho a la medida del paciente, para ofrecer el máximo beneficio al paciente (por ejemplo, en términos de número mínimo de procedimientos de tratamiento y probabilidad reducida de eventos adversos debido a que el paciente solamente es tratado cuando es necesario), al médico (por ejemplo, en términos de que el paciente solamente es visto cuando es necesario, liberando por lo tanto potencialmente el tiempo del médico para ver a otros pacientes), y al pagador (por ejemplo, en que el paciente solamente recibe el número requerido de tratamientos para mantener la supervisión/el tratamiento del trastorno y no se den costosos tratamientos extras innecesarios). También se cree que esta medicina personalizada y el monitoreo frecuente dan como resultado un mejor resultado del paciente, tal como un deterioro reducido de la función visual, una disminución en la probabilidad de eventos adversos, y una mayor satisfacción.

Monitoreo a distancia

Mediante monitoreo a distancia pretendemos decir que el

médico monitorea la respuesta del paciente al tratamiento (en términos de función visual mejorada) sin ver al paciente en persona. Por consiguiente, el paciente puede ser capaz de medir su propia respuesta al tratamiento y entregar los resultados al médico para su evaluación.

Una manera de hacer esto puede ser por medio de un dispositivo remoto que sea capaz de llevar a cabo una prueba de la vista y proporcionar automáticamente los resultados al médico. En una modalidad, este dispositivo es un aparato manual portátil, tal como un asistente personal digital (PDA), una consola de juegos (por ejemplo, Nintendo DS^{MR}), un dispositivo de computación de tableta (por ejemplo, un iPad^{MR}), o un teléfono inteligente (smart phone) (por ejemplo, un iPhone^{MR}). Desde luego, el aparato puede ser uno específicamente fabricado para la tarea. Los ejemplos de estos aparatos para probar la visión se encuentran en las Publicaciones Internacionales Números WO2010/132304 y WO2010/132305, el contenido de las cuales se incorpora como referencia. Otros aparatos adecuados que pueden servir como una plataforma para la prueba de la vista comprenden computadoras personales, laptops (computadoras sobre el regazo), desktops (computadoras de escritorio), notepads (tabletas), mainframes (unidades centrales), u otros aparatos con suficiente potencia de procesamiento y capacidades de despliegue visual.

Típicamente el aparato tendrá un despliegue visual o pantalla, un control del cursor, y un puerto de interfase. El aparato puede

comprender además una cámara. Por consiguiente, el aparato exhibirá imágenes al paciente, quien entonces puede proporcionar una entrada por medio del aparato. De preferencia el despliegue visual es una pantalla de tacto (touch-screen), de tal manera que el paciente pueda anotar directamente sobre la pantalla.

En una modalidad, el despliegue visual cumple con una o más de las siguientes normas: (a) ANSI Z80.21-1992 (R2004) para la luminancia de fondo (es decir, cae dentro del intervalo de 80 a 320 Cd/m^2), (b) una proporción de contraste de 300:1, 600:1 ó mayor, de acuerdo con ISO 8596, y (c) ISO 8596:1994(E) (es decir, tiene una temperatura de color de 2500K a 7000K).

En una modalidad, el aparato comprende una cámara enfrentada hacia el paciente mientras se está realizando la prueba. El aparato puede tener software de reconocimiento facial cargado que, en combinación con la cámara, (a) permite al aparato confirmar la identidad del paciente que realice la prueba, (b) permite al aparato confirmar que se esté probando el ojo correcto (es decir, que el paciente haya cerrado el ojo correcto, o se haya cubierto el ojo correcto con un parche), (c) permite al aparato confirmar el nivel de luz ambiental/la luminancia en el lugar en donde se localizan el aparato y el paciente, y/o (d) permite al aparato confirmar que la pantalla en la que se exhiba la prueba se mantenga a una distancia previamente establecida constante desde los ojos del paciente. Si se satisfacen cualquiera o más de las siguientes condiciones: (a) no es posible confirmar la identidad del paciente, (b) se cierra/cubre el ojo

incorrecto, (c) el nivel de luz ambiental/la luminancia está por encima o por debajo de los niveles umbrales previamente determinados (por ejemplo, $120 \text{ cd/m}^2 \pm 20$ por ciento), y (d) la pantalla está demasiado cerca o demasiado lejos de los ojos del paciente, entonces el

5 aparato exhibirá una advertencia al paciente y opcionalmente también enviará una alerta al médico. Opcionalmente, el médico también puede recibir una alerta si el paciente recibe una o más de estas advertencias (por ejemplo, 3, 5, 7, 10 o más de estas advertencias). El aparato adicionalmente o de una manera

10 alternativa, puede incluir el hardware o software apropiado para habilitar otra biométrica con el fin de determinar la identidad del paciente, tal como el escaneo de una huella digital o del patrón retinal.

En una modalidad, el aparato puede medir la distancia entre

15 los ojos del paciente y el aparato, y ajustar la prueba de conformidad con lo anterior. Por consiguiente, si el aparato se coloca más lejos del paciente, se puede aumentar el tamaño de las letras/figuras utilizadas en la prueba. Inversamente, si el aparato se coloca más cerca del paciente, se puede disminuir el tamaño de las letras/figuras

20 utilizadas en la prueba. La medición de la distancia se puede implementar mediante sensores sin contacto, por ejemplo, mediante el uso de sensores ultrasónicos o infrarrojos.

En una modalidad, el paciente puede usar un parche de ojo sobre el ojo que no se esté probando. Este parche puede

25 comprender una forma o figura que sea reconocida por el aparato, de

tal manera que se pueda medir con mayor precisión la distancia desde el aparato hasta los ojos del paciente.

En una modalidad, el aparato puede comprender además un micrófono, o una bocina y un software de reconocimiento de voz. Por consiguiente, el aparato podría ser operado por el paciente utilizando comandos de voz.

Se pueden utilizar diferentes tipos de pruebas de la vista para medir la función visual, tales como la prueba de parrilla de Amsler, optotipo de Snellen, diagrama de "tambor E", diagrama de "Landolt C", prueba de línea en movimiento, patrón de alineación de cruz filar, etc., muchos de los cuales se describen en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US2007/0200927. Sin embargo, se prefiere utilizar la prueba de visión de discriminación de forma dinámica descrita en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US2009/0273758 (incorporada como referencia), también conocida como la prueba de hiper-agudeza de discriminación de forma (SDH). La prueba de hiper-agudeza de discriminación de forma (SDH) está diseñada para derivar los mecanismos supresores del cerebro mediante el uso de un paradigma de elección forzada, y para emplear una función de hiper-agudeza de discriminación global sensible para detectar la distorsión visual central asociada con diferentes formas de trastornos retinales. Es fácil de aprender y operar, y se ha diseñado para mantener hasta un mínimo los resultados de prueba positivos falsos. Se puede pedir al paciente que realice dos o más de estos tipos de pruebas

consecutivamente, con el objeto de dar una lectura más precisa de la agudeza visual. Por consiguiente, en una modalidad, se puede pedir al paciente que realice la prueba de hiper-agudeza de discriminación de forma (SDH) así como una prueba basada en el optotipo de Snellen.

En una modalidad, el aparato remoto comprende una interfase gráfica del usuario (GUI) basada en tacto, un generador de estímulo visual, un procedimiento psicofísico, y un algoritmo de estimación de umbral. La interfase gráfica del usuario (GUI) permite al paciente introducir información, y guía al paciente a través de la prueba. El generador de estímulo visual crea diferentes formas de contorno circular utilizadas en la prueba de hiper-agudeza de discriminación de forma (SDH). El procedimiento psicofísico es un método adaptable de elección forzada que determina los niveles de estímulo que se deben utilizar en cada estudio de prueba basándose en la respuesta del paciente. El algoritmo de estimación de umbral se utiliza para obtener mediciones de la hiper-agudeza de discriminación de forma a partir de los datos psicofísicos. En una modalidad, el aparato se carga con el software myVisionTrack^{MR}.

Por consiguiente, con tanta frecuencia como sea solicitado por el médico, el paciente puede tomarse la prueba de la vista. Entonces el paciente puede enviar los resultados de esta prueba al médico. La entrega se puede hacer por medio de una variedad de trayectorias, protocolos y formatos, tales como un vínculo en tiempo real desde el aparato de monitoreo, un protocolo de almacenar y enviar, una carga

o enlace indirecto, una reducción a una forma tangible y entrega manual, o similares. En algunas modalidades, el tratamiento se puede ajustar sin intervención del médico o cuidador, como mediante un algoritmo previamente determinado. En una modalidad, los resultados se envían automáticamente al médico en seguida de que se realice la prueba. En una modalidad, los resultados se envían en “tiempo real” al médico.

El paciente puede tomarse la prueba de la vista aproximadamente cada mes, aproximadamente cada tres semanas, aproximadamente cada dos semanas, aproximadamente cada semana, aproximadamente cada tres días, aproximadamente cada día, o con mayor frecuencia. El médico podrá determinar con el paciente la frecuencia apropiada. En una modalidad, la prueba de la vista se toma diariamente. La frecuencia en que se tome la prueba de la vista se puede variar. Por consiguiente, directamente en seguida del tratamiento, la prueba de la vista se puede tomar con mayor frecuencia (por ejemplo, diariamente), y después de dos semanas, la prueba de la vista se puede tomar con menor frecuencia (por ejemplo, cada 3 días), y *viceversa*. El médico puede comunicar al paciente a través del aparato cualquiera de estos cambios en la frecuencia.

El médico también, por medio del aparato, puede programar una cita con el paciente para el siguiente tratamiento. En el caso de terapias o fármacos que puedan ser auto-administrados, el aparato puede programar esta administración, y alertar al paciente como sea

necesario. En el caso de emergencias, tales como cuando la calificación de la función visual del paciente disminuye de una manera significativa, por ejemplo, potencialmente debido a un evento adverso, el aparato puede ser capaz de alertar automáticamente al médico, y puede hacer una cita de emergencia para el paciente. El paciente también puede ser capaz de reportar los eventos adversos y los eventos adversos serios al médico utilizando el aparato. Este reporte puede ser por medio de una serie corta de preguntas hechas por el aparato en seguida de la prueba de la vista.

10 ***Respuesta al tratamiento y dosificación***

Empleando el método de prueba descrito anteriormente, el médico puede desarrollar un perfil de la respuesta del paciente al tratamiento. Por consiguiente, será posible que el médico profile cualquier mejoría en la función visual de un paciente en seguida del tratamiento, e inversamente, cualquier declinación en la función visual. Por consiguiente, aunque un régimen de dosificación estándar para un fármaco dado puede ser, por ejemplo, mensualmente, si el perfil muestra que la función visual del paciente no está declinando, entonces el médico puede elegir retardar adicionalmente el tratamiento hasta que sea evidente dicha declinación. Esto reduce el número de tratamientos que reciba un paciente, ahorrando tanto tiempo como dinero. Inversamente, si la prueba de la vista indica que la función visual está declinando a una velocidad más rápida que la esperada, las intervenciones terapéuticas pueden ser más frecuentes. La prueba de la función visual también se puede conducir

con mayor frecuencia en esos casos. El aparato mismo se puede utilizar para alertar al paciente sobre la necesidad de conducir la prueba.

En una modalidad, el paciente se trata a intervalos regulares hasta que ya no se vea ninguna mejoría adicional en la función visual en seguida de dos o más (es decir, 2, 3, 4, 5 o más) tratamientos consecutivos. En otra modalidad, el paciente se trata a intervalos regulares hasta que alcance una calificación de agudeza visual mejor corregida (BCVA) de 80 o más (es decir, de 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 o más) en seguida de dos o más (es decir, 2, 3, 4, 5 o más) tratamientos consecutivos. En una modalidad, la calificación umbral de agudeza visual mejor corregida (BCVA) es de 84. En otra modalidad, el paciente se trata a intervalos regulares hasta que ya no se vea ninguna mejoría adicional en seguida de dos o más (es decir, 2, 3, 4, 5 o más) tratamientos consecutivos, como se determine mediante la calificación de la prueba de híper-agudeza de discriminación de forma (SDH).

En ese caso, los intervalos regulares entre tratamientos pueden ser de aproximadamente una semana, dos semanas, un mes, seis semanas, dos meses, o más tiempo. Por ejemplo, el ranibizumab típicamente se administra mensualmente, mientras que el VEGF Trap-Eye (aflibercept, EYLEA®) típicamente se administra cada dos meses (después de 3 dosis mensuales de carga). Por consiguiente, asumiendo un régimen de dosificación mensual, si la función visual del paciente mejora en seguida del tratamiento en los meses 0, 1, 2,

3, 4, y entonces se estabiliza y ya no muestra ninguna mejora adicional en seguida del tratamiento en los meses 5 y 6, no se daría ya más tratamiento. Desde luego, la función visual del paciente todavía se monitorearía utilizando el aparato. Sin embargo, una vez
5 que la función visual de un paciente empiece a declinar más allá de un umbral previamente establecido, se reasumirá el tratamiento.

En una modalidad, se da un tratamiento adicional solamente cuando la función visual del paciente decline por aproximadamente el 1 por ciento, el 2 por ciento, el 3 por ciento, el 5 por ciento, el 10 por
10 ciento, o más desde un nivel de la línea base. Por ejemplo, si en seguida del tratamiento el paciente logra la prueba de híper-agudeza de discriminación de forma (SDH) correcta 20 de 25 veces durante 5 semanas, pero entonces, después de 6 ó 7 semanas solamente logra la prueba de híper-agudeza de discriminación de forma (SDH)
15 correcta 15 de 25 veces, el médico sabrá que está disminuyendo la función visual del paciente, y que requiere de un re-tratamiento. En una modalidad, el nivel de la línea base es el nivel estable alcanzado que haga que el médico interrumpa el tratamiento.

En otra modalidad, el re-tratamiento se da cuando la
20 calificación de un paciente (es decir, el número de respuestas correctas) en dos o más (es decir, 2, 3, 4, 5, 7, 10 o más) pruebas consecutivas disminuye por $x\%$, comparándose con la calificación promedio durante los y días precedentes. En ese caso, la prueba utilizada es una en donde haya una simple respuesta correcta o
25 incorrecta, tal como la prueba de híper-agudeza de discriminación de

forma (SDH), el diagrama de "tambor E", o el diagrama de "Landolt C". En una modalidad, **x** es el 1 por ciento, el 2 por ciento, el 3 por ciento, el 5 por ciento, el 10 por ciento, o más. En una modalidad, **y** es 3, 5, 7, 10, 12, 14, 15, 21, 30, 45, 60 días, o más.

5 En lo anterior, cuando nos referimos a un paciente que recibe tratamiento, pretendemos decir una sola administración del agente terapéutico (por ejemplo, ranibizumab, aflibercept), en la dosificación apropiada, como sea determinado por su médico.

10 Puede ser recomendable que el paciente todavía sea examinado por el médico a intervalos regulares. En realidad, esto es importante cuando el paciente empieza primero utilizando el aparato para asegurarse de que esté apropiadamente calibrado y de que el paciente lo pueda utilizar de una manera efectiva. Por consiguiente, en una modalidad, el paciente se somete a una examinación por el

15 médico aproximadamente cada dos semanas, aproximadamente cada mes, aproximadamente cada dos meses, aproximadamente cada tres meses, o con menor frecuencia.

Kits

20 En una modalidad, la invención proporciona un kit, el cual comprende el aparato remoto, el software de prueba de la visión, e instrucciones para su uso. El kit puede proporcionar además opcionalmente un agente terapéutico (por ejemplo, un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)). Si un kit está destinado para que el paciente se auto-administre la terapia, el kit

25 puede comprender todas estas partes. De una manera alternativa, un

kit destinado para el médico puede comprender dos partes principales, comprendiendo la primera parte al agente terapéutico (opcionalmente incluyendo además instrucciones, y/o un dispositivo de suministro, tal como una jeringa), comprendiendo la segunda
 5 parte el aparato remoto, el software de prueba de la visión, y opcionalmente instrucciones para su uso (siendo la segunda parte destinada para el paciente). El software de prueba de la visión se puede cargar previamente en el aparato remoto.

General

10 El término "comprendiendo" significa "incluyendo" así como "consistiendo", por ejemplo, una composición "comprendiendo" X puede consistir exclusivamente en X, o puede incluir algo adicional, por ejemplo, X + Y.

El término "aproximadamente" en relación con un valor
 15 numérico x significa, por ejemplo, $x \pm 10$ por ciento.

MODALIDADES NUMERADAS DE LA INVENCION

1. Un método para el tratamiento de un trastorno de los ojos en un paciente, en donde: (i) se administra una terapia al paciente, y (ii) el médico monitorea a distancia la respuesta del paciente al
 20 tratamiento.

2. El método de la modalidad 1, el cual comprende además el paso de (iii) alterar el régimen de tratamiento del paciente de tal manera que se mantenga la función visual.

3. Un método para determinar cuando un paciente que
 25 padece de un trastorno de los ojos requiere de un re-tratamiento, el

cual comprende los pasos de: (i) medir la función visual del paciente, (ii) administrar una terapia, (iii) monitorear la función visual del paciente a distancia, y (iv) volver a tratar al paciente cuando la función visual caiga por debajo de un nivel umbral.

5 4. El método de cualquiera de las modalidades 1 a 3, en donde se administra al paciente un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

5. Un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para utilizarse en el tratamiento de un trastorno de los ojos, en donde el médico monitorea a distancia la respuesta del paciente al tratamiento.

6. El uso de acuerdo con la modalidad 5, el cual comprende además el paso de alterar el régimen de tratamiento del paciente de tal manera que se mantenga la función visual por arriba de un nivel umbral.

7. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 4, o el uso de acuerdo con la modalidad 5 o con la modalidad 6, en donde el trastorno de los ojos que está siendo tratado se selecciona a partir de: neovascularización coroidal, degeneración macular relacionada con el envejecimiento (tanto la forma húmeda como la forma seca), edema macular secundario a oclusión venosa retinal (RVO) incluyendo tanto oclusión venosa retinal (RVO) ramificada (bRVO) como oclusión venosa retinal (RVO) central (cRVO), neovascularización coroidal secundaria a miopía patológica (PM), o edema macular diabético (DME).

8. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la respuesta del paciente al tratamiento se mide utilizando un aparato remoto que es capaz de llevar a cabo una prueba de la vista y proporcionar los resultados al médico.

9. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el aparato remoto es manual portátil.

10. El método o uso de acuerdo con la modalidad 9, en donde el aparato manual portátil es un asistente personal digital (PDA), una consola de juegos, o un teléfono inteligente (smart phone).

11. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la prueba de la vista es la prueba de visión de discriminación de forma dinámica descrita en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US2009/0273758.

12. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde los resultados de la prueba se envían en tiempo real al médico.

13. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el paciente se trata con ranibizumab, bevacizumab, o VEGF Trap-Eye (aflibercept).

14. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 7 a 13, en donde la prueba de la vista es la prueba de parrilla de Amsler, el optotipo de Snellen, el diagrama de "tambor E", el diagrama de "Landolt C", la prueba de línea en movimiento, la

prueba de patrón de alineación de cruz filar, o la prueba de hiper-agudeza de discriminación de forma (SDH).

15. El método o uso de acuerdo con la modalidad 14, en donde la prueba de la vista es la prueba de hiper-agudeza de discriminación de forma (SDH), el diagrama de "tambor E", o el
5 diagrama de "Landolt C".

16. El método o uso de acuerdo con la modalidad 15, en donde el tratamiento se administra hasta que ya no se vea ninguna mejora adicional en la función visual en seguida de dos o más (es
10 decir, 2, 3, 4, 5 o más) tratamientos consecutivos.

17. El método o uso de acuerdo con la modalidad 15, en donde el tratamiento se administra hasta que el paciente alcance una calificación de agudeza visual mejor corregida (BCVA) de 80 o más (es decir, de 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 o más) en seguida
15 de dos o más (es decir, de 2, 3, 4, 5 o más) tratamientos consecutivos.

18. El método o uso de acuerdo con la modalidad 15, en donde el tratamiento se administra hasta que ya no se vea ninguna mejora adicional en seguida de dos o más (es decir, de 2, 3, 4, 5 o
20 más) tratamientos consecutivos, como se determine mediante la calificación de la prueba de hiper-agudeza de discriminación de forma (SDH).

19. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 15 a 18, en donde el re-tratamiento se da cuando la
25 calificación del paciente (es decir, el número de respuestas

correctas) en dos o más (es decir, en 2, 3, 4, 5, 7, 10 o más) pruebas consecutivas disminuye por $x\%$, comparándose con la calificación promedio durante los y días precedentes, en donde x es el 1 por ciento, el 2 por ciento, el 3 por ciento, el 5 por ciento, el 10 por ciento o más, e y es 3, 5, 7, 10, 12, 14, 15, 21 días o más.

20. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 15 a 18, en donde el re-tratamiento se da cuando la función visual del paciente declina por el 1 por ciento, el 2 por ciento, el 3 por ciento, el 5 por ciento, el 10 por ciento o más desde un nivel de la línea base.

21. El método o uso de acuerdo con la modalidad 20, en donde el nivel de la línea base mencionado es el nivel estable alcanzado que provoque la interrupción del tratamiento.

22. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es: (a) ranibizumab administrado en una dosis de 0.5 miligramos, o (b) aflibercept administrado en una dosis de 2 miligramos.

23. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el paciente realiza la prueba de visión de discriminación de forma dinámica diariamente y es examinado por el médico mensualmente.

24. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el paciente se auto-administra la terapia, y el aparato instruye cuando se deba administrar la terapia

de acuerdo con un algoritmo previamente determinado.

25. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde en seguida de una disminución significativa en la función visual como sea determinada por el aparato, el médico es automáticamente alertado y se hace una cita de emergencia para que el paciente vea al médico.

26. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el paciente realiza consecutivamente dos o más tipos de la pruebas de visión que se dan a conocer en la modalidad 14.

27. Un kit, el cual comprende un aparato remoto, un software de prueba de visión, e instrucciones para su uso.

28. El kit de la modalidad 27, el cual comprende además un agente terapéutico.

29. El kit de la modalidad 28, en donde el agente terapéutico mencionado es un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

30. El kit de cualquiera de las modalidades 27 a 29, en donde este kit comprende además un dispositivo de suministro, e instrucciones para su uso.

MODOS PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

Estudio clínico 1

Se inscriben en el estudio aproximadamente 160 pacientes que padecen de neovascularización coroidal secundaria a degeneración macular relacionada con el envejecimiento en cuando menos un ojo.

Éstos pueden incluir pacientes que hayan sido tratados anteriormente con ranibizumab, o con otra terapia contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Se analizan todos los ojos afectados con neovascularización coroidal (CNV) secundaria a degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) en el tiempo de entrar en el estudio, como los ojos de estudio. También se evalúan los ojos sanos para permitir la diferenciación contra los ojos con degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD). En la primera cita, se muestra al paciente la manera de utilizar el aparato y se toma la primera prueba (prueba de híper-agudeza de discriminación de forma (SDH)), utilizando el aparato cargado con el software myVisionTrack^{MR}. Si el médico no tiene confianza en la capacidad del paciente para utilizar el aparato fuera de la clínica, se prolonga el período de clasificación hasta un máximo de 7 días, de tal manera que el paciente tenga la oportunidad de familiarizarse con el aparato. Posteriormente, se pide al paciente que se tome la prueba diariamente para cada ojo durante un período de 16 semanas a alrededor de la misma hora del día.

Durante el período de estudio de 16 semanas, los pacientes se someten a evaluaciones clínicas por el médico cada 4 semanas, incluyendo la verificación de la agudeza visual mejor corregida (BCVA) con un diagrama ETDRS (Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano), y a evaluaciones de las características anatómicas de la retina y coroides (tales como tomografía de

coherencia óptica (OCT), oftalmoscopía, etc.).

El tratamiento con ranibizumab se continúa o se inicia a discreción del médico.

De los 160 pacientes (edad promedio de 76.6 años) que
5 iniciaron el estudio, en 24 centros a través de los Estados Unidos,
147 realizaron el estudio de 16 semanas. El 92.5 por ciento de los
pacientes confirmaron que el aparato cargado con el software
myVisionTrack^{MR} era fácil de usar. Los datos sugieren alguna
correlación entre los valores de evaluación de mVT y los valores de
10 agudeza visual mejor corregida (BCVA), como sea determinado por
los médicos. Este sistema tiene el potencial para medir un cambio
clínicamente significativo en la degeneración macular relacionada
con el envejecimiento (AMD) neovascular.

Se entenderá que la invención se ha descrito a manera de
15 ejemplo solamente y que se pueden hacer modificaciones mientras
que permanezcan dentro del alcance y espíritu de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para el tratamiento de un trastorno de los ojos en un paciente, en donde: (i) se administra una terapia al paciente, y
5 (ii) el médico monitorea a distancia la respuesta del paciente al tratamiento.

2. El método de la reivindicación 1, el cual comprende además el paso de (iii) alterar el régimen de tratamiento del paciente de tal manera que se mantenga la función visual.

10 3. Un método para determinar cuando un paciente que padece de un trastorno de los ojos requiere de un re-tratamiento, el cual comprende los pasos de: (i) medir la función visual del paciente, (ii) administrar una terapia, (iii) monitorear la función visual del paciente a distancia, y (iv) volver a tratar al paciente cuando la
15 función visual caiga por debajo de un nivel umbral.

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde se administra al paciente un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

20 5. Un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para utilizarse en el tratamiento de un trastorno de los ojos, en donde el médico monitorea a distancia la respuesta del paciente al tratamiento.

25 6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, el cual comprende además el paso de alterar el régimen de tratamiento del paciente de tal manera que se mantenga la función visual por arriba

de un nivel umbral.

7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o el uso de acuerdo con la reivindicación 5 o con la reivindicación 6, en donde el trastorno de los ojos que está
5 siendo tratado se selecciona a partir de: neovascularización coroidal, degeneración macular relacionada con el envejecimiento (tanto la forma húmeda como la forma seca), edema macular secundario a oclusión venosa retinal (RVO) incluyendo tanto oclusión venosa retinal (RVO) ramificada (bRVO) como oclusión venosa retinal (RVO)
10 central (cRVO), neovascularización coroidal secundaria a miopía patológica (PM), o edema macular diabético (DME).

8. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la respuesta del paciente al tratamiento se mide utilizando un aparato remoto que es capaz de
15 llevar a cabo una prueba de la vista y proporcionar los resultados al médico.

9. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el aparato remoto es manual portátil.

20 10. El método o uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el aparato manual portátil es un asistente personal digital (PDA), una consola de juegos, o un teléfono inteligente (smart phone).

25 11. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la prueba de la vista es la

prueba de visión de discriminación de forma dinámica descrita en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US2009/0273758.

12. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las
5 reivindicaciones anteriores, en donde los resultados de la prueba se envían en tiempo real al médico.

13. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente se trata con ranibizumab, bevacizumab, o VEGF Trap-Eye (aflibercept).

10 14. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, en donde la prueba de la vista es la prueba de parrilla de Amsler, el optotipo de Snellen, el diagrama de "tambor E", el diagrama de "Landolt C", la prueba de línea en movimiento, la prueba de patrón de alineación de cruz filar, o la prueba de hiper-
15 agudeza de discriminación de forma (SDH).

15. El método o uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la prueba de la vista es la prueba de hiper-agudeza de discriminación de forma (SDH), el diagrama de "tambor E", o el diagrama de "Landolt C".

20 16. El método o uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el tratamiento se administra hasta que ya no se vea ninguna mejora adicional en la función visual en seguida de dos o más (es decir, de 2, 3, 4, 5 o más) tratamientos consecutivos.

25 17. El método o uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el tratamiento se administra hasta que el paciente alcance una

calificación de agudeza visual mejor corregida (BCVA) de 80 o más (es decir, de 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 o más) en seguida de dos o más (es decir, 2, 3, 4, 5 o más) tratamientos consecutivos.

18. El método o uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el tratamiento se administra hasta que ya no se vea ninguna mejora adicional en seguida de dos o más (es decir, de 2, 3, 4, 5 o más) tratamientos consecutivos, como sea determinado por la calificación de la prueba de híper-agudeza de discriminación de forma (SDH).

19. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en donde el re-tratamiento se da cuando la calificación del paciente (es decir, el número de respuestas correctas) en dos o más (es decir, en 2, 3, 4, 5, 7, 10 o más) pruebas consecutivas disminuya por $x\%$, comparándose con la calificación promedio durante los y días precedentes, en donde x es el 1 por ciento, el 2 por ciento, el 3 por ciento, el 5 por ciento, el 10 por ciento o más, e y es 3, 5, 7, 10, 12, 14, 15, 21 días o más.

20. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en donde el re-tratamiento se da cuando la función visual del paciente decline por el 1 por ciento, el 2 por ciento, el 3 por ciento, el 5 por ciento, el 10 por ciento o más, desde un nivel de la línea base.

21. El método o uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el nivel de la línea base mencionado es el nivel estable alcanzado que provoque la interrupción del tratamiento.

22. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es (a) ranibizumab administrado en una dosis de 0.5 miligramos, o (b) aflibercept
5 administrado en una dosis de 2 miligramos.

23. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente realiza la prueba de visión de discriminación de forma dinámica diariamente y es examinado por el médico mensualmente.

10 24. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente se auto-administra la terapia, y el aparato instruye cuando se deba administrar la terapia de acuerdo con un algoritmo previamente determinado.

15 25. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en seguida de una disminución significativa en la función visual como sea determinada por el aparato, el médico es automáticamente alertado y se hace una cita de emergencia para que el paciente vea al médico.

20 26. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente realiza consecutivamente dos o más tipos de las pruebas de visión que se dan a conocer en la reivindicación 14.

25 27. Un kit, el cual comprende un aparato remoto, un software de prueba de visión, e instrucciones para utilizarse en el método o uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

28. El kit de la reivindicación 27, el cual comprende además un agente terapéutico.

29. El kit de la reivindicación 28, en donde el agente terapéutico mencionado es un antagonista del factor de crecimiento
5 endotelial vascular (VEGF).

30. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, en donde este kit comprende además un dispositivo de suministro e instrucciones para su uso.

10

15

20

25

RESUMEN

Esta invención está en el campo del tratamiento de los trastornos de los ojos. En particular, se refiere al uso de un sistema de monitoreo a distancia para determinar la respuesta del paciente al tratamiento terapéutico, en particular con antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

* * * * *

CLAIMS

1. A method of treating an eye disorder in a patient, wherein (i) the patient is administered a therapy, and (ii) the patient's response to treatment is monitored remotely by the physician using a remote device that is able to carry out a sight test and supply the results to the physician.
2. The method of claim 1, further comprising the step of (iii) altering the patient's treatment regime such that visual function is maintained.
3. A method of determining when a patient suffering from an eye disorder requires retreatment, comprising the steps of (i) measuring the patient's visual function, (ii) administering a therapy, (iii) monitoring the patient's visual function remotely using a remote device that is able to carry out a sight test and supply the results to the physician, and (iv) retreating the patient when visual function drops below a threshold level.
4. The method of any one of claims 1-3, wherein the patient is administered a VEGF antagonist.
5. A VEGF antagonist for use in treating an eye disorder, wherein the patient's response to treatment is monitored remotely by the physician using a remote device that is able to carry out a sight test and supply the results to the physician.
6. The use according to claim 5, further comprising the step of altering the patient's treatment regime such that visual function is maintained above a threshold level.
7. The method according to any of claims 1-4 or use according to claim 5 or claim 6 wherein the eye disorder being treated is selected from: choroidal neovascularisation, age-related macular degeneration (both wet and dry forms), macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO) including both branch RVO (bRVO) and central RVO (cRVO), choroidal neovascularisation secondary to pathologic myopia (PM), or diabetic macular edema (DME).
8. The method or use according to any previous claim, wherein the remote device is hand held.
9. The method or use according to claim 8, wherein the hand held device is a PDA, gaming console or smart phone.
10. The method or use according to any previous claim, wherein the sight test is the dynamic shape discrimination vision test described in US2009/0273758.

11. The method or use according to any previous claim, wherein the results of the test are sent realtime to the physician.
12. The method or use according to any previous claim, wherein the patient is treated with ranibizumab, bevacizumab or VEGF Trap-Eye (aflibercept).
13. The method or use according to any of claims 7-12, wherein the sight test is the amsler grid test, snellen acuity chart, “tumbling E” chart, “Landolt C” chart, moving line test, crosshair alignment pattern test or the SDH test.
14. The method or use according to claim 13, wherein the sight test is the SDH test, “tumbling E” chart or “Landolt C” chart.
15. The method or use according to claim 14, wherein treatment is administered until no further improvement in visual function is seen following two or more (i.e. 2, 3, 4, 5 or more) consecutive treatments.
16. The method or use according to claim 14, wherein treatment is administered until the patient achieves a best corrected visual acuity (BCVA) score of 80 or more (i.e. 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 or more) following two or more (i.e. 2, 3, 4, 5 or more) consecutive treatments.
17. The method or use according to claim 14, wherein treatment is administered until no further improvement is seen following two or more (i.e. 2, 3, 4, 5 or more) consecutive treatments, as determined by the SDH test score.
18. The method or use according to any of claims 14-17, wherein retreatment is given when the patient’s score (i.e. number of correct answers) in two or more (i.e. 2, 3, 4, 5, 7, 10 or more) consecutive tests decreases by x%, compared to the average score over the preceding y days, wherein x is 1%, 2%, 3%, 5%, 10% or more, and y is 3, 5, 7, 10, 12, 14, 15, 21 days or more.
19. The method or use according to any of claims 14-17, wherein retreatment is given when the patient’s visual function declines by 1%, 2%, 3%, 5%, 10% or more from a baseline level.
20. The method or use according to claim 19, wherein said baseline level is the stable level achieved causing the cessation of treatment.

21. The method or use according to any previous claim, wherein the VEGF antagonist is (a) ranibizumab administered at a dose of 0.5mg, or (b) aflibercept administered at a dose of 2mg.
22. The method or use according to any previous claim, wherein the patient completes the dynamic shape discrimination vision test daily and is examined by the physician monthly.
23. The method or use according to any previous claim, wherein patient self-administers the therapy and the device instructs when the therapy should be administered according to a pre-determined algorithm.
24. The method or use according to any previous claim, wherein following a significant decrease in visual function as determined by the device, the physician is automatically alerted and an emergency appointment for the patient to see the physician is made.
25. The method or use according to any previous claim, wherein the patient consecutively completes two or more types of vision test disclosed in claim 13.
26. A kit comprising a remote device, vision testing software and instructions for use in the method or use of any one of claims 1-24.
27. The kit of claim 26, further comprising a therapeutic agent.
28. The kit of claim 27, wherein said therapeutic agent is a VEGF antagonist.
29. The kit of any of claims 26-28, wherein said kit further comprises a delivery device and instructions for use.

REIVINDICACIONES

1. Un método para el tratamiento de un trastorno de los ojos en un paciente, en donde: (i) se administra una terapia al paciente, y
5 (ii) la respuesta del paciente al tratamiento es monitoreada a distancia por el médico utilizando un aparato remoto que es capaz de llevar a cabo una prueba de la vista, y de proporcionar los resultados al médico.

2. El método de la reivindicación 1, el cual comprende
10 además el paso de (iii) alterar el régimen de tratamiento del paciente de tal manera que se mantenga la función visual.

3. Un método para determinar cuando un paciente que padece de un trastorno de los ojos requiere de un re-tratamiento, el cual comprende los pasos de: (i) medir la función visual del paciente,
15 (ii) administrar una terapia, (iii) monitorear la función visual del paciente a distancia utilizando un aparato remoto que es capaz de llevar a cabo una prueba de la vista y proporcionar los resultados al médico, y (iv) volver a tratar al paciente cuando la función visual caiga por debajo de un nivel umbral.

20 4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde se administra al paciente un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

5. Un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para utilizarse en el tratamiento de un trastorno de
25 los ojos, en donde el médico monitorea a distancia la respuesta del

paciente al tratamiento utilizando un aparato remoto que es capaz de llevar a cabo una prueba de la vista, y de proporcionar los resultados al médico.

5 6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, el cual comprende además el paso de alterar el régimen de tratamiento del paciente de tal manera que se mantenga la función visual por arriba de un nivel umbral.

10 7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o el uso de acuerdo con la reivindicación 5 o con la reivindicación 6, en donde el trastorno de los ojos que está siendo tratado se selecciona a partir de: neovascularización coroidal, degeneración macular relacionada con el envejecimiento (tanto la forma húmeda como la forma seca), edema macular secundario a oclusión venosa retinal (RVO) incluyendo tanto oclusión venosa
15 retinal (RVO) ramificada (bRVO) como oclusión venosa retinal (RVO) central (cRVO), neovascularización coroidal secundaria a miopía patológica (PM), o edema macular diabético (DME).

20 8. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el aparato remoto es manual portátil.

 9. El método o uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el aparato manual portátil es un asistente personal digital (PDA), una consola de juegos, o un teléfono inteligente (smart phone).

25 10. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones anteriores, en donde la prueba de la vista es la prueba de visión de discriminación de forma dinámica descrita en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US2009/0273758.

5 11. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los resultados de la prueba se envían en tiempo real al médico.

 12. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente se trata con
10 ranibizumab, bevacizumab, o VEGF Trap-Eye (aflibercept).

 13. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en donde la prueba de la vista es la prueba de parrilla de Amsler, el optotipo de Snellen, el diagrama de "tambor E", el diagrama de "Landolt C", la prueba de línea en movimiento, la
15 prueba de patrón de alineación de cruz filar, o la prueba de hiper-agudeza de discriminación de forma (SDH).

 14. El método o uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la prueba de la vista es la prueba de hiper-agudeza de discriminación de forma (SDH), el diagrama de "tambor E", o el
20 diagrama de "Landolt C".

 15. El método o uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el tratamiento se administra hasta que ya no se vea ninguna mejora adicional en la función visual en seguida de dos o más (es decir, de 2, 3, 4, 5 o más) tratamientos consecutivos.

25 16. El método o uso de acuerdo con la reivindicación 14, en

donde el tratamiento se administra hasta que el paciente alcance una calificación de agudeza visual mejor corregida (BCVA) de 80 o más (es decir, de 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 o más) en seguida de dos o más (es decir, de 2, 3, 4, 5 o más) tratamientos consecutivos.

17. El método o uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el tratamiento se administra hasta que ya no se vea ninguna mejora adicional en seguida de dos o más (es decir, de 2, 3, 4, 5 o más) tratamientos consecutivos, como se determine mediante la calificación de la prueba de híper-agudeza de discriminación de forma (SDH).

18. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde el re-tratamiento se da cuando la calificación del paciente (es decir, el número de respuestas correctas) en dos o más (es decir, en 2, 3, 4, 5, 7, 10 o más) pruebas consecutivas disminuya por $x\%$, comparándose con la calificación promedio durante los y días precedentes, en donde x es el 1 por ciento, el 2 por ciento, el 3 por ciento, el 5 por ciento, el 10 por ciento o más, e y es 3, 5, 7, 10, 12, 14, 15, 21 días o más.

19. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde el re-tratamiento se da cuando la función visual del paciente decline por el 1 por ciento, el 2 por ciento, el 3 por ciento, el 5 por ciento, el 10 por ciento o más, desde un nivel de la línea base.

20. El método o uso de acuerdo con la reivindicación 19, en

donde el nivel de la línea base mencionado es el nivel estable alcanzado que provoque la interrupción del tratamiento.

21. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es (a) ranibizumab administrado en una dosis de 0.5 miligramos, o (b) aflibercept administrado en una dosis de 2 miligramos.

22. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente realiza la prueba de visión de discriminación de forma dinámica diariamente y es examinado por el médico mensualmente.

23. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente se auto-administra la terapia, y el aparato instruye cuando se deba administrar la terapia de acuerdo con un algoritmo previamente determinado.

24. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en seguida de una disminución significativa en la función visual como sea determinada por el aparato, el médico es automáticamente alertado y se hace una cita de emergencia para que el paciente vea al médico.

25. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente realiza consecutivamente dos o más tipos de las pruebas de visión que se dan a conocer en la reivindicación 13.

26. Un kit, el cual comprende un aparato remoto, un software

de prueba de visión, e instrucciones para utilizarse en el método o uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24.

27. El kit de la reivindicación 26, el cual comprende además un agente terapéutico.

5 28. El kit de la reivindicación 27, en donde el agente terapéutico mencionado es un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

29. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, en donde este kit comprende además un dispositivo de suministro e
10 instrucciones para su uso.

15

20

25

RESUMEN

Esta invención está en el campo del tratamiento de los trastornos de los ojos. En particular, se refiere al uso de un sistema de monitoreo a distancia para determinar la respuesta del paciente al tratamiento terapéutico, en particular con antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

* * * * *

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 54669 - WO - PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2012/036425	International filing date (day/month/year) 04/05/2012	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 27/05/2011
Applicant NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/036425

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/22 A61P27/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CLEARY C A ET AL: "Intravitreal anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration and the risk of stroke", IRISH MEDICAL JOURNAL,, vol. 104, no. 5, 1 May 2011 (2011-05-01), pages 146-149, XP009161639,	1-26
Y	whole document esp. abstract ----- -/--	27-30



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 September 2012

Date of mailing of the international search report

19/09/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Brück, Marianne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/036425

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BISWAS N R ET AL: "Monoclonal antibodies in ophthalmology", NEPAL MEDICAL COLLEGE JOURNAL, , vol. 12, no. 4 1 December 2010 (2010-12-01), pages 264-271, XP009161638, Retrieved from the Internet: URL:http://www.nmcth.edu/images/gallery/Review%20Article/VFG3nr_biswas.pdf	1-26
Y	whole document esp. abstract and page 265 -----	27-30
X	WO 2007/146953 A2 (EXEGENICS INC D B A OPKO HEALT [US]; REICH SAMUEL JOTHAM [US]) 21 December 2007 (2007-12-21)	1-26
Y	whole document esp. paragraphs [63,67,73] -----	27-30
X	WO 2011/041642 A1 (SURMODICS PHARMACEUTICALS INC [US]; NETTLES HEATHER [US]; STELLA ANGEL) 7 April 2011 (2011-04-07)	1-26
Y	whole document -----	27-30
X,P	YOON JONG UK ET AL: "PROGNOSTIC FACTORS FOR VISUAL OUTCOME AFTER INTRAVITREAL ANTI-VEGF INJECTION FOR NAIVE MYOPIC CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION", RETINA, LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 32, no. 5, 1 May 2012 (2012-05-01), pages 949-955, XP009161640, ISSN: 0275-004X	1-26
Y,P	whole document esp. abstract -----	27-30
X,P	BELLERIVE CLAUDINE ET AL: "Bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a treatment approach based on individual patient needs", CANADIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, CANADIAN OPHTHALMOLOGICAL SOCIETY, CA, vol. 47, no. 2, 1 April 2012 (2012-04-01), pages 165-169, XP009161637, ISSN: 0008-4182, DOI: 10.1016/J.JCJO.2012.01.011 [retrieved on 2012-05-02]	1-26
Y,P	whole document esp. abstract -----	27-30
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/036425

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	COIMBRA JOSÉ CUNHA-VAZ: "VEGF is clearly an exciting point of attack in the treatment of neovascular diseases of the retina and choroid", OPHTHALMOLOGICA, KARGER, BASEL, CH, vol. 227, no. Suppl. 1, 1 January 2012 (2012-01-01), page 1, XP009161636, ISSN: 0030-3755	1-26
Y,P	whole document esp. abstract -----	27-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/036425

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007146953 A2	21-12-2007	EP 2029746 A2	04-03-2009
		EP 2383341 A1	02-11-2011
		JP 2009540011 A	19-11-2009
		US 2008152654 A1	26-06-2008
		WO 2007146953 A2	21-12-2007

WO 2011041642 A1	07-04-2011	CA 2776472 A1	07-04-2011
		EP 2482804 A1	08-08-2012
		US 2011104151 A1	05-05-2011
		WO 2011041642 A1	07-04-2011
