



(12) **Oversettelse av  
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2275086 B1**

**NORGE**

(19) **NO**  
(51) **Int Cl.**  
**A61K 9/00 (2006.01)**  
**A61K 38/16 (2006.01)**

**Patentstyret**

---

(21)	Oversettelse publisert	2012.07.02
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.03.14
(86)	Europeisk søknadsnr	10160099.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.04.15
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.01.19
(30)	Prioritet	2010.01.29 US 337011 P 2009.07.20 US 271340 P 2009.07.15 US 271009 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA ME RS
(73)	Innehaver	TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD., 5 Basel Street, P.O. Box 3190, 49131 Petach-Tikva, Israel
(72)	Oppfinner	Altman, Ayelet, Halukey Nahal 5, Hod-haSharon, Israel Saltkill, Doris, 634 East 61 Street, Kansas City, MO 64110, USA Tomlinson, Dalton L, 10211 Delmar Lane, Overland Park, KS 66207, USA El-Gad, Tomer, Beeri 40, Rehovot, Israel
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

---

(54)	Benevnelse	<b>Formulering av glatirameracetat med redusert volum og fremgangsmåter for administrasjon</b>
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2007 161 566 B1, WO-A2-2006/029036 B1, "Teva Provides Update on FORTE Trial" Teva Pharmaceutical Industries Ltd. 7 July 2008 (2008-07-07), XP002591464 Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.tevapharm.com/pr/2008/pr_77_0.asp">http://www.tevapharm.com/pr/2008/pr_77_0.asp</a> [retrieved on 2010-07-08], JORGENSEN J T ET AL: "Pain assessment of subcutaneous injections" ANNALS OF PHARMACOTHERAPY, HARVEY WHITNEY BOOKS COMPANY, vol. 30, no. 7-8, 1 July 1996 (1996-07-01) , pages 729-732, XP008124167 ISSN: 1060-0280

**Tittel: Formulering av glatirameracetat med redusert volum og fremgangsmåter for administrasjon****Beskrivelse**

5

I hele denne søknad henvises det til forskjellige publikasjoner med arabiske tall i parentes. Den fullstendige angivelse av den tilhørende henvisning står bakerst i patentteksten før patentkravene.

**Oppfinnelsens bakgrunn**

10

Multippel sklerose (MS) er en kronisk, svekkende sykdom i sentralnervesystemet (CNS) med enten attakkvist (RR) eller progressivt forløp som fører til nevrologisk svekkelse og dysfunksjon. Ved den innledende diagnose er RRMS den vanligste form av sykdommen (1), hvilken er karakterisert ved uberegnelige akutte episoder med nevrologisk dysfunksjon (tilbakefall), etterfulgt av variabel restitusjon og perioder med klinisk stabilitet. Det store flertall av RRMS-pasienter får etter hvert sekundær progressiv (SP) sykdom med eller uten tilbakefall i tillegg. Rundt 15 % av pasientene får en varig svekkelse i sin nevrologiske funksjon fra begynnelsen av; denne formen kalles primær progressiv (PP) MS. Pasienter som har opplevd en enkelt klinisk hendelse (klinisk isolert syndrom eller "CIS"), og som viser lesjondisseminering på etterfølgende undersøkelser med magnetisk resonanstomografi (MR) ifølge McDonalds kriterier, anses også å ha residiverende MS (2).

15

20

25

Materiale fra patofisiologiske, patologiske og kliniske studier samt MR-studier viser at aksonal skade og assosiert inflammasjon er karakteristisk for MS og kan forekomme tidlig i sykdomsforløpet. Det antas at et sammenfall av elementer må være til stede for at MS skal forekomme: genetisk predisposisjon, immun dysregulering og én eller flere miljøfaktorer. Selv om prevalensen varierer betydelig rundt omkring i verden, er MS den vanligste årsaken til kronisk nevrologisk dysfunksjon hos unge voksne (3,4). Anderson et al. anslo at det var cirka 350 000 legediagnoserte pasienter med MS i USA i 1990 (cirka 140 per populasjon på 100 000) (5). Det anslås at cirka 2,5 millioner mennesker er rammet på verdensbasis (6). Det har alminneligvis vært en tendens mot en økende pre-

valens og insidens for MS over hele verden, men årsakene til denne tendensen er ikke forstått fullt ut (5).

Nåværende terapeutiske metoder består av i) symptomatisk behandling, ii) behandling av akutte tilbakefall med kortikosteroider og iii) behandling for å modifisere sykdomsforløpet. Dagens godkjente behandlinger er rettet mot de inflamatoriske prosessene i sykdommen. De fleste anses å fungere som immunmodulatorer, men deres virkemekanismer er ikke brukt helt på det rene. Immunsuppressiva eller cytotoxiske stoffer anvendes også hos noen pasienter etter at klassiske behandlinger ikke har ført frem.

### **Injeksjon av glatirameracetat**

Glatirameracetat (GA) er virkestoffet i Copaxone®, et markedsført produkt indikert til reduksjon av tilbakefallsfrekvensen hos pasienter med RRMS. Glatirameracetat består av acetatsaltene av syntetiske polypeptider inneholdende fire naturlig forekommende aminosyrer: L-glutaminsyre, L-alanin, L-tyrosin og L-lysin. Den gjennomsnittlige molekylvekten av glatirameracetat er mellom 5000 og 9000 dalton. Det markedsførte legemiddelet, Copaxone®, inneholder 20 mg glatirameracetat og 40 mg mannosetts i 1,0 ml vann for injeksjon.

Selv om virkemekanismene til GA hos mennesker er grundig studert, er de fremdeles usikre og gjort til gjenstand for en rekke nyere undersøkelser (7,8,9,10). Basert på preklinisk og klinisk farmakologisk datamateriale fra de fire siste tiårene med forskning er GAs virkemekanisme tilsynelatende rettet mot de viktigste patologiske mekanismene som driver MS, dvs. anti-inflammasjon, remyelinering og nevrobeskyttelse (forebygging av aksonalt tap) (11).

Nåværende tilgjengelig datamateriale antyder at etter subkutan (sc) injeksjon binder GA HLA klasse II (DR) på antigenpresenterende celler i lymfeknuter. GA kan følgelig blokkere aktivering av myelinreaktive T-celler eller gjøre disse cellene anerge. GA induserer i tillegg GA-spesifikke Th2-celler som krysser blod-hjerte-barrieren (BBB) og produserer bystander-suppresjon som følge av kryss-gjenkjennning av myelinantigener. Disse cellene utskiller både anti-inflammatoriske cytokiner og nevrotropiske faktorer og induserer derfor både anti-inflammatoriske og nevrobeskyttende funksjoner (12).

- Klinisk erfaring med GA består av informasjon fra fullførte og igangværende kliniske utprøvinger og fra erfaring før markedsføring. Det kliniske programmet omfatter tre dobbeltblinde, placebokontrollerte studier hos RRMS-pasienter behandlet med GA 20 mg/døgn (13,14,15). En vesentlig reduksjon i antallet tilbakefall, sammenlignet med placebo, ble observert. I den største kontrollerte studien ble tilbakefallsfrekvensen redusert med 32 % fra 1,98 under placebo til 1,34 under GA 20 mg. GA 20 mg har også demonstrert gunstige virkninger fremfor placebo på MR-parametere som er relevante for RRMS. En vesentlig virkning i det gjennomsnittlige kumulative antallet av Gd-forsterkende lesjoner i løpet av 9 måneders behandling (11 lesjoner i gruppen med 20 mg sammenlignet med 17 lesjoner under placebo) ble demonstrert.
- Det kliniske programmet med GA omfatter også én dobbeltblind studie hos kronisk-progressive MS-pasienter (16), én dobbeltblind placebokontrollert studie hos primære progressive pasienter (17), én dobbeltblind placebokontrollert studie i CIS-pasienter (20,21) og en rekke åpne studier og compassionate use-studier, hovedsakelig hos RRMS. Den kliniske anvendelse av GA er grundig studert og publisert i den aktuelle litteraturen (18,19,22,23).
- Sikkerhetsdata for GA i kliniske utprøvinger viser at legemiddelet er sikkert og vel tolerert. Men en såkalt umiddelbar reaksjon etter injeksjon (IPIR) bestående av ett eller flere av symptomene vasodilatasjon, brystsmerte, dyspné, palpitasjoner eller takykardi ble rapportert for 31 % av GA-pasientene vs. 13 % på placebo. Ytterligere bivirkninger rapportert av pasienter behandlet med GA 20 mg med minst 2 % høyere insidens enn med placebo var smerte, kvalme, angst, utslett, ryggsmerte, kuldegysninger, ansiktsødem, lokal reaksjon, lymfadenopati, oppkast, vektøkning, skjelvning, hudforstyrrelse, øyeforstyrrelse, vaginal kandidiase og atrofi på injeksjonsstedet.
- I alle kliniske utprøvinger ble reaksjoner på injeksjonsstedet oftest påvist å være bivirkninger og rapportert av flertallet av pasientene på GA. I kontrollerte studier var andelen av pasienter som rapporterte disse reaksjonene minst én gang, høyere etter behandling med GA (70 %) enn placeboinjeksjoner (37 %). De vanligst rapporterte reaksjonene på injeksjonsstedet, som ble oftest rapportert hos

GA- vs. placebobehandlede pasienter, var erytem, smerte, masse, pruritt, ødem, inflamasjon og hypersensitivitet.

Reduksjon av antallet og/eller alvorlighetsgraden av reaksjonene på injeksjonsstedet for å fremme etterlevelse og forbedring av livskvaliteten for pasienten er fremdeles et problem med GA-behandling. Men for et legemiddel som er sammensatt av peptider, og hvis virkemekanisme ikke er forstått, kan ikke virkningsene av noen som helst modifikasjon enkelt predikeres. Modifikasjoner av formuleringen kan ha en uberegnelig virkning på effekten. For å tilrettelegge for et indisert dosekrav i et begrenset injeksjonsvolum er det nødvendig å tilføre et polypeptidlegemiddel ved høye konsentrasjoner. Dette er i seg selv et vesentlig problem ved peptider med lav løselighet slik som glatirameracetat som er beskrevet som "tungt løselig" (27). Konsentrerte polypeptidløsninger er videre tilbøyelige for ytterligere problemer. Slike formuleringer har kort holdbarhet, uakseptabel turbiditet, endringer i pH, kjemisk nedbryting omfattende hydrolyse og aggregering (både reversibel og irreversibel) og økninger i viskositet, hvorav alle potensielt reduserer holdbarhet og biotilgjengelighet (25).

Legemiddeladministrasjon ved subkutan injeksjon resulterer i administrasjon av legemiddelet til det interstitielle området under huden. Det interstitielle områdets fluidmiljø er i det vesentlige som for plasma selv om konstituentproteinene er ved en lavere konsentrasjon. Dette fysiologiske mediet kan stå i konflikt med løselighetskarakteristikkene til det konsentrerte peptidlegemiddelet (26). Etter injeksjon dikterer interaksjonen av det tilførte legemiddelet med det interstitielle miljøet peptidets absorpsjonsmønster. Formuleringskarakteristikker, særlig konsentrasjon, injeksjonsvolum og pH, påvirker pasientens absorpsjons- og diffusjonshastighet. Siden interstitiet også omfatter en fibrøs kollagenmatrks og glykosaminoglykaner, fungerer det som en barriere mot legemiddelets diffusjon og permeabilitet. Legemidler tilført i en konsentrert form til det interstitielle rommet kan følgelig være utsatt for enzymatisk nedbryting ved injeksjonsstedet, utfelling og/eller aggregering i det interstitielle fluidet og endocytiske/fagocytiske mekanismer (26). For et peptidlegemiddel slik som glatirameracetat er klinisk testing derfor påkrevd for å bestemme om en modifikasjon virkningsfullt kan redusere antallet og alvorlighetsgraden av reaksjoner på injeksjonsstedet, mens terapeutisk effekt fremdeles i det vesentlige opprettholdes.

WO 2006/029036 beskriver enhetsdoser på 1 ml som inneholder 20 mg glatirameracetat og 40 mgmannitol.

5 US 2007/161566 beskriver enhetsdoser på 1 ml som inneholder 40 mg glatirameracetat og 40 mgmannitol.

### **Kort beskrivelse av oppfinnelsen**

Denne oppfinnelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for reduksjon av tilbakefallsfrekvensen hos en human pasient med attakkvis multippel sklerose (RRMS) omfattende administrering til pasienten ved subkutan injeksjon av 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mgmannitol.

15 Oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for reduksjon av tilbakefallsfrekvensen hos en human pasient som opplevde en første klinisk episode som samsvarer med multippel sklerose, og som har minst én lesjon som samsvarer med multippel sklerose omfattende administrering til pasienten ved subkutan injeksjon av 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mgmannitol.

20 Denne oppfinnelse tilveiebringer også en injeksjonsassisterende anordning omfattende:

et første ytre skall med et første indre hulrom med første og andre motsatt anbrakte åpninger og

25 et andre ytre skall som bevegelig og avtakbart kan kobles til det første ytre skallet, idet det andre ytre skallet har et andre indre hulrom med minst en første åpning rettet mot den andre åpningen i det første ytre skallet,

en knapp som er konfigurert til å starte en injeksjon,

30 en injeksjonslåskomponent som er konfigurert til å forhindre start av en injeksjon under fravær av en forhåndsbestemt trykkraft mellom den andre enheten og den første enheten,

- en komponent for lagring av injeksjonsenergi som er konfigurert til å absorbere og oppbevare en forhåndsbestemt mengde av injeksjonsenergi som anvendes på en sprøye plassert i minst ett av de første og andre hulrommene under en injeksjon,
- 5 en injeksjonsaktuator som ved start av en injeksjon er konfigurert til å anvende injeksjonsenergien på sprøyten, slik at en forhåndsbestemt mengde av stoff fortrenges innenfra sprøyten,
- en injeksjonslåsindikator som er konfigurert til å angi overfor en bruker hvorvidt injeksjonslåskomponenten er i en låst tilstand,
- 10 en injeksjonsfullførelsесindikator som er konfigurert til å angi overfor en bruker når den forhåndsbestemte mengden av stoff er fortrengt innenfra sprøyten, og enten
- i) en oppmerksomhetsretter som er konfigurert til å rette brukerens oppmerksomhet mot injeksjonsfullførelsесindikatoren,
  - 15 ii) en ytre grepkomponent dannet av et mykere materiale enn det andre ytre skallet og anbrakt på en ytre flate av det andre ytre skallet, og kanter dannet på en ytre flate av den ytre grepkomponenten, slik at friksjonen mellom den ytre grepkomponenten og en human hånd økes, eller
  - iii) en farge på injeksjonslåsindikatoren er konfigurert til i det vesentlige å stå i kontrast til en farge på minst det ene av det første ytre skallet og det andre ytre skallet, og injeksjonslåsindikatoren er konfigurert til i det vesentlige å være skjermet fra en brukers syn under nærvær av den forhåndsbestemte mengden av trykkraft mellom det andre ytre skallet og det første ytre skallet.
- 20
- 25 Denne oppfinnelse tilveiebringer en sprøye forhåndsfilt med 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mgmannitol.
- 30 Denne oppfinnelse tilveiebringer også en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg

mannitol for anvendelse til reduksjon av tilbakefallsfrekvensen hos en human pasient med attakkvis multippel sklerose (RRMS).

5 Denne oppfinnelse tilveiebringer i tillegg en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol for anvendelse til reduksjon av tilbakefallsfrekvensen hos en human pasient som opplevde en første klinisk episode som samsvarer med multippel sklerose, og som har minst én lesjon som samsvarer med multippel sklerose.

10 Denne oppfinnelse tilveiebringer også en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol for anvendelse til reduksjon av tilbakefallsfrekvensen hos en human pasient som opplevde en første klinisk episode som samsvarer med multippel sklerose, og som har en høy risiko for å få klinisk definitiv multippel sklerose 15 (CDMS).

20 Denne oppfinnelse tilveiebringer en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol for anvendelse til reduksjon av tilbakefallsfrekvensen hos en human pasient som opplevde en første klinisk episode som samsvarer med multippel sklerose, og som har minst to klinisk stille lesjoner ved MR som er karakteristisk for multippel sklerose.

25 Denne oppfinnelse tilveiebringer videre en anvendelse av 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol til produksjon av et legemiddel for behandling av en human pasient med attakkvis remitterende multippel sklerose (RRMS).

30 Denne oppfinnelse tilveiebringer enda videre en anvendelse av 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol til produksjon av et legemiddel for behandling av en human pasient som opplevde en første klinisk episode som samsvarer med multippel sklerose, og som har minst én lesjon som samsvarer med multippel sklerose.

35 Denne oppfinnelse tilveiebringer også en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg

mannitol for anvendelse til behandling av en human pasient som opplevde en første klinisk episode som samsvarer med multippel sklerose, og som er påvist å ha høy risiko for å få klinisk definitiv multippel sklerose (CDMS).

5 Denne oppfinnelse tilveiebringer en anvendelse av 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg man-

10 nitol til produksjon av et legemiddel for behandling av en human pasient som opplevde en første klinisk episode som samsvarer med multippel sklerose, og som har minst to klinisk stille lesjoner ved MR som er karakteristiske for multip-

10 pel sklerose.

15 Denne oppfinnelse tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning for anvendelse til behandling av en human pasient med attakkvis multippel sklerose (RRMS) omfattende en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg man-

15 nitol.

20 Denne oppfinnelse tilveiebringer også en farmasøytisk sammensetning for anvendelse til behandling av en human pasient som opplevde en første klinisk episode som samsvarer med multippel sklerose, og som har minst én lesjon som samsvarer med multippel sklerose omfattende en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg man-

20 nitol.

25 Denne oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte for behandling av en pasient med en residiverende form for multippel sklerose som omfatter periodisk administrering til pasienten ved subkutan injeksjon av en 20 mg dose av en farmasøytisk sammensetning, hvor den subkutane injeksjonen tilføres ved automatisk injeksjon, og hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter 20 mg glatira-

30 meracetat i 0,5 ml løsning, hvilket derved behandler pasienten.

30 Denne oppfinnelse tilveiebringer en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg man-

35 nitol for anvendelse til reduksjon av frekvensen av kliniske eksaserbasjoner eller reduksjon av antallet og volumet av aktive hjernelesjoner ved MR hos en human pasient med attakkvis multippel sklerose (RRMS).

- Denne oppfinnelse tilveiebringer også en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol for anvendelse til forsinkelse av forekomsten av klinisk definitiv multipel sklerose eller reduksjon av antallet og volumet av aktive hjernelesjoner ved 5 MR hos en human pasient som opplevde en enkelt demyelinerende hendelse, og som anses for å ha risiko for å få klinisk definitiv multippel sklerose.
- Denne oppfinnelse tilveiebringer en anvendelse av 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol for reduksjon av frekvensen av kliniske eksaserbasjoner eller reduksjon av 10 antallet og volumet av aktive hjernelesjoner ved MR hos en human pasient med attakkvis multippel sklerose (RRMS).
- Denne oppfinnelse tilveiebringer også en anvendelse av 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol for forsinkelse av forekomsten av klinisk definitiv multippel sklerose 15 eller reduksjon av antallet og volumet av aktive hjernelesjoner ved MR hos en human pasient som opplevde en enkelt demyelinerende hendelse, og som anses for å ha risiko for å få klinisk definitiv multippel sklerose.
- 20 Denne oppfinnelse tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning for anvendelse til behandling av en human pasient med attakkvis multippel sklerose (RRMS) omfattende en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol.
- 25 Denne oppfinnelse tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning for anvendelse til behandling av en human pasient som opplevde en enkelt demyelinerende hendelse, og som anses for å ha risiko for å få klinisk definitiv multippel sklerose omfattende en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i 30 løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol.

**Kort beskrivelse av tegningene****Figur 1.**

Graf for daglige umiddelbare VAS-totalverdier for ITT-populasjonen

5

**Figur 2.**

Graf for daglige umiddelbare VAS-totalverdier for PP-populasjonen.

**Figur 3.**

Graf for daglige 5-minutters VAS-totalverdier for ITT-populasjonen.

**Figur 4 (A-D).**

10

Grafer for gjennomsnittlige, daglige 5-minutters LISR-verdier for ITT-populasjonen; opphovning (A), rødhet (B), kløe (C) og kul (D) var de 4 symptomene som ble ansett som LISR-er under studien.

**Figur 5 (A-D).**

15

Grafer for gjennomsnittlige, daglige 24-timers LISR-verdier for ITT-populasjonen; opphovning (A), rødhet (B), kløe (C) og kul (D) var de 4 symptomene som ble ansett som LISR-er under studien.

**Figur 6.**

Konstruksjon av automatisk injeksjonsanordning for 0,5 ml Copaxone®.

**Figur 7 (A-D).**

20

Bruksanvisning for automatisk injeksjonsanordning.

**Figur 8.**

Emballasje for automatisk injeksjonsanordning.

**Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen**

- Denne oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte for reduksjon av tilbakefallsfrekvensen hos en human pasient med attakkvis multippel sklerose (RRMS) omfattende administrering til pasienten ved subkutan injeksjon av 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol.
- Oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for reduksjon av tilbakefallsfrekvensen hos en human pasient som opplevde en første klinisk episode som samsvarer med multippel sklerose, og som har minst én lesjon som samsvarer med multippel sklerose omfattende administrasjon til pasienten ved subkutan injeksjon av 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol.
- Ifølge en hvilken som helst utførelsesform for de heri beskrevne fremgangsmåtene er pH-en for den vandige farmasøytiske løsningen 5,5 til 7,0.
- Ifølge en hvilken som helst utførelsesform for de heri beskrevne fremgangsmåtene danner ikke 20 mg glatirameracetat polypeptidaggregater i 0,5 ml vandig farmasøytisk løsning.
- Ifølge en hvilken som helst utførelsesform for de heri beskrevne fremgangsmåtene utfelles ikke 20 mg glatirameracetat i det subkutane miljøet etter injeksjon.
- Ifølge en hvilken som helst utførelsesform for de heri beskrevne fremgangsmåtene absorberes 20 mg glatirameracetat av pasienten etter den subkutane injeksjonen.
- Ifølge en hvilken som helst utførelsesform for de heri beskrevne fremgangsmåtene absorberes 20 mg glatirameracetat i 0,5 ml løsning av pasienten minst like enkelt som 20 mg glatirameracetat i 1 ml løsning.
- Ifølge en hvilken som helst utførelsesform for de heri beskrevne fremgangsmåtene ko-injiseres 20 mg glatirameracetat i 0,5 ml løsning med en vasodilator.

- Ifølge en hvilken som helst utførelsesform for de heri beskrevne fremgangsmåtene ko-injiseres 20 mg glatirameracetat i 0,5 ml løsning med en vasokonstriktor.
- 5 Ifølge en hvilken som helst utførelsesform for de heri beskrevne fremgangsmåtene ko-injiseres 20 mg glatirameracetat i 0,5 ml løsning med et ekstracellulært matriksmodifiserende enzym.
- 10 Ifølge en hvilken som helst utførelsesform for de heri beskrevne fremgangsmåtene tilføres den subkutane injeksjonen til armens øvre ryggdel, til mageområdet utenfor et 2 tommers område rundt navlen, til bakendens øvre ytre/bakre kvadrant, eller til det fremre og ytre området av låret 2 tommer ovenfor kneet og 2 tommer nedenfor lysken.
- 15 Ifølge en hvilken som helst utførelsesform for de heri beskrevne fremgangsmåtene reduseres smerten assosiert med den subkutane injeksjonen i forhold til smerte assosiert med subkutan injeksjon av 1,0 ml av en vandig farmasøytisk løsning av 20 mg glatirameracetat og 40 mgmannitol.
- 20 I en utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene er smerten den pasientrapporterte totalverdien for injeksjonssmerte på en visuell analog skala (VAS) umiddelbart etter injeksjon.
- 25 I en ytterligere utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene reduseres den pasientrapporterte totalverdien for injeksjonssmerte med cirka 27 %.
- 30 I en annen utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene er smerten den pasientrapporterte totalverdien for injeksjonssmerte på en visuell analog skala (VAS) opplevd fem minutter etter subkutan injeksjon.
- 35 I en ytterligere utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene reduseres den pasientrapporterte totalverdien for injeksjonssmerte opplevd fem minutter etter subkutan injeksjon med cirka 31 %.
- 35 I en annen utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene er smerten forekomsten av umiddelbar smerte etter den subkutane injeksjonen.

- I enda en annen utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene reduseres forekomsten av umiddelbar smerte med cirka 19 %.
- 5 I en utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene er smerten forekomsten av smerte fem minutter etter den subkutane injeksjonen.
- I en ytterligere utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene reduseres forekomsten av smerte fem minutter etter den subkutane injeksjonen med cirka 10 19 %.
- I enda en annen utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene reduseres det totale antall eller den totale alvorlighetsgrad av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (LISR-er) i forhold til det totale antall eller den totale alvorlighetsgrad av LISR-er assosiert med subkutan injeksjon av 1,0 ml av en vandig farmasøytisk løsning av 20 mg glatirameracetat og 40 mgmannitol. 15
- I en ytterligere utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene reduseres det totale antall eller den totale alvorlighetsgrad av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (LISR-er) fem minutter etter subkutan injeksjon. 20
- I enda en ytterligere utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene reduseres det totale antall av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (LISR-er) fem minutter etter den subkutane injeksjonen med cirka 24 %. 25
- I en ytterligere utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene reduseres den totale alvorlighetsgrad av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (LISR-er) fem minutter etter den subkutane injeksjonen med cirka 29 %.
- I en utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene reduseres det totale antall eller den totale alvorlighetsgrad av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (LISR-er) 24 timer etter subkutan injeksjon av glatiramer. 30
- I en annen utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene reduseres det totale antall av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (LISR-er) 24 timer etter den subkutane injeksjonen med cirka 23 %. 35

I enda en annen utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene reduseres den totale alvorlighetsgrad av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (LISR-er) 24 timer etter den subkutane injeksjonen med cirka 25 %.

5

Ifølge en hvilken som helst utførelsesform for de heri beskrevne fremgangsmåtene reduseres den daglige 5-minutters verdien for lokal reaksjon på injeksjonsstedet (LISR) i forhold til den daglige 5-minutters LISR-verdien assosiert med subkutan injeksjon av 1,0 ml av en vandig farmasøytisk løsning av 20 mg glatirameracetat og 40 mgmannitol.

10

Ifølge en hvilken som helst utførelsesform for de heri beskrevne fremgangsmåtene reduseres den daglige 24-timers verdien for lokal reaksjon på injeksjonsstedet (LISR) i forhold til den daglige 24-timers LISR-verdien assosiert med subkutan injeksjon av 1,0 ml av en vandig farmasøytisk løsning av 20 mg glatirameracetat og 40 mgmannitol.

15

20

I en ytterligere utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene omfatter de lokale reaksjonene på injeksjonsstedet (LISR-ene) rødhet, kløe og dannelse av en kul.

25

I enda en annen utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene øker prosenten av pasienter som rapporterer ingen lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (LISR-er) 5 minutter etter injeksjon, i forhold til prosenten av pasienter som rapporterer ingen LISR-er 5 minutter etter subkutan injeksjon av 1,0 ml av en vandig farmasøytisk løsning av 20 mg glatirameracetat og 40 mgmannitol.

30

I en ytterligere utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene øker prosenten av pasienter som rapporterer ingen lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (LISR-er), 3 ganger.

35

I en utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene øker prosenten av pasienter som rapporterer ingen lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (LISR-er) 24 timer etter injeksjon, i forhold til prosenten av pasienter som rapporterer ingen LISR-er 24 timer etter subkutan injeksjon av 1,0 ml av en vandig farmasøytisk løsning av 20 mg glatirameracetat og 40 mgmannitol.

I en ytterligere utførelsесform for de beskrevne fremgangsmåtene øker prosenten av pasienter som rapporterer ingen lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (LISR-er), med cirka 50 %.

5

Ifølge en hvilken som helst utførelsесform for de heri beskrevne fremgangsmåtene er 0,5 ml vandig farmasøytisk løsning i en forhåndsfylt sprøyte.

10

I enda en annen utførelsесform for de beskrevne fremgangsmåtene er administreringen ved en automatisert anordning for subkutan injeksjon inneholdende den forhåndsfylte sprøten og et middel til å starte den subkutane injeksjonen, fullføre den subkutane injeksjonen og indikere overfor brukeren at den subkutane injeksjonen av 0,5 ml vandig farmasøytisk løsning er fullført.

20

I en ytterligere utførelsесform for de beskrevne fremgangsmåtene er 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol, minst like virkningsfullt som 1,0 ml av en vandig farmasøytisk løsning av 20 mg glatirameracetat og 40 mg mannitol for reduksjon av tilbakefallsfrekvensen hos en human pasient med attakkvis multippel sklerose (RRMS).

Denne oppfinnelse tilveiebringer også en injeksjonsassisterende anordning omfattende:

25

et første ytre skall med et første indre hulrom med første og andre motsatt anbrakte åpninger og

et andre ytre skall som bevegelig og avtakbart kan kobles til det første ytre skallet, idet det andre ytre skallet har et andre indre hulrom med minst en første åpning rettet mot den andre åpningen i det første ytre skallet,

30

en knapp som er konfigurert til å starte en injeksjon,

en injeksjonslåskomponent som er konfigurert til å forhindre start av en injeksjon under fravær av en forhåndsbestemt trykkraft mellom den andre enheten og den første enheten,

- en komponent for lagring av injeksjonsenergi som er konfigurert til å absorbere og oppbevare en forhåndsbestemt mengde av injeksjonsenergi som anvendes på en sprøye plassert i minst ett av de første og andre hulrommene under en injeksjon,
- 5 en injeksjonsaktuator som ved start av en injeksjon er konfigurert til å anvende injeksjonsenergien på sprøyten, slik at en forhåndsbestemt mengde av stoff fortrenges innenfra sprøyten,
- en injeksjonslåsindikator som er konfigurert til å angi overfor en bruker hvorvidt injeksjonslåskomponenten er i en låst tilstand,
- 10 en injeksjonsfullførelsесindikator som er konfigurert til å angi overfor en bruker når den forhåndsbestemte mengden av stoff er fortrengt innenfra sprøyten, og enten
- i) en oppmerksomhetsretter som er konfigurert til å rette brukerens oppmerksomhet mot injeksjonsfullførelsесindikatoren,
- 15 ii) en ytre grepkomponent dannet av et mykere materiale enn det andre ytre skallet og anbrakt på en ytre flate av det andre ytre skallet, og kanter dannet på en ytre flate av den ytre grepkomponenten, slik at friksjonen mellom den ytre grepkomponenten og en human hånd økes, eller
- iii) en farge på injeksjonslåsindikatoren er konfigurert til i det vesentlige å stå i kontrast til en farge på minst det ene av det første ytre skallet og det andre ytre skallet, og injeksjonslåsindikatoren er konfigurert til i det vesentlige å være skjermet fra en brukers syn under nærvær av den forhåndsbestemte mengden av trykkraft mellom det andre ytre skallet og det første ytre skallet.

20

25 I en ytterligere utførelsесform for den beskrevne anordningen omfatter den injeksjonsassisterende anordningen videre:

    - en indikator for lagring av injeksjonsenergi konfigurert til å indikere overfor en bruker om minst den forhåndsbestemte mengden av injeksjonsenergi er lagret i komponenten for lagring av injeksjonsenergi.

I en annen utførelsesform for den beskrevne anordningen omfatter den injeksjonsassisterende anordningen videre:

- 5 en ytre grepkomponent dannet av et mykere materiale enn det andre ytre skallet og anbrakt på en ytre flate av det andre ytre skallet, og  
kanter dannet på en ytre flate av den ytre grepkomponenten, slik at friksjonen mellom den ytre grepkomponenten og en human hånd økes.
- 10 I enda en ytterligere utførelsesform for den beskrevne anordningen er en farge på injeksjonslåsindikatoren konfigurert til i det vesentlige å stå i kontrast med en farge på minst det ene av det første ytre skallet og det andre ytre skallet, og injeksjonslåsindikatoren er konfigurert til i det vesentlige å være skjermet fra en brukers syn under nærvær av den forhåndsbestemte mengden av trykkraft mellom det andre ytre skallet og det første ytre skallet.
- 15
- 20 I en ytterligere utførelsesform for den beskrevne anordningen er en farge på oppmerksomhetsretteren konfigurert til i det vesentlige å stå i kontrast med en farge på de proksimalt plasserte komponentene, og  
en form av oppmerksomhetsretteren er konfigurert til å rette en brukers oppmerksomhet mot injeksjonsfullførelsesindikatoren.
- 25 Denne oppfinnelse tilveiebringer en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol. Ifølge en hvilken som helst utførelsesform for de heri beskrevne fremgangsmåtene danner ikke 20 mg glatirameracetat polypeptidaggregater i 0,5 ml vandig farmasøytisk løsning. I en ytterligere utførelsesform har den vandige farmasøytiske løsningen en pH på 5,5–7,0. I en annen utførelsesform er den vandige farmasøytiske løsningen i en forhåndsfylt sprøyte.
- 30 Denne oppfinnelse tilveiebringer også en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol for anvendelse til reduksjon av tilbakefallsfrekvensen hos en human pasient med attakkvis multippel sklerose (RRMS).

- Denne oppfinnelse tilveiebringer i tillegg en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol for anvendelse til reduksjon av tilbakefallsfrekvensen hos en human pasient som opplevde en første klinisk episode som samsvarer med multippel sklerose, og som har minst én lesjon som samsvarer med multippel sklerose.
- Denne oppfinnelse tilveiebringer også en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol for anvendelse til reduksjon av tilbakefallsfrekvensen hos en human pasient som opplevde en første klinisk episode som samsvarer med multippel sklerose, og som er påvist å ha høy risiko for å få klinisk definitiv multippel sklerose (CDMS).
- Denne oppfinnelse tilveiebringer en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol for anvendelse til reduksjon av tilbakefallsfrekvensen hos en human pasient som opplevde en første klinisk episode som samsvarer med multippel sklerose, og som har minst to klinisk stille lesjoner ved MR som er karakteristisk for multippel sklerose.
- Denne oppfinnelse tilveiebringer videre en anvendelse av 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol til produksjon av et legemiddel for behandling av en human pasient med attakkvis multippel sklerose (RRMS).
- Denne oppfinnelse stiller enda videre til rådighet en anvendelse av 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol til produksjon av et legemiddel for behandling av en human pasient som opplevde en første klinisk episode som samsvarer med multippel sklerose, og som har minst én lesjon som samsvarer med multippel sklerose.
- Denne oppfinnelse tilveiebringer også en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol for anvendelse til behandling av en human pasient som opplevde en

første klinisk episode som samsvarer med multippel sklerose, og som er påvist å ha høy risiko for å få klinisk definitiv multippel sklerose (CDMS).

- 5 Denne oppfinnelse tilveiebringer en anvendelse av 0,5 ml av en vandig farma-  
søytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg man-  
nitol til produksjon av et legemiddel for behandling av en human pasient som  
opplevde en første klinisk episode som samsvarer med multippel sklerose, og  
som har minst to klinisk stille lesjoner ved MR som er karakteristiske for multip-  
pel sklerose.
- 10 Denne oppfinnelse tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning for anvendelse  
til behandling av en human pasient med attakkvis multippel sklerose (RRMS)  
omfattende en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i  
løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg manitol.
- 15 Denne oppfinnelse tilveiebringer også en farmasøytisk sammensetning for an-  
vendelse til behandling av en human pasient som opplevde en første klinisk epi-  
sode som samsvarer med multippel sklerose, og som har minst én lesjon som  
samsvarer med multippel sklerose omfattende en enhetsdose på 0,5 ml av en  
20 vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og  
20 mg manitol.
- 25 Denne oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte for behandling av en pasient  
med en residiverende form for multippel sklerose som omfatter periodisk admi-  
nistrasjon til pasienten ved subkutan injeksjon av en 20 mg dose av en farma-  
søytisk sammensetning, hvor den subkutane injeksjonen tilføres ved automatisk  
injeksjon, og hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter 20 mg glati-  
rameracetat i 0,5 ml løsning, hvilket derved behandler pasienten.
- 30 I en utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene er injeksjonen av 20 mg  
glatirameracetat i 0,5 ml løsning like virkningsfull som injeksjon av 20 mg glati-  
rameracetat i 1 ml løsning.
- 35 I en annen utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene har 20 mg glati-  
rameracetat i 0,5 ml løsning en pH tilsvarende den for 20 mg glatirameracetat i  
1 ml løsning.

I enda en annen utførelsesform for de beskrevne fremgangsmåtene er 20 mg glatirameracetat fullstendig oppløselig i 0,5 ml løsning.

- 5 Denne oppfinnelse tilveiebringer en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol for anvendelse til reduksjon av frekvensen av kliniske eksaserbasjoner eller reduksjon av antallet og volumet av aktive hjernelesjoner ved MR hos en human pasient med attakkvis multippel sklerose (RRMS).
- 10 Denne oppfinnelse tilveiebringer også en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol for anvendelse til forsinkelse av forekomsten av klinisk definitiv multippel sklerose eller reduksjon av antallet og volumet av aktive hjernelesjoner ved
- 15 MR hos en human pasient som opplevde en enkelt demyelinisering hendelse, og som anses for å ha risiko for å få klinisk definitiv multippel sklerose.
- 20 Denne oppfinnelse tilveiebringer en anvendelse av 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol for reduksjon av frekvensen av kliniske eksaserbasjoner eller reduksjon av antallet og volumet av aktive hjernelesjoner ved MR hos en human pasient med attakkvis multippel sklerose (RRMS).
- 25 Denne oppfinnelse tilveiebringer også en anvendelse av 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol for forsinkelse av forekomsten av klinisk definitiv multippel sklerose eller reduksjon av antallet og volumet av aktive hjernelesjoner ved MR hos en human pasient som opplevde en enkelt demyelinisering hendelse, og som anses for å ha risiko for å få klinisk definitiv multippel sklerose.
- 30 Denne oppfinnelse tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning for anvendelse til behandling av en human pasient med attakkvis multippel sklerose (RRMS) omfattende en enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg mannitol.
- 35

Denne oppfinnelse tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning for anvendelse til behandling av en human pasient som opplevde en enkelt demyeliniseringende hendelse, og som anses for å ha risiko for å få klinisk definitiv multipel sklerose omfattende en enhetsdose på 0,5 ml av en veldig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mg manitol.

5 En utførelsesform for heri beskrevet anvendelse, enhetsdose eller farmasøytisk sammensetning, tilpasset subkutan injeksjon, hvor 20 mg glatirameracetat absorberes av pasienten etter den subkutane injeksjonen.

10 En annen utførelsesform for heri beskrevet anvendelse, enhetsdose eller farmasøytisk sammensetning, tilpasset subkutan injeksjon til armens øvre bakdel, til mageområdet utenfor et 2 tommers område rundt navlen, til bakendens øvre ytre/bakre kvadrant eller til det fremre og ytre området av låret 2 tommer ovenfor kneet og 2 tommer nedenfor lysken.

15

### **Definisjoner**

En pasient med risiko for å få MS (dvs. klinisk definitiv MS) er som anvendt heri en pasient som viser en hvilken som helst av de kjente risikofaktorene for MS.

20 De kjente risikofaktorene for MS omfatter et hvilket som helst av et klinisk isolert syndrom (CIS), et enkelt anfall indikativt for MS uten lesjon, forekomst av en lesjon (i et hvilket som helst av CNS, PNS eller myelinlag) uten et klinisk anfall, miljøfaktorer (geografisk plassering, klima, kosthold, toksiner, sollys) (31, 32, 33), genetikk (variasjon av gener som koder for HLA-DRB1, IL7R-alfa og IL2R-alfa) (34, 35) og immunologiske komponenter (viral infeksjon slik som ved Epstein-Barr-virus, aviditetssterke CD4+ T-cell, CD8+ T-cell, anti-NF-L, antiCSF114(Glc)) (36, 37, 38).

25

30 Med *klinisk isolert syndrom* (CIS) menes som anvendt heri 1) et enkelt klinisk anfall (anvendt synonymt heri med "første kliniske hendelse" og "første demyeliniseringende hendelse") indikativt for MS, som for eksempel manifesterer seg som en episode med optisk nevritt, uklart syn, diplopi, ufrivillig hurtig øyebevegelse, blindhet, balansetap, skjelvninger, ataksi, vertigo, klossethet i en ekstremitet, manglende koordinasjon, svakhet i én eller flere ekstremiteter, endret muskeltonene, muskelstivhet, spasmer, prikking, parestesi, svie, muskelsmerter, ansikts-

35

smarter, trigeminal nevralgi, stikkende, skarpe smarter, sviende, prikkende smerte, nedsatt talehastighet, uklar uttale av ord, endring i talerytme, dysfagi, utmattelse, blæreproblemer (herunder akutthet, frekvens, ufullstendig tömming og inkontinens), tarmproblemer (herunder forstoppelse og tap av tarmkontroll), 5 impotens, nedsatt sexlyst, tap av følelse, varmesensitivitet, tap av korttidshukommelse, tap av konsentrasjon eller tap av dømmekraft eller resonnering, og 2) minst én lesjon som er indikativ for MS. I et spesifikt eksempel ville en CIS-diagnose være basert på et enkelt klinisk anfall og minst 2 lesjoner som er indikative for MS, og som måler 6 mm eller mer i diameter.

10 **Visuell analog skala (VAS):**

VAS er som anvendt heri et måleinstrument som forsøker å måle en karakteristikk som antas å spenne over en uavbrutt serie av verdier, og som ikke enkelt kan måles direkte. Mengden av smerte som en pasient føler, spenner over en uavbrutt serie fra "ingen smerte" til "verst tenkelige smerte". Fra pasientens perspektiv virker dette spekteret kontinuerlig; smerten foretar ikke klare hopp, slik en kategorisering som ingen, mild, moderat og alvorlig ville antyde. VAS er en horisontal linje, 100 mm i lengde, forankret ved ovennevnte ordbeskrivelser i hver ende. Pasientene markerer på linjen det punkt som de føler representerer deres oppfatning av deres aktuelle tilstand. VAS-verdien bestemmes ved måling 15 i millimeter fra venstre ende av linjen til det punkt som pasienten markerer. 20

Med "pasientrapportert total injeksjonssmerte" menes som anvendt heri smerte som forekommer etter injeksjonen som registrert på en 100 mm VAS, hvor 25 0 mm representerer "ingen smerte" og 100 mm representerer "verst tenkelige smerte".

Med "forekomst av umiddelbar smerte" menes som anvendt heri hvorvidt smerten er til stede umiddelbart etter injeksjon, hvor smerteverdiene registrert på en 30 100 mm VAS er todelt som enten Ingen smerte=0 (hvis VAS-verdien er 0-4 mm), eller Smerte=1 (hvis VAS-verdien er 5-100 mm).

**LISR-er:**

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet som manifesterer seg som rødhet, kløe, opphovning og/eller en kul på injeksjonsstedet.

5 Med "subkutan injeksjon" menes som anvendt heri administrasjon av en bolus til det interstitielle området nedenfor hudens dermis.

**Tilbakefall:**

10 Tilbakefall (også betegnet "eksaserbasjoner" eller "kliniske eksaserbasjoner") er karakterisert ved forekomst av nevrologiske dysfunksjonssymptomer, som forekommer etter en 30-dagers periode med stabilitet eller forbedring og en varighet på mer enn 24 timer (ingen infeksjon, ingen feber). Antallet tilbakefall analyseres ved hjelp av en logistisk regresjonsmodell som kontrollerer for behandling og alder.

15 "Tilbakefallsfrekvens" er antallet bekrefte tilbakefall per enhet tid. "Annualisert tilbakefallsfrekvens" er den gjennomsnittlige verdien av antallet bekrefte tilbakefall per pasient multiplisert med 365 og delt med antallet dager på studielemiddel per pasient.

**Former for multippel sklerose:**

20

Det finnes fem klart atskilte sykdomsfaser og/eller typer av MS:

25

- 1) godartet multippel sklerose
- 2) attakkvis multippel sklerose (RRMS)
- 3) sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS),
- 4) progressiv residiverende multippel sklerose (PRMS, og
- 5) primær progressiv multippel sklerose (PPMS)

Godartet multippel sklerose er en retrospektiv diagnose som er karakterisert ved 1–2 eksaserbasjoner med full restitusjon, ingen varig dysfunksjon og ingen sykdomsprogresjon i 10–15 år etter første forekomst. Godartet multippel sklerose kan imidlertid utvikle seg til andre former for multippel sklerose.

5

Pasienter med RRMS opplever sporadiske eksaserbasjoner eller tilbakefall samt perioder med remisjon. Lesjoner og tegn på aksonalt tap kan, men ikke nødvendigvis, være synlige på MR av pasienter med RRMS.

10

SPMS kan utvikle seg fra RRMS. Pasienter med SPMS har tilbakefall, en avtagende grad av restitusjon under remisjoner, mindre hyppige remisjoner og mer uttalte nevrologiske svikter enn RRMS-pasienter. Forstørrede ventrikler, som er markører for atrofi i corpus callosum, midtlinje-senter og ryggrad, er synlige på MR av pasienter med SPMS.

15

PPMS er karakterisert ved en jevn progresjon av tiltagende nevrologiske defekter uten klare anfall eller remisjoner. Cerebrale lesjoner, diffus ryggradsskade og tegn på aksonalt tap er åpenbart på MR av pasienter med PPMS. PPMS har perioder med akutte eksaserbasjoner, mens progresjonen foregår langs et forløp med tiltagende nevrologiske defekter uten remisjoner. Lesjoner er åpenbare på MR av pasienter med PRMS (28).

20

Et klinisk isolert syndrom (CIS) er et enkelt monosymptomatisk anfall som er forenlig med MS, slik som optisk nevritt, hjernestammesymptomer og partiell myelitt. Pasienter med CIS som opplever et andre klinisk anfall, anses alminneligvis for å ha klinisk definitiv multippel sklerose (CDMS). Over 80 prosent av pasienter med et CIS og lesjoner på MR får til slutt MS, mens cirka 20 prosent har en selvbegrenset prosess (29, 30).

25

Multippel sklerose kan forekomme med optisk nevritt, uklart syn, diplopi, ufrivilig hurtig øyebevegelse, blindhet, balansetap, skjelvninger, ataksi, vertigo, klossethet i en ekstremitet, manglende koordinasjon, svakhet i én eller flere ekstremiteter, endret muskeltone, muskelstivhet, spasmer, prikking, parestesi, svie, muskelsmerter, ansiktssmerte, trigeminal nevralgi, stikkende, skarpe smerter, sviende, prikkende smerte, nedsatt talehastighet, uklar uttale av ord, endring i talerytme, dysfagi, utmattelse, blæreproblemer (herunder akutthet, frekvens,

30

35

ufullstendig tømming og inkontinens), tarmproblemer (herunder forstoppelse og tap av tarmkontroll), impotens, nedsatt sexlyst, tap av følelse, varmesensitivitet, tap av korttidshukommelse, konsentrasjonstap eller tap av dømmekraft eller resonnering.

5 **Residiverende form for multippel sklerose:**

Betegnelsen residiverende MS omfatter:

- 1) pasienter med RRMS
- 2) pasienter med SPMS og tilbakefall i tillegg, og
- 10 3) pasienter med CIS som viser lesjondisseminering på etterfølgende MR-undersøkelser ifølge McDonalds kriterier

Residiverende former for multippel sklerose omfatter som anvendt heri: Attakkvis multippel sklerose (RRMS), karakterisert ved uberegnelige akutte episoder med nevrologisk dysfunksjon (tilbakefall), etterfulgt av variabel restitusjon og perioder med klinisk stabilitet,  
 15 Sekundær progressiv MS (SPMS), hvor pasienter med RRMS får varig svekkelse med eller uten tilbakefall i tillegg, og

20 Primær progressiv residiverende multippel sklerose (PPRMS) eller progressiv residiverende multippel sklerose (PRMS), en uvanlig form hvor pasienter som får en progressiv svekkelse fra begynnelsen av, også kan få tilbakefall senere.

25 Med "cirka" i sammenheng med en tallverdi eller et tallområde menes som anvendt heri  $\pm 10\%$  av den tallverdi eller det tallområdet som nevnes eller kreves beskyttet.

30 Med "aktive hjernelesjoner ved MR" menes som anvendt heri aktive hjernelesjoner identifisert på MR-undersøkelser.

**EKSEMPEL 1:****Evaluering av pasientrapportert injeksjonssmerte assosiert med injeksjoner av en 20 mg / 0,5 ml GA-formulering**

5

En randomisert, enkel multisenter-krysstudie med to armer ble gjennomført for å sammenligne den pasientrapporterte smerten ved GA 20 mg/1,0 ml (F1) vs. GA 20 mg/0,5 ml (F2) tilført subkutant til pasienter med RRMS. Sikkerhet og tolerabilitet for F2-formuleringen ble også vurdert. Pasientene fikk begge doser én gang daglig i et kryssformat, med en total varighet av behandlingen på fem (5) uker. Pasientrapportert injeksjonssmerte ble registrert i en daglig journal. Det primære endepunktet var forskjellen i daglig pasientrapportert injeksions-smerte umiddelbart etter injeksjonene for de to GA-formuleringene (F1 vs. F2), som registrert på en 100 mm VAS. Sekundære formål var blant annet:

15

- å sammenligne pasientrapportert injeksjonssmerte assosiert med injeksjoner av F1 vs. F2 5 minutter etter injeksjon
- å sammenligne det pasientrapporterte nærvær eller fravær av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (LISR-er) og alvorlighetsgraden med injeksjoner av F1 vs. F2 i løpet av 5-minuttersperioden etter injeksjon
- å sammenligne det pasientrapporterte nærvær eller fravær av LISR-er og alvorlighetsgraden med injeksjoner av F1 vs. F2 i løpet av 24-timersperioden etter injeksjon

20

**FREMGANGSMÅTER**

25

Ved screening fikk alle pasienter (og/eller eventuelt omsorgsperson) informasjon om manuell injeksjon, stedsrotasjon og håndtering av reaksjoner på injeksjonsstedet. Studien besto av en sju dagers innkjøringsperiode før en fjorten dagers behandlingsperiode på enten F1 eller F2 (periode 1) og skifte til en ytterligere fjorten dagers behandlingsperiode med den alternative behandling (periode 2). Det var fire planlagte studiebesøk: besøk 1 (screening), besøk 2, besøk 3 og besøk 4 (studieslutt).

30

148 pasienter ble randomisert til enten sekvens F1/F2 (n=76) eller sekvens F2/F1 (n=72). Til sammen 147 (99,3 %) pasienter fikk studielegemiddel og ble analysert som sikkerhetspopulasjon; til sammen 144 (97,3 %) pasienter kvalifiserte som ITT(intent-to-treat)-populasjon og 139 (93,9 %) pasienter som PP (per protokol)-populasjon. Av de 148 randomiserte pasientene fullførte 142 (95,9 %) pasienter studien. Årsaker til avslutning var tilbaketrekning av samtykke (5 [3,4 %] pasienter) og protokollbrudd (1 [0,7 %] pasient). Fem pasienter ble ekskludert fra PP-populasjonen på grunn av protokollavvik i form av manglende etterlevelse av behandling, inntak av forbudt legemiddel og manglende oppfyllelse av inklusjonskriteriene.

#### **Bakgrunn for studieoppbygning, -dose og populasjon**

Formålet med studien var å tilveiebringe komparativt datamateriale mellom en ny 20 mg/0,5 ml GA-formulering (F2) og den kjente profilen for den nåværende markedsførte 20 mg/1,0 ml-formuleringen (F1). Denne studien ble gjennomført på pasienter med RRMS som har gått på den nåværende markedsførte GA-formuleringen (F1) i minst 90 dager.

Denne studien var beregnet på å sammenligne pasientrapportert smerte assosiert med injeksjon av 20 mg/1,0 ml GA-formulering (F1) vs. en ny 20 mg/0,5 ml GA-formulering (F2) umiddelbart etter og fem minutter etter injeksjoner. Studien sammenlignet i tillegg forekomst av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (LISR-er), alvorlighetsgraden av forekommende LISR-er og bivirkninger. Det ble samlet inn materiale for å vurdere sikkerheten av formuleringen på 20 mg/0,5 ml.

Krysstudieformatet ble valgt for å la hver deltager bruke formuleringen på 20 mg/1,0 ml og 20 mg/0,5 ml i sammenlignbare tidsperioder. Varigheten på to uker for hver kryssperiode var tilstrekkelig til å fastslå om det fantes forskjeller mellom formuleringene, som definert av studieresultatene. Hver pasient fungerte som sin egen kontroll, hvilket reduserte pasientvariabiliteten og økte den statistiske kraften i sammenligningen av de to formuleringene. Blinding i denne studien var ikke mulig på grunn av pasientenes evne til å oppdage forskjeller i vo-

lumet av hver formulering. Manglende blinding i denne studien var en kjent begrensning.

### **Studiepopulasjon**

5 148 pasienter som oppfylte inklusjons-/eksklusjonskriteriene, ble registrert.

#### **Inklusjonskriterier**

Pasientene må ha oppfylt alle av følgende inklusjonskriterier for å være aktuelle for denne studien:

- 10 • pasienter > 18 år med en RRMS-diagnose.
- aktuell injeksjon av GA 20 mg/1,0 ml per døgn subkutant (SC) i minst 90 dager ved hjelp av autoject®2 for glassprøyte eller ved en manuell injeksjonsteknikk
- villig til å skifte fra autoject®2 for glassprøyte til manuell injeksjonsteknikk eller fortsette med en manuell injeksjonsteknikk så lenge studien varer
- 15 • villig og i stand til å læres opp på en rotasjon mellom injeksjon på sju steder; pasienten må være villig til å overholde en rotasjonsplan med minst fem injeksjonssteder under studien
- villig og i stand til å fullføre alle prosedyrene og evalueringene i forbindelse med studien
- 20 • villig til å fortsette å følge vanlig forberedelse av injeksjonssted og rutinemessige ytterligere LISR-håndteringsteknikker
- villig og i stand til å gi skriftlig informert samtykke

25

#### **Eksklusjonskriterier**

Pasienter som oppfylte noen av følgende eksklusjonskriterier, kunne ikke delta i studien:

- aktuell anvendelse eller behandling med annen immunmodulerende behandling (IMT) i kombinasjon med GA i løpet av de 30 dagene før screening for denne studien
- aktuell anvendelse av intermitterende eller pulserende sykluser med kortikosteroider ved en hvilken som helst administrasjonsvei i løpet av de 30 dagene før screening for denne studien (kortikosteroider er forbudt under hele studien)
- aktuell anvendelse av et prøvingspreparat eller anvendelse av behandling med et annet prøvingspreparat i løpet av de 30 dagene før screening for denne studien
- forekomst av eller historie med hudnekrose
- kjent omfattende dermatologisk tilstand som kan være en forvirrende faktor
- svangerskap eller planlagt svangerskap eller amming
- enhver fysisk tilstand som svekker evnen til å injiseres på rotasjon av minst fem (5) steder
- ikke i stand eller villig til å føre en daglig journal
- anvendelse av hvilke som helst andre parenterale legemidler [dvs. intramuskulære (IM), SC, intravenøse (IV) osv.] enten nå eller i løpet av de 30 dagene før screening for denne studien
- hvilke som helst andre medisinske eller psykiatriske tilstander som ville gjøre pasienten uegnet for denne undersøkelsen, som fastslått av utprøver
- tidligere deltagelse i denne studien

25

**Tidlig avslutning av behandling**

Et studiesluttbesøk ble fullført for alle pasienter som avsluttet studien tidlig. Dette omfattet pasienter som ble screenet, og som mottok minst én dose av studielegemiddel, herunder innkjøringsperioden.

***Kriterier for tidlig avslutning av behandling***

Følgende hendelser/kriterier ble ansett som tilstrekkelig årsak for en pasient til å seponere fra studielegemiddelet:

- Pasienten trakk samtykket.
- Sponsor krevde at pasienten avsluttet studien.
- 5 • Anmodning fra primærlege eller utprøver.
- Protokollbrudd / manglende etterlevelse.
- Manglende svar på oppfølging / manglende retur.
- Bivirkning (AE).
- Svangerskap.
- 10 • Dødsfall.
- Behandlingssvikt.
- Annet.

Hvis en pasient som avsluttet tidlig, nektet å fortsette i studien ifølge de planlagte besøkene og en AE var til stede ved siste besøk, ble pasienten fulgt til helse-tilstanden returnerte til baseline eller ble ansett som stabil eller kronisk. Hvis en pasient avsluttet studien på grunn av AE-er, ble de relevante AE-avsnittene i saksrapportskjemaet (CRF) utfylt, og den kliniske ledelse eller tilsynsperson ble umiddelbart informert om enhver avslutning.

20 Ved manifestasjon av en alvorlig grad av intoleranse overfor studielegemiddelet og/eller vedvarende eksaserbasjon fikk pasienten avslutte tidlig etter utprøverens skjønn, og pasienten ble fulgt til ovennevnte tilstander var stabilisert. Pasienter som avsluttet studien tidlig, ble erstattet etter sponsorens skjønn.

## 25 **Pasientdisposisjon**

30 Tabell 1 sammenfatter pasientdisposisjonen i studien. Alle de 148 screenede pasientene ble randomisert til enten sekvens F1/F2 (n=76) eller sekvens F2/F1 (n=72). Til sammen fullførte 142 (95,9 %) pasienter studien. Seks (4,1 %) pasienter avsluttet studien, 5 [3,4 %] pasienter på grunn av tilbaketrekning av samtykke og 1 [0,7 %] pasient på grunn av et protokollbrudd (pasient 19/03 ble randomisert tross brudd på inklusjonskriteriene).

**Tabell 1: Pasientdisposisjon, screenede pasienter**

	<b>Sekvens F1/F2</b>	<b>Sekvens F2/F1</b>	<b>Sum</b>
	<b>(N=76)</b>	<b>(N=72)</b>	<b>(N=148)</b>
Screenet [1]	76	72	148
Randomisert [n (%)]	76 (100,0)	72 (100,0)	148 (100,0)
Sikkerhet [n (%)] [2]	76 (100,0)	71 (98,6)	147 (99,3)
ITT-populasjon [n (%)] [3]	73 (96,1)	71 (98,6)	144 (97,3)
PP-populasjon [n (%)] [4]	70 (92,1)	69 (95,8)	139 (93,9)
Fullført studie [n (%)]	73 (96,1)	69 (95,8)	142 (95,9)
Avsluttet studie [n (%)]	3 (3,9)	3 (4,2)	6 (4,1)
Primær årsak til avslutning [n(%)]			
Protokoll-brudd / manglende etterlevelse	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (0,7)
Annet	3 (3,9)	2 (2,8)	5 (3,4)
F1=20 mg / 1,0 ml GA-formulering.			
F2=20 mg / 0,5 ml GA-formulering.			
GA=glatirameracetat.			
Merk: Antallet for screenet ble anvendt for prosenten av antallet for randomisert.			
Antallet for randomisert ble anvendt som nevner for alle andre prosenter.			
[1] Screenede pasienter er de pasienter som ble screenet og har undertegnet et informert samtykke.			
[2] Sikkerhetspopulasjonen omfattet alle pasienter som fikk minst én injeksjon etter screening.			
[3] ITT-populasjonen besto av alle randomiserte pasienter med minst én observasjon etter baseline, hvor baseline anses for å være slutten på perioden like før periode 1.			
[4] PP-populasjonen besto av alle pasienter som fullførte begge studieperioder uten større protokollavvik/-brudd.			

### **Pasientdemografi**

Tabell 2 sammenfatter pasientdemografien for sikkerhetspopulasjonen. Populasjonen var samlet sett hovedsakelig kvinner (81,0 %) og hvit (90,5 %). Populasjonens gjennomsnittsalder var 46,0 år med spenn mellom 22 og 71 år. Pasientgruppene som fikk sekvens F1/F2 og sekvens F2/F1, var forenlig i demografiske karakteristikker.

**Tabell 2: Pasientdemografi, sikkerhetspopulasjon**

		<b>Sekvens F1/F2</b>	<b>Sekvens F2/F1</b>	<b>Sum</b>
		<b>(N=76)</b>	<b>(N=71)</b>	<b>(N=147)</b>
Alder (år)	N	76	71	147
	Gjennomsnitt	45,1	46,9	46,0
	Standardavvik	10,64	9,64	10,17
	Median	45,0	48,0	47,0
	Minimum, maksimum	24,71	22,63	22,71
Kjønn [n (%)]	Mann	15 (19,7 %)	13 (18,3 %)	28 (19,0 %)
	Kvinne	61 (80,3 %)	58 (81,7 %)	119 (81,0 %)
Rase [n (%)]	Asiatisk/orientalsk	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)
	Svart eller afrikansk-amerikansk	2 (2,6 %)	4 (5,6 %)	6 (4,1 %)
	Hvit	71 (93,4 %)	62 (87,3 %)	133 (90,5 %)
	Annet	3 (3,9 %)	4 (5,6 %)	7 (4,8 %)

Vekt (kg)	N	76	71	147
	Gjennomsnitt	85,6	77,4	81,6
	Standardavvik	20,07	20,82	20,78
	Median	85,5	76,0	80,0
	Minimum, maksimum	40, 137	48, 128	40, 137
Høyde (cm)	N	76	71	147
	Gjennomsnitt	167,1	167,1	167,1
	Standardavvik	9,36	8,22	8,80
	Median	165,0	166,1	165,0
	Minimum, maksimum	150, 196	152, 191	150, 196
F1=20 mg / 1,0 ml GA-formulering				
F2=20 mg / 0,5 ml GA-formulering				
GA=glatirameracetat				

## Prøvingspreparater/studielegemidler

### 5 **Tilførte behandlinger**

GA-injeksjonen er en klar, fargeløs til litt gul, steril, ikke-pyrogen løsning for subkutan injeksjon. Den leveres som PFS til engangsbruk. Det markedsførte legemiddelet, Copaxone®, inneholder 20 mg GA og 40 mgmannitol i 1,0 ml vann for injeksjon. Det testede prøvingspreparatet (IMP) inneholder 20 mg GA og 20 mgmannitol i 0,5 ml vann for injeksjon. GA er navnet som anvendes til å betegne virkestoffet Copaxone®. Det er acetatsaltet av en blanding av syntetiske polypeptider sammensatt av fire aminosyrer: L-alanin, L-glutaminsyre, L-lysin og L-tyrosin i et spesifisert forhold og med en gjennomsnittlig molekylvekt på 5000–9000 dalton.

**Beskrivelse av prøvingspreparater/studielegemidler**

To konsentrasjoner med GA-injeksjon ble anvendt i denne studien:

5 Formulering 1 (F1): 20 mg/1,0 ml GA-injeksjon markedsført som Copaxone®, og

Formulering 2 (F2): 20 mg/0,5 ml GA-injeksjon (F2).

10 Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Israel, var ansvarlig for produksjon av Copaxone®, ifølge prinsipper og retningslinjer for god produksjonspraksis (GMP) som gjelder for IMP.

Embattering, merking og distribusjon av studielegemiddelet og forsyninger ble foretatt av:

Aptuit

15 10245 Hickman Mills Drive

Kansas City, MO 64137

20 Studielegemiddelet ble emballert og transportert i egnede oppbevaringsesker. Studielegemiddelet ble undersøkt umiddelbart etter ankomst ved studiesenteret. Hvis legemiddelforsyningene virket skadet, ble sponsoren kontaktet umiddelbart. Analysesett for enkeltpasienter måtte ikke åpnes. Forseglingen måtte ikke brytes før analysesettet ble åpnet da pasienten fikk studielegemiddel og instrukser.

25 Hver forsendelse av legemiddelforsyninger for studien inneholdt et transportskjemta for å bistå i føringen av ajourførte og nøyaktige lagerfortegnelser. Når en forsendelse ble mottatt, kvitterte utprøveren/koordinatoren/farmasøyten for mottak. Legemiddelforsyningene måtte oppbevares i et sikkert, kjølt (2 °C – 8 °C) og temperaturregulert oppbevaringsområde med begrenset adgang. Bare autorisert personell hadde adgang til studielegemiddelet ved studiesentrene.

30

5 Studielegemidlene ble dispensert til pasientene ved studiesenteret av en person med tillatelse fra utprøveren ved hvert planlagt besøk. Instruksjoner for lagring av studielegemiddelet ble gitt pasienten. Pasienten returnerte alle ubrukte studielegemidler ved hvert besøk. Utprøver eller en utpekt person var ansvarlig for å sikre registrering av studielegemiddelet.

**Fremgangsmåte for tilordning av pasienter til behandlingsgrupper**

10 Pasientene ble tilfeldig fordelt i et 1 : 1-fordelingsforhold på én av to legemiddelsekvenser; studielegemidlene ble distribuert til pasienten i sekvensens rekkefølge (F1/F2 eller F2/F1). Blokkrandomisering stratifisert over studien ble gjennomført ifølge en datagenerert plan for å sikre at pasientene ble distribuert jevnt mellom legemiddelsekvensene.

**Utvelgelse av studiedoser**

15 Den kliniske anvendelse av GA i doser på 20 mg/ml (20 mg glatirameracetat og 40 mg mannitol i 1,0 ml vann for injeksjon) én gang per dag er indikert til reduksjon av tilbakefallsfrekvens hos pasienter med RRMS. Men reaksjoner på injeksjonsstedet, herunder smerte, ble i kliniske utprøvinger av GA påvist å være de hyppigste bivirkningene og ble rapportert av flertallet av pasienter som fikk GA. Denne studien ble derfor utformet for å avgjøre om reduksjon av injeksjonsvolum ville føre til en forskjell i smerte assosiert med injeksjoner og reaksjoner på injeksjonsstedet. Den testede formuleringen inneholdt således 20 mg GA og 20 mg mannitol i 0,5 ml vann for injeksjon.

**Utvelgelse av tidspunkt og dose for hver pasient**

25 Pasienter injiserte GA (F1 eller F2) manuelt én gang daglig i 14 dager med behandlesing og skiftet deretter til den andre formuleringen i nye 14 dager med behandlesing. Det var ingen spesifikke instruksjoner for doseringstidspunkt.

**Forutgående og samtidige legemidler**

Alle samtidige legemidler tatt inntil 30 dager før screening ble registrert.

**Forutgående legemidler:**

Forutgående legemidler var eventuelle legemidler tatt før første injeksjon av studielegemiddelet. Følgende legemidler var ikke tillatt 30 dager før screening:

- immunmodulerende behandlinger (IMT)
- kortikosteroider ved noen som helst vei
- prøvingspreparater eller -stoffer, og
- hvilke som helst andre parenterale legemidler (f.eks. IM, SC, IV, etc.)

10

Forutgående legemidler for sikkerhetspopulasjonen er sammenfattet i tabell 3 nedenfor. Alle randomiserte pasienter hadde fått forutgående legemidler. Alle pasienter gikk etter planen på glatirameracetat (GA) før de ble med i studien. Pasient 11/02 hadde utilsiktet slutt dato for GA anført som samme dag som start av studielegemiddel, hvilket førte til at GA ikke var anført som et forutgående legemiddel, men som et samtidig legemiddel.

**Tabell 3: Forutgående legemidler, sikkerhetspopulasjon**

Legemiddelklasse	Sekvens F1/F2	Sekvens F2/F1	Sum
Foretrukket betegnelse [n (%)]	(N=76)	(N=71)	(N=147)
Eventuelt forutgående legemiddel	76 (100,0 %)	71 (100,0 %)	147 (100,0 %)
Antibiotika	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)
Klindamycinhydroklorid	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)
Sentralvirkende sympathomimetika	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Metylfenidathydroklorid	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)

Legemiddelklasse	Sekvens F1/F2	Sekvens F2/F1	Sum
Foretrukket betegnelse [n (%)]	(N=76)	(N=71)	(N=147)
Modafinil	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Imidazol- og triazolderivater	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)
Lotrison	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)
Andre antiemetika	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)
Prometazin	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)

F1=20 mg / 1,0 ml formulering av GA.  
 F2=20 mg / 0,5 ml formulering av GA.  
 Merk: Forutgående legemidler ble kodet ved hjelp av WHO Drug Dictionary (200809-versjonen)  
 n = antallet av pasienter som rapporterte legemiddelbruk og nevneren for prosenter er sikkerhetspopulasjonstellinger.  
 Merk: For glatirameracetat returnerte pasient 20-06 alle studielegemidler én dag etter screening og trakk sitt samtykke. Denne pasienten er derfor ikke inkludert i tellingen for forutgående bruk av glatirameracetat, siden det ikke foreligger noen stoppdato. 100 % av pasientene gikk på glatirameracetat (GA) før de ble med i studien. Pasient 11-02 hadde utilsiktet slutt dato for GA anført som samme dag som start av studielegemiddel, hvilket førte til at GA ikke var anført som et forutgående legemiddel, men som et samtidig legemiddel.

### ***Samtidige legemidler***

Samtidige legemidler var et hvilket som helst legemiddel som ble tatt etter første injeksjon av studielegemiddel, herunder de legemidler som startet før start av studien, og som fortsatte inn i studien. Alle legemidler var tillatt, unntatt de nedenfor angitte legemidler.

Følgende samtidige legemidler var ikke tillatt under studien:

- 5
- immunmodulerende behandlinger (IMT)
  - kortikosteroider ved noen som helst vei
  - prøvingspreparater eller -stoffer, og
  - hvilke som helst andre parenterale legemidler (f.eks. IM, SC, IV)

10 Tabell 4 sammenfatter de samtidige legemidlene som ble anvendt under studien av > 5 % av pasientene i sikkerhetspopulasjonen. De hyppigst anvendte legemiddelklassene var multivitaminer (27,8 % under bruk av hver formulering), selektive serotoningjenopptaksinhibitorer (21,5 % under 20 mg/1,0 ml GA og 22,9 % under 20 mg/0,5 ml GA), andre antidepressiva (26,4 % under 20 mg/1,0 ml GA og 25,7 % under 20 mg/0,5 ml GA), benzodiazepinderivater (21,2 % under 20 mg/1,0 ml GA og 22,9 % under 20 mg/0,5 ml GA) og propionsyrederivater (21,5 % under anvendelse av hver formulering).

15 **Tabell 4: Samtidige legemidler (anvendt av > 5 % av pasienter), sikkerhetspopulasjon**

Legemiddelklasse	Innkjøringsperiode	20 mg/1,0 ml I GA	20 mg/0,5 ml I GA
<b>Foretrukket betegnelse [n (%)]</b>		<b>(N=147)</b>	<b>(N=144)</b>
<b>Annet samtidig legemiddel</b>	<b>144 (98,0 %)</b>	<b>141 (97,9 %)</b>	<b>141 (97,9 %)</b>
<b>ACE-inhibitorer, alminnelig</b>	<b>13 (8,8 %)</b>	<b>12 (8,3 %)</b>	<b>12 (8,3 %)</b>
Lisinopril	8 (5,4 %)	7 (4,9 %)	7 (4,9 %)
<b>Anilider</b>	<b>18 (12,2 %)</b>	<b>19 (13,2 %)</b>	<b>20 (13,9 %)</b>
Paracetamol	10 (6,8 %)	10 (6,9 %)	10 (6,9 %)
<b>Benzodiazepinderivater</b>	<b>34 (23,1 %)</b>	<b>32 (22,2 %)</b>	<b>33 (22,9 %)</b>
Alprazolam	12 (8,2 %)	12 (8,3 %)	12 (8,3 %)

Legemiddelklasse	Innkjøringsperiode	20 mg/1,0 m I GA	20 mg/0,5 m I GA
<b>Foretrukket betegnelse [n (%)]</b>	<b>(N=147)</b>	<b>(N=144)</b>	<b>(N=144)</b>
Klonazepam	9 (6,1 %)	9 (6,3 %)	9 (6,3 %)
<b>Kalsium</b>	<b>22 (15,0 %)</b>	<b>22 (153 %)</b>	<b>22 (15,3 %)</b>
Kalsium	15 (10,2 %)	15 (10,4 %)	15 (10,4 %)
<b>Sentralvirkende sympathomi- metika</b>	<b>26 (17,7 %)</b>	<b>23 (16,0 %)</b>	<b>23 (16,0 %)</b>
Modafinil	18 (12,2 %)	14 (9,7 %)	14 (9,7 %)
<b>Multivitaminer, andre kombi- nasjoner</b>	<b>41 (27,9 %)</b>	<b>40 (27,8 %)</b>	<b>40 (27,8 %)</b>
Multivitaminer	41 (27,9 %)	40 (27,8 %)	40 (27,8 %)
<b>Andre analgesika og antipyre- tika</b>	<b>23 (15,6 %)</b>	<b>23 (16,0 %)</b>	<b>23 (16,0 %)</b>
Gabapentin	23 (15,6 %)	23 (16,0 %)	23 (16,0 %)
<b>Andre antidepressiva</b>	<b>39 (26,5 %)</b>	<b>38 (26,4 %)</b>	<b>37 (25,7 %)</b>
Bupropionhydroklorid	10 (6,8 %)	10 (6,9 %)	10 (6,9 %)
Duloksetinhydroklorid	13 (8,8 %)	13 (9,0 %)	12 (8,3 %)
<b>Andre antiepileptika</b>	<b>22 (15,0 %)</b>	<b>20 (13,9 %)</b>	<b>20 (13,9 %)</b>
Topiramat	8 (5,4 %)	7 (4,9 %)	7 (4,9 %)
<b>Andre sentralvirkende stoffer</b>	<b>22 (15,0 %)</b>	<b>20 (13,9 %)</b>	<b>20 (13,9 %)</b>
Baklofen	16 (10,9 %)	14 (9,7 %)	14 (9,7 %)

<b>Andre lipidmodifiserende stoffer</b>	<b>30 (20,4 %)</b>	<b>30 (20,8 %)</b>	<b>30 (20,8 %)</b>
Fiskeolje	26 (17,7 %)	26 (18,1 %)	26 (18,1 %)
<b>Blodplateaggregeringsinhibitorer ekskluderende</b>	<b>24 (16,3 %)</b>	<b>22 (15,3 %)</b>	<b>22 (15,3 %)</b>
<b>Heparin</b>			
Acetylsalisylsyre	20 (13,6 %)	18 (12,5 %)	18 (12,5 %)
<b>Propionsyrederivater</b>	<b>32 (21,8 %)</b>	<b>31 (21,5 %)</b>	<b>31 (21,5 %)</b>
Ibuprofen	27 (18,4 %)	26 (18,1 %)	26 (18,1 %)
<b>Selektive serotoningjenopptaksinhibitorer</b>	<b>33 (22,4 %)</b>	<b>31 (21,5 %)</b>	<b>33 (22,9 %)</b>
Fluoksetin	11 (7,5 %)	11 (7,6 %)	11 (7,6 %)
<b>Tiazider, alminnelig</b>	<b>8 (5,4 %)</b>	<b>9 (6,3 %)</b>	<b>9 (6,3 %)</b>
Hydroklorotiazid	8 (5,4 %)	9 (6,3 %)	9 (6,3 %)
<b>Tyroidhormoner</b>	<b>18 (12,2 %)</b>	<b>18 (12,5 %)</b>	<b>18 (12,5 %)</b>
Levotyroksinnatrium	12 (8,2 %)	12 (8,3 %)	12 (8,3 %)
<b>Vitamin D og analoger</b>	<b>27 (18,4 %)</b>	<b>27 (18,8 %)</b>	<b>28 (19,4 %)</b>
Ergokalsiferol	25 (17,0 %)	25 (17,4 %)	26 (18,1 %)
ACE=Angiotensin-omdannende enzym			
GA=glatirameracetat			

#### **Registrering og etterlevelse**

- 5 Registre for registrering av studielegemiddel ble ført på stedet til enhver tid. Identifikasjonsnummeret for pasienten, dato, partikode, utløpsdato og mengde

av dispensert studielegemiddel og dato og mengde av studielegemiddel returnert av pasienten ble registrert. Det returnerte studielegemiddelet ble registrert på tilhørende beholdningsskjemaer.

5 Ved avsluttet studie ble alle ubrukte studielegemidler returnert til sponsoren eller sponsorens utpekt person for destruksjon. Dokumentasjon på destruksjon ble stilt til rådighet for stedet og den kliniske ledelsen. Hjelpeforsyninger måtte ikke returneres.

10 Pasienten ble bedt om å returnere alle ubrukte studielegemiddelsprøyer i originalesballasjen til studiestedet ved hvert besøk. Etterlevelse av doseregimet ble fastslått ved gjennomføring av registrering av returnerte studielegemidler. Antallet returnerte sprøyer ble talt og registrert av personell på stedet. Pasientens nummer, randomiseringsnummer, mengde av studielegemiddel returnert av pasienten og besøksdato ble registrert av personell på stedet.

15 Etterlevelse av doseregimet for hver periode ble fastslått ved gjennomføring av registrering av returnerte, ubrukte studielegemiddelsprøyer. Etterlevelse ble beregnet som det faktiske antallet brukte injeksjoner (dispensert minus returnert) delt med antallet av forventet antall injeksjoner (antall dager i perioden) ganger 100 prosent. Pasienter med etterlevelse  $\geq 75\%$  ble ansett for å etterleve kravene.

20 Etterlevelse av legemiddel var relativt høy i denne utprøvingen, idet prosenten av pasienter som viste 100 % etterlevelse, var 94,4 % for dosen på 20 mg/0,5 ml dose og 91,7 % for GA-dosen på 20 mg/1,0 ml.

### **Gjennomføring av studie**

#### **Studieperioder**

30 Pasientene ble observert og evaluert i samsvar med følgende studieevalueringskjema i tabell 5.

<b>Tabell 5: Evalueringssplan</b>	<b>Screening og innkjøringsperiode<sup>1</sup> (1 uke + 2 dager)</b>	<b>Periode 1 (2 uker + 3 dager)</b>	<b>Periode 2 (2 uker + 3 dager)</b>	<b>Studieslutt / tidlig avslutning</b>
Studieprosedyre	Besøk 1	Besøk 2	Besøk 3	Besøk 4
Informert samtykke <sup>2</sup> og demografi	X			
Sykehistorie og legemiddelbruk	X			
Utviegelseskriterier	X			
Randomisering	X			
Fysisk og alminnelig nevrologisk undersøkelse	X			X
Vitale tegn <sup>3</sup> , vekt og høyde	X	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>
Laboratorievurderinger <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>		X	X
Opplæring/gjennomgåelse av manuell injeksjonsteknikk	X	X	X	
Journal for dispensering/gjennomgåelse	X	X	X	
Legemiddeldispensing	X	X	X	
Studieinjeksjonsdager	X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>	
Pasientens utfylling av journal	X	X	X	

<b>Tabell 5: Evalueringssplan</b>	<b>Screening og innkjøringsperiode<sup>1</sup> (1 uke + 2 dager)</b>	<b>Periode 1 (2 uker + 3 dager)</b>	<b>Periode 2 (2 uker + 3 dager)</b>	<b>Studieslutt / tidlig avslutning</b>
Gjennomgåelse/innhenting av journal og registrering av legemiddel		X	X	X
Registrere samtidige legemidler	X	X	X	X
Registrere AE-er		X	X	X

<sup>1</sup> Starten på innkjøringsperioden var dagen da første dose med studielegemiddel ble tatt. Innkjøringsperioden varte i sju dager + 2 dager.

<sup>2</sup> Samtykke ble gitt før gjennomføring av studieaktiviteter eller -evalueringer.

<sup>3</sup> Vitale tegn omfatter: temperatur, puls, blodtrykk.

<sup>4</sup> Vekt ble registrert ved besøk 1 og besøk 4. Høyde ble registrert bare ved besøk 1 (screening).

<sup>5</sup> Laboratorievurderinger omfattet: hematologi, klinisk kjemi og urinprøve.

<sup>6</sup> Omfattet urin-graviditetstest for fruktbare kvinner.

<sup>7</sup> Den første injeksjon av studielegemiddel for hver behandlingsperiode skulle om mulig observeres på klinikken, sammen med gjennomgåelsen av de utfylte journalsidene for den første dagen.

Kilde: Tillegg 16.1

### **Detaljert studieplan**

#### ***Besøk 1 – screening***

Før gjennomføring av studieaktiviteter/-evalueringer ble pasienten omhyggelig informert om alle aspekter av studien, herunder planlagte studiebesøk og -aktiviteter, og måtte undertegne det informerte samtykket. En undertegnet kopi av det informerte samtykket ble gitt pasienten.

5

Screeningprosedyrene besto av:

- pasienter som undertegnet det IRB-godkjente skriftlige informerte samtykkeskjemaet før noen studieprosedyrer ble gjennomført
- tilordning av et studienummer til pasienten
- innhenting og registrering av pasientens sykehistorie, herunder dokumentasjon av RRMS-diagnosen
- registrering av alle legemidler som er anvendt de 30 siste dager, herunder dem for MS; registrering av indikasjonen, dosen, doseadministrasjonsplanen og start-/stoppdosen eller igangværende
- registrering av vitale tegn (temperatur, puls, blodtrykk), herunder høyde og vekt
- fullførelse av fysisk undersøkelse, herunder: generelt utseende, hud, hode, øyne, øre, nese og hals (HEENT), lunger, hjerte, mage og muskel- og skjelettsystem
- fullførelse av alminnelig nevrologisk undersøkelse, herunder: mental status, pupill og fundi, kraniale nerver, motorundersøkelse, gange (hvis pasienten ikke satt i rullestol), koordinasjonsrefleks og sensorisk funksjon
- blodtaking og urininnsamling for kliniske laboratorietester; fruktbare kvinner tar en test av β-HCG i urinen for å påvise svangerskap; gravide kvinner kan ikke bli med i studien
- instruksjon av pasienten i følgende:
  - o manuell injeksjonsteknikk: Pasientene ble instruert i å fortsette å bruke sin normale fremgangsmåte for klargjøring av en injeksjon, slik som anvendelse av is eller varme før eller umiddelbart etter injeksjonen; Personell på stedet forklarer betydningen av å bruke samme injeksjonsteknikk de 5 neste ukene
  - o sju dagers, sju steders injeksjonsrotasjon (minst fem steders injeksjonsrotasjon), og

## o utfylling av journal

- randomisering av pasienten for å motta studielegemiddel i innkjøringsperioden; randomiseringen ble bestemt ifølge et datagenerert randomiseringsskjema; det lavest nummererte analysesett med studielegemiddel som er tilgjengelig på stedet, ble tildelt pasienten som randomiseringsnummer; denne informasjonen ble registrert i loggen for registrering av legemiddel i CRF
- utrusting av pasienten med studielegemiddel (10 forhåndsfylte sprøyter [PFS] med F1); hver pasient fikk det lavest nummererte analysesett med studielegemiddel som var tilgjengelig på stedet
- utrusting av pasienten med journal
- observasjon om mulig av pasientens manuelle administrasjon av sin første dose av studielegemiddel på klinikken og utfylling av journalen sin
- instruksjon av pasienten i å kontakte klinikken ved endring i helsetilstand eller forekomst av eventuelle AE-er
- planlegging av pasientens retur til klinikken sju dager etter dagens besøk (+2 dager) og retur av vedkommende utfylte journal og ubrukte studielegemiddel

20

Besøk 1 (screening) og første doseringsdag for innkjøringsperioden kan være samme dag. Hvis første doseringsdag ikke kunne skje under screeningsbesøket, må første doseringsdag skje innen to dager etter screening. Første doseringsdag ble registrert i CRF (innkjøringsperiode).

25

***Innkjøringsperiode:***

30

Innkjøringsperioden var sju (+ to) dager. Pasientene ble behandlet med F1 i innkjøringsperioden. Første dag i innkjøringsperioden var første doseringsdag med studielegemiddel og fortsatte i sju dager. Pasientens prosedyrer for innkjøringsperioden består av:

- daglig injeksjon av studielegemiddel
- daglig utfylling av pasientjournalen

**Besøk 2 – periode 1:**

Besøk 2 var sju (+ to) dager etter datoene for første doseringsdag i innkjøringssperioden.

5 Prosedyrene i besøk 2 besto av:

- registrering av vitale tegn (temperatur, puls, blodtrykk)
- innhenting og gjennomgåelse av utfylt journal med pasienten; hvis eventuelle punkter i dataene manglet, ble instruksjonene for utfylling av journalen gjennomgått med pasienten
- gjennomgåelse med pasienten av den manuelle injeksjonsteknikken og den sju steders rotasjonen
- registrering av eventuelle avbrudd i doseringen av studielegemiddel; teljing og registering av antall ubrukte sprøyter som ble dispensert under besøk 1
- registrering av alle samtidige legemidler og bivirkninger
- utrusting av pasienten med studielegemiddel for periode 1 (20 PFS med F1 eller F2)
- utrusting av pasienten med journalen for periode 1
- observasjon om mulig av pasientens manuelle administrasjon av sin første dose av studielegemiddel for periode 1 på klinikken og utfylling av journalen sin
- instruksjon av pasienten i å kontakte klinikken ved endring i helsetilstand eller forekomst av eventuelle AE-er
- planlegging av pasientens retur til klinikken 14 dager etter dagens besøk (+3 dager) og retur av vedkommende utfylte journal og ubrukte studielegemiddel

30 **Periode 1, (14 dager):**

Prosedyrene for periode én (1) for pasienten besto av:

- daglige injeksjoner av studielegemiddel
- daglig utfylling av pasientjournalen

***Besøk 3 – periode 2:***

5

Besøk 3 skjedde 14 (+ tre) dager etter at besøk 2 / periode 1 starter.

Prosedyrene for besøk 3 besto av:

- registrering av vitale tegn (temperatur, puls, blodtrykk)
- 10                   • innhenting og gjennomgåelse av utfylt journal med pasienten; hvis eventuelle punkter i dataene manglet, ble instruksjonene for utfylling av journalen gjennomgått med pasienten
- gjennomgåelse med pasienten av den manuelle injeksjonsteknikken og den sju steders rotasjonen
- 15                   • registrering av alle samtidige legemidler og bivirkninger
- registrering av eventuelle avbrudd i doseringen av studielegemiddel; telling og registering av antall ubrukte sprøyter som ble dispensert under besøk 2
  - utrusting av pasienten med studielegemiddel for periode 2 (20 PFS med F1 eller F2)
- 20                   • utrusting av pasienten med journalen for periode 2
- observasjon om mulig av pasientens manuelle administrasjon av sin første dose av studielegemiddel for periode 2 på klinikken og utfylling av journalen sin
- 25                   • instruksjon av pasienten i å kontakte klinikken ved endring i helsetilstand eller forekomst av eventuelle AE-er
- blodtaking og urininnsamling for kliniske laboratorietester
  - planlegging av pasientens retur til klinikken 14 dager etter dagens besøk (+3 dager) og retur av vedkommende utfylte journal og ubrukte studielegemiddel

***Periode 2 (14 dager)***

Prosedyrene for periode 2 for pasienten besto av:

- daglige injeksjoner av studielegemiddel
- daglig fullførelse av pasientjournalen

5

***Besøk 4 – studieslutt eller tidlig avslutning:***

Besøk 4 skjedde 14 (+ tre) dager etter start av periode 2 eller på tidspunktet for tidlig avslutning.

10

Prosedyrene for besøk 4 / studieslutt eller tidlig avslutning besto av:

- innhenting og gjennomgåelse av utfylt journal med pasienten.
- registrering av alle samtidige legemidler og bivirkninger; hvis en AE fremdeles vedvarte eller en ny AE forekom ved studiesluttbesøket, ble den fulgt til helsetilstanden returnerte til baseline eller ble ansett som stabil eller kronisk, og ble registrert i pasientens kildedokumenter og i CRF
- registrering av vitale tegn (temperatur, puls, blodtrykk), herunder vekt
- fullførelse av fysisk undersøkelse, herunder: generelt utseende, hud, HEENT, lunger, hjerte, mage og muskel- og skjelettsystem
- fullførelse av alminnelig nevrologisk undersøkelse, herunder: mental status, pupill og fundi, kraniale nerver, motorundersøkelse, gange (hvis pasienten ikke satt i rullestol), koordinasjonsreflekser og sensorisk funksjon
- blodtaking og urininnsamling for kliniske laboratorietester
- registrering av eventuelle avbrudd i doseringen av studielegemiddel; telling og registering av antall ubrukte sprøyster som ble dispensert under besøk 3

15

20

25

30

Tidlig avslutning ble definert som avslutning av studien før studieperioden var fullført.

Alle grunner til avslutning av behandling ble dokumentert i kildedokumentene. Hvis det var flere grunner til tidlig avslutning, ble hovedgrunnen til pasientens avslutning registrert i CRF. Hvis én av grunnene til tidlig avslutning var en AE, ble dette valgt som årsak. Sponsoren ble informert om alle pasienter som avsluttet studien av denne grunn.

5 Hvis en pasient avsluttet studien på grunn av en bivirkning, ble vedkommende fulgt til helsetilstanden returnerte til baseline eller ble ansett som stabil eller kronisk.

10 **Vurderingsmetoder**

**Kliniske vurderinger**

15 Alle studiesteder fikk instruksjon i hvordan de skulle lære pasientene i å utfylle den daglige journalen, med særlig vekt på VAS. Dette bidro til å sikre standardisering av vurderingen.

***Primært resultatmål:***

20 Det primære resultatmålet var forskjellen i daglig pasientrapportert injeksjons-smerte umiddelbart etter injeksjon for to GA-formuleringer som registrert på en 100 mm VAS, hvor 0 mm representerer "ingen smerte" og 100 mm representerer "verst tenkelige smerte". VAS ble målt av fire sentrale målere. Konsekvens mellom målerne ble bekreftet på følgende måte: Hver av de fire målerne målte og graderte uavhengig svarene i hver journal og registrerte funnene i separate verdiskjemaer. Målerne ga svar fortløpende og sendte inn verdiskjemaene til et utpekt teammedlem for å blinde verdiene mellom målerne. Hver verdi ble deretter angitt og sendt til en statistiker for analyse. Det totale samsvar for alle fire målere basert på Lins konkordansekorrelasjonskoeffisient var 0,99988 med en 95 % CI på (0,99977, 0,99995), og den gjennomsnittlige forskjellen mellom målere var 0,3 mm. Det primære resultatet var basert på forskjellen i totale smerteverdier mellom F1 og F2.

**Sekundært resultatmål:**

- Forskjellen i daglig pasientrapportert injeksjonssmerte fem minutter etter injeksjon for to GA-formuleringer som registrert på en 100 mm VAS, hvor 0 mm representerer "ingen smerte" og 100 mm representerer "verst tenkelige smerte". VAS ble målt av en enkeltperson på et sentralt sted; gjennomsnittet av daglige verdier for hver periode ble regnet ut for å finne totalverdier for smerte. Dette sekundære resultatet var basert på forskjellen i totalverdier for smerte mellom F1 og F2.
- Forskjellen i pasientrapportert forekomst eller fravær av LISR-er og alvorlighetsgrad i 5-minuttersperioden etter injeksjonen, for de to formuleringene, som registrert daglig på en 4-punkters ordinalskala hvor svaralternativene er "ingen", "mild", "moderat" og "alvorlig." Verdiene ble registrert som "tilstedeværende" eller "fraværende". Vurderte LISR-er omfatter: rødhetsgrad, kløe, opphovning og kul. Gjennomsnittet av daglige verdier for hver periode ble regnet ut for å gi to LISR-totalverdier: alvorlighetsgrad og forekomst eller fravær av hver LISR. Disse to LISR-totalverdiene representerer to endepunkter for dette sekundære resultatmålet.
- Forskjellen i pasientrapportert forekomst eller fravær av LISR-er og alvorlighetsgrad ("verst") i de 24 foregående timene, for de to formuleringene som registrert daglig på en 4-punkters ordinalskala hvor svaralternativene er "ingen", "mild", "moderat" og "alvorlig." Verdiene ble registrert som "tilstedeværende" eller "fraværende". Vurderte LISR-er omfatter: rødhetsgrad, kløe, opphovning og kul. Gjennomsnittet av daglige verdier for hver periode ble regnet ut for å gi to LISR-totalverdier: alvorlighetsgrad og forekomst eller fravær av hver LISR. Disse to LISR-totalverdiene representerer to endepunkter for dette sekundære resultatmålet.

**Forsøksresultatmål:**

- De gjennomsnittlige smerteforekomstverdiene umiddelbart og 5 minutter etter injeksjon av studielegemiddelformulering. Smerteverdiene ble todelt

som enten Ingen smerte=0 (en VAS-verdi på 0–4 mm) eller Smerte=1 (en VAS-verdi på 5–100 mm). Den gjennomsnittlige verdien for smerteforekomst ble regnet ut for perioden for hver pasient for registrering av smerte både umiddelbart og etter 5 minutter.

- 5 • De gjennomsnittlige 5-minutters og 24-timers LISR-totalverdiene og de daglige 5-minutters og 24-timers verdiene for hvert enkelt LISR-symptom etter legemiddelformulering.
- 10 • Antallet pasienter som rapporterte ingen symptomer 5 minutter og 24 timer etter injeksjonen sammenfattet for følgende dagsintervaller: 0–3, 4–6, 7–9 og > 9, etter legemiddelformulering.
- Frekvensen av pasienter som rapporterte symptomer på hvert injeksjonssted sammenfattet etter symptomtype og legemiddelformulering.

### **Sikkerhetsvurdering**

15

Bivirkninger ble registrert så snart pasienten undertegnet skjemaet for informert samtykke, og gjennom hele studien. Bivirkninger ble gjennomgått og oppdatert ved hvert etterfølgende besøk og under telefonkontakt med pasienten.

#### ***Bivirkning:***

20

En bivirkning (AE) ble definert som enhver uheldig medisinsk hendelse hos en pasient i den kliniske studien som fikk tilført et legemiddel, og som ikke nødvendigvis hadde sammenheng med behandlingen.

25

I studien ble enhver hendelse som skjedde etter at pasienten i den kliniske studien undertegnet det informerte samtykket for studien, registrert og rapportert som en AE. En bivirkning kunne derfor være ethvert ugunstig og utilsiktet tegn (herunder et unormalt laboratoriefunn), symptom eller sykdom som tidsmessig var assosiert med anvendelsen av et prøvingspreparat, enten den ble ansett for å stå i sammenheng med prøvingspreparatet eller ikke.

30

- En ny tilstand eller en forverring av en foreliggende tilstand ble ansett som en AE. Stabile kroniske tilstander slik som artritt som forelå før studiestart, og som ikke ble forverret under studien, ble ikke ansett som AE-er. Forverring av sykdommen under studien ble målt ved utprøverens kliniske inntrykk og ble registrert som en AE bare hvis resultatet var mer alvorlig enn normalt forventet av det normale sykdomsforløp hos en bestemt pasient.
- 5

Et unormalt resultat av diagnostiske prosedyrer, herunder unormale laboratoriefunn, ble ansett som en AE hvis det:

- 10
- resulterte i at utprøveren tok pasienten ut av studien
  - var assosiert med en alvorlig bivirkning (SAE)
  - var assosiert med kliniske tegn eller symptomer
  - ble ansett av legen for å ha klinisk betydning
- 15 AE-ens styrke eller alvorlighetsgrad ble karakterisert som:
- Mild:
- AE som enkelt kan tolereres.
- Moderat:
- AE som er tilstrekkelig ubehagelig til å forstyrre daglig aktivitet.
- 20 Alvorlig:
- AE som forhindrer normal daglig aktivitet.

***Umerket uforventet bivirkning:***

- 25 En reaksjon som ikke ble inkludert i bivirkningsavsnittet i den relevante referansesikkerhetsinformasjonen ved sin spesifisitet, sin alvorlighetsgrad, sitt resultat eller sin frekvens.
- 30 Forholdet mellom en AE og studielegemiddelet er karakterisert ifølge tabell 6 nedenfor.

**Tabell 6: Klassifisering av bivirkninger med hensyn til studielegemiddel**

BETEGNELSE	DEFINISJON	FORKLARING
Ingen rimelig mulighet	Denne kategorien gjelder for de bivirkninger som etter nøyte vurdering klart skyldes ytre årsaker (sykdom,	En bivirkning kan anses som Ingen rimelig mulighet hvis den klart skyldes ytre årsaker, eller når (to faktorer må foreligge)
	miljø osv.) eller de bivirkninger som etter nøyte medisinsk vurdering på evalueringstidspunktet anses for	den ikke følger i en rimelig tidssekvens fra administrasjonen av testlegemiddelet
	ikke å stå i sammenheng med testlegemiddelet.	den enkelt kan ha blitt frembrakt av pasientens kliniske tilstand, miljø- eller giftfaktorer, behandlingsmåter for pasienten
		den ikke følger et kjent mønster for respons på testlegemiddelet
		den ikke kommer igjen eller blir verre når legemiddelet tilføres på nytt
Rimelig mulighet	Denne kategorien gjelder for de bivirkninger som etter nøyte medisinsk vurdering på evalueringstidspunktet har en sammenheng med administrasjonen av testlegemiddel som ikke kan utelukkes med sikkerhet, eller som med høy	En bivirkning kan anses for muligens å ha en sammenheng hvis eller når (minst to av følgende må foreligge)
	grad av sikkerhet føles å stå i sammenheng med testlegemiddelet.	den følger i en rimelig tidssekvens fra administrasjonen av legemiddelet
		den ikke med rimelighet kan forklares ved kjente karakteristikker i pasientens kliniske tilstand, miljø-

BETEGNELSE	DEFINISJON	FORKLARING
		eller giftfaktorer eller behandlingsmåter for pasienten
		den forsvinner eller avtar i styrke ved avslutning eller dosereduksjon; det finnes viktige unntak når en bivirkning ikke forsvinner ved seponeering av legemiddelet, selv om det foreligger sammenheng med legemiddelet
		den følger et kjent mønster for respons på testlegemiddelet.

Det ble foretatt en bestemmelse av forholdet (eventuelt) mellom en AE og stu-

dielegemiddelet. Det forelå en årsakssammenheng hvis det ble bestemt at det

5 var en rimelig mulighet for at AE-en kan ha blitt forårsaket av legemiddelet.

AE-er ble registrert så snart pasienten undertegnet ICF-et og gjennom hele studien. AE-er skulle gjennomgås og oppdateres ved hvert etterfølgende besøk og under telefonkontakt med pasienten.

10

Enhver reaksjon på injeksjonsstedet som ikke ble angitt i journalen (dvs. alt annet enn rødhet, kløe, kul, opphovning eller smerte), men rapportert av pasientene, ble registrert som en AE og fulgt til den ble avklart. Hvis pasienten rapporterte én av hendelsene nevnt i journalen, men hovedutprøveren og/eller pasien-  
15 ten følte at det var noe uvanlig ved den sammenlignet med den vanlige reaksjo-  
nen på injeksjonsstedet, ble også dette rapportert som en AE.

Med hensyn til rapporterte AE-er ble følgende registrert:

20

- dato for forekomst
- beskrivelse av AE-en
- alvor
- alvorlighetsgrad

- iverksatt tiltak
- forhold til studielegemiddelet
- resultat av hendelsen, og
- dato for avklaring av hendelsen

5

***Alvorlig bivirkning:***

En alvorlig bivirkning (SAE) er definert som en hendelse som

- hadde dødelig utfall
  - var livstruende på hendelsestidspunktet
  - resulterte i varig eller vesentlig nedsatt funksjon / uførhet
  - utgjorde en medfødt anomalie / fødselsdefekt
  - krevde innleggelse på sykehus eller forlengelse av aktuell innleggelse for behandling av AE, eller som oppsto som følge av AE-en, med mindre innleggelsen gjaldt:
- o IV-steroid behandling av et tilbakefall, med mindre det var en forverring av tilstanden utover forventet sykdomsprogresjon
- o elektiv eller forhåndsplanlagt behandling for en foreliggende tilstand som ikke hadde forverret seg siden starten av studielegemiddelet
- var medisinsk viktig, dvs. definert som en hendelse som ikke nødvendigvis var umiddelbart livstruende, men som satte pasienten i fare, eller som kan ha krevd medisinsk eller kirurgisk intervasjon for å forhindre et av resultatene nevnt ovenfor

25

Viktige medisinske hendelser var slike som ikke nødvendigvis var umiddelbart livstruende, men som kan ha satt pasienten i fare, og som kan ha krevd intervasjon for å forhindre ett av de andre alvorlige resultatene nevnt ovenfor. Hendelser slik som intensiv behandling i et intensivrom eller hjemme for allergisk bronkospasme, bloddyskrasier eller konvulsjoner som ikke resulterer i innleggelse

30

se, hvilket resulterer i en bivirkning, anses normalt som alvorlig etter dette kriteriet.

5 Sykehusinnleggelse eller forlengelse av aktuell innleggelse vil si at innleggelsen og/eller forlengelsen av innleggelsen var nødvendig for behandling av AE, eller at det skjedde som følge av hendelsen. Det gjelder ikke forhåndsplanlagt, elektiv sykehusinnleggelse for behandling av en foreliggende tilstand som ikke er blitt vesentlig verre, eller for diagnostisk prosedyre. Det gjelder heller ikke innleggelse for IV-steroid behandling av et tilbakefall, med mindre det var en forverring av tilstanden utover forventet sykdomsprogresjon.

10 Alle svangerskap, herunder normale svangerskap uten en AE, skulle rapporteres til CRO og legges inn i sikkerhetsdatabasen. Svangerskap skulle følges opp for å bestemme resultat, herunder spontan eller frivillig abort, fødselsopplysninger, 15 forekomst eller fravær av fødselsdefekt, medfødte abnormaliteter eller komplikasjoner hos mor eller nyfødt.

20 Svangerskapsrapportskjemaer og svangerskapsoppfølgingsskjemaer ble stilt til rådighet av CRO. Prosedyrene for svangerskapsrapportering var de samme som prosedyren for SAE-rapportering.

25 Med "livstruende" i definisjonen av "alvorlig" menes en hendelse hvor pasienten var i dødsfare på hendelsestidspunktet; betegnelsen gjelder ikke en hendelse som hypotetisk kunne ha forårsaket døden hvis den var alvorligere. Enhver SAE som skjer etter studieperioden og anses for å stå i sammenheng (mulig/sannsynlig) med IMP-et eller studiedeltagelsen, skal registreres og rapporteres umiddelbart. Studieperioden med hensyn til SAE-rapportering er definert som perioden fra pasientens underskrift på skjemaet for informert samtykke til 30 dager etter siste dose.

30 ***Sikkerhetslaboratorieevalueringer:***

All laboratorietesting, unntatt urin-graviditetstesten, ble gjennomført av:

Physicians Reference Laboratory (PRL)

7800 West 110<sup>th</sup> Street

Overland Park, KS 66210

Følgende tester utføres ved besøk 1 (screening), besøk 3 og besøk 4 / studieslutt.

- serumkjemi:

glukose, kreatinin, totalt bilirubin, BUN, AST(SGOT), ALT(SGPT), kolesterol, totalt protein, albumin, natrium, kalium, klorid, kalsium og fosfor

10

- hematologi:

telling av røde blodceller (RBC), hemoglobin, hematokritt, telling av hvite blodceller (WBC) og differensialtelling (rapportert i %) og blodplateytelling

- urinprøve med teststrimmel:

15

farge, klarhet, egenvekt, pH, protein, glukose, ketoner, leukocyt-testerase, nitritt, bilirubin, urobilinogen og blod

- urin-β-HCG-graviditetstest skulle utføres ved besøk 1 (screening) for fruktbare kvinner

20

**Vitale tegn:**

Vitale tegn, herunder kroppstemperatur, puls og blodtrykk, ble målt ved alle planlagte besøk. Høyde og vekt ble målt ved screening, og vekt ble målt bare ved studieslutt.

25

**Fysisk undersøkelse:**

En fysisk undersøkelse, herunder generelt utseende, hud, HEET, lunger, hjerte, mage og muskel- og skjelettsystem, ble gjennomført og dokumentert av utprøveren eller en kvalifisert utpekt person ved besøk 1 (screening) og besøk 4 (studieslutt).

- 5 Eventuelle unormale funn, vurdert av utprøveren som klinisk signifikante, ble registrert i de relevante CRF-modulene (f.eks. bivirkning, sykehistorie).

***Alminnelig nevrologisk undersøkelse:***

10 En alminnelig nevrologisk undersøkelse ble gjennomført og dokumentert av utprøveren eller en kvalifisert utpekt person ved besøk 1 (screening) og besøk 4 (studieslutt). Undersøkelsene omfattet mental status, pupill og fundi, kraniale nerver, motorundersøkelse, gange (hvis pasienten ikke satt i rullestol), koordinasjon, reflekser og sensorisk funksjon.

15 Eventuelle unormale funn, vurdert av utprøveren som klinisk signifikante, ble registrert i de relevante CRF-modulene (f.eks. bivirkning, sykehistorie).

***Statistisk metode***

20 Denne studien sammenlignet tolerabiliteten og sikkerheten av to GA-formuleringer for SC-injeksjon: 20 mg/1,0 ml (F1) eller 20 mg/0,5 ml (F2).

***Statistiske og analytiske metoder***

25 Alle planlagte deskriptive og logisk sluttettede statistiske analyser ble gjennomført ved hjelp av SAS® (SAS Institute Inc., Cary, NC), versjon 8. De statistiske testene var 2-halet, med mindre noe annet var angitt, og statistisk signifikans ble angitt, hvis p-verdien var  $\leq 0,05$  uten justering for multippel testing. Nominelle p-verdier ble angitt for hypotesetesting og ble skrevet med 3 desimaler.

30 Deskriptiv statistikk for kontinuerlige variabler besto av N, gjennomsnitt, median, standardavvik (SD), minimumsverdi og maksimumsverdi. For kategoriske variabler ble antall og prosent (%) for hver kategori angitt.

5 Baseline ble definert som siste vurdering før første injeksjon av studielegemiddelet. For analyser av kliniske resultater var baseline enhver måling like før starten av studiebehandling i periode 1. Av sikkerhetshensyn ble baseline definert som målingene vurdert like før starten av behandlingen i innkjøringsperioden (ikke-manglende screeningbesøk).

***Analysert datamateriale:***

10 Datamateriale fra denne studien ble sammenfattet og analysert for 3 analysepopulasjoner, nemlig sikkerhetspopulasjonen, ITT-populasjonen og PP-populasjonen, definert på følgende måte:

- 15
- Sikkerhetspopulasjon: Sikkerhetspopulasjonen (n=147) består av alle pasienter som fikk minst én injeksjon av hver formulering.
  - ITT-populasjon: Består av alle randomiserte pasienter med minst én observasjon etter baseline, hvor baseline ble ansett for å være slutten av innkjøringsperioden like før periode 1 (n=144).
  - PP-populasjon: Består av alle pasienter som fullfører begge studiebehandlingsperioder uten større protokollavvik/-brudd. Denne populasjonen ble bestemt før avblinding (n=139).

20 Med "screenede pasienter" menes de pasienter som undertegnet et informert samtykke og hadde screeningvurderinger.

25 Alle de primære og sekundære effektanalysene ble foretatt for ITT-populasjonen og PP/populasjonen. Alle sikkerhetsanalysene ble foretatt for sikkerhetspopulasjonen.

***Pasientdemografi og baselinekarakteristikk:***

30 Demografi- og bakgrunnsvariabler omfatter alder, kjønn, rase, høyde og vekt og ble sammenfattet ved hjelp av deskriptiv statistikk. Alder ble beregnet som hel-tallsdelen av datoен for screeningbesøket minus fødselsdatoen, delt på 365,25 dager per år. Høyde og vekt er angitt i cm og kg.

- Disposisjonen til alle randomiserte pasienter ble sammenfattet etter behandlingssekvens og totalt antall pasienter i tabell 1. Antallet og prosenten av pasienter i hver studiepopulasjon er angitt. Antallet og prosenten av pasienter som fullførte eller avbrøt studien, er også angitt. For pasienter som avsluttet studien tidlig, ble årsakene til avslutning sammenfattet.

- 10 Protokollbrudd/-avvik påvist av tilsynspersonen og dataledelsen ble drøftet før datamaterialet ble lagret. En gjennomgåelse av datamaterialet, herunder blant annet inklusjons-/eksklusjonskriterier, etterlevelse av legemiddel og journal og forbudte legemidler for å ekskludere pasienter fra PP-populasjonen, ble foretatt av sponsoren før datamaterialet ble lagret. Med mindre det ble truffet en dokumentert beslutning om inklusjon av protokollavvik/-brudd, kunne ingen pasienter bli fjernet fra statistiske sammendrag.

15 Eksponering ble definert som varighet av behandling og ble beregnet for innkjøringsperioden og fra dag 1 (dagen for første dose for hver periode) til siste dose i hver periode. Total eksponering var summen av eksponeringen fra begge perioder, sammenfattet deskriptivt og etter legemiddelformulering.

20 Frekvens og prosenter ble anvendt for å sammenfatte grupper av samtidige og forutgående legemidler for sikkerhetspopulasjonen. Legemidlene ble kodet ved hjelp av World Health Organization Drug Dictionary (WHODD), versjon 2008. Pasienter med flere forekomster av et legemiddel ble talt bare én gang.

25 Sykehistorien ble innhentet fra hver pasient og angitt etter sekvensgruppe for legemiddelformulering.

## ***Håndtering av dropouts eller manglende data:***

- 30 Datamateriale ble alminneligvis sammenfattet og analysert "som observert" uten tilordning. En sensitivitetsanalyse ble gjennomført for å bekrefte "som observert"-analysen på følgende måte:

  - En LOCF-metode ble anvendt til å tilordne datamateriale til alle tidspunkter etter baseline innenfor en periode for periode 1 og 2, for den primære variabelen for klinisk resultat. Baselineverdiene ble ikke overført.

***Multisenterstudier:***

Alle studiesteder ble samlet fordi pasientrandomisering var basert på mange steder, hvor flere steder registrerte 6 til 12 pasienter. Pasientene ble randomisert i blokker ifølge en datagenerert plan for å sikre at pasientene ble jevnt fordelt mellom legemiddelsekvensene.

I og med antallet utprøversteder (23 steder som kunne delta, 21 steder registrerte minst én pasient) i forhold til antallet registrerte pasienter (N=148) var ikke stratifisering av sammendrag og analyser etter sted planlagt (poolingen av små utprøversteder var derfor ikke relevant).

***Primær variabel for klinisk resultat:***

Den primære variabelen for klinisk resultat var totalverdien for injeksjonssmerte umiddelbart etter injeksjon (dvs. totalverdi for umiddelbar smerte). Nullhypotesen var at det ikke var noen forskjell mellom de 2 studielegemiddelformuleringene.

Den primære analysen for testing av totalverdien for umiddelbar smerte var basert på variansanalysemødellen (ANOVA) for en 2-behandlingskrysstudie med behandling, sekvens og periode som faste effekter, og pasient i sekvensen som tilfeldig effekt. Det tilsvarende konfidensintervallet på 95 % for behandlingsforskjellen i verdier er angitt.

***Sekundære variabler for klinisk resultat:***

Kliniske resultat ble også vurdert etter følgende sekundære variabler:

- forskjell mellom de to studielegemiddelformuleringene i totalverdi for injeksjonssmerte fem minutter etter injeksjon mellom de to studielegemiddelformuleringene.

- forskjell mellom de to studielegemiddelformuleringene i total injeksjon LISR-alvorlighetsgrad i 5-minuttersperioden etter injeksjonen mellom de to studielegemiddelformuleringene.
- forskjell mellom de to studielegemiddelformuleringene i total injeksjon LISR-forekomst (dvs. tilstedeværelse) i 5-minuttersperioden i de foregående timene etter injeksjonen mellom de to studielegemiddelformuleringene.
- forskjell mellom de to studielegemiddelformuleringene i total injeksjon LISR-alvorlighetsgrad i 24-timersperioden etter injeksjonen mellom de to studielegemiddelformuleringene.
- forskjell mellom de to studielegemiddelformuleringene i total injeksjon LISR-forekomst (dvs. tilstedeværelse) i 24-timersperioden etter injeksjonen mellom de to studielegemiddelformuleringene.

15 I tillegg til sammendrag ved hjelp av deskriptiv statistikk for alle variabler for kliniske resultater ble de sekundære variablene analysert ved hjelp av ANOVA-teknikken beskrevet for analysen av den primære variabelen for kliniske resultater. Siden den primære resultatvariabelen ikke var normalfordelt, ble samme ikke-parametriske metode anvendt for de sekundære variablene for kliniske resultater. Relevante prosedyrer for kategorisk analyse ble om nødvendig gjennomført. Grafer tilveiebringes for visuell representasjon av daglige smerteverdier og forekomst/fravær og alvorlighetsgrad av LISR-er etter studielegemiddelformulering.

### ***Forsøksanalyse:***

- 25
- gjennomsnittlige totalverdier for umiddelbar smerteforekomst etter studielegemiddelformulering
  - gjennomsnittlige totalverdier for 5-minutters smerteforekomst etter studielegemiddelformulering
  - gjennomsnittlige daglige 5-minutters verdier for hvert enkelt LISR-symptom etter legemiddelformulering; grafer for gjennomsnittlige daglige verdier er også angitt på figur 4(A-D)

- gjennomsnittlige daglige 24-timers verdier for hvert enkelt LISR-symptom etter legemiddelformulering; grafer for gjennomsnittlige daglige verdier er også angitt på figur 5(A-D)

5 ***Tolerabilitetsanalyser:***

10 Tolerabilitet var basert på sammenligning mellom grupper av pasienter som avsluttet studien tidlig på grunn av AE-er, smerte eller reaksjoner på injeksjonsstedet og laboratorieabnormaliteter. Hvis datamaterialet gjorde det mulig, ble Kaplan-Meier-produktgrensealgoritmen i tillegg anvendt for å beregne kurvene for tid til avslutning, medianhendelsestiden og konfidensintervallet på 95 % for medianen for hver studielegemiddelformulering.

***Sikkerhetsanalyser:***

15 Alle sikkerhetsanalyser og sammendrag ble gjennomført ved hjelp av sikkerhetspopulasjonen og omfattet AE-er, kliniske laboratorietester, fysiske og nevrologiske undersøkelser og vurderinger av vitale tegn. Baselinevurderingen for alle sikkerhetsparametere var screeningvurderingen.

20 **Bivirkninger:** AE-er ble klassifisert etter systemorganklasse (SOC) og foretrukket betegnelse ved hjelp av Medical Dictionary for Regulatory Affairs (MedDRA), versjon 11.1, og insidensen ble sammenfattet etter studielegemiddelformulering. Insidensen for pasienter med AE-er, studielegemiddelrelaterte AE-er og SAE-er (eventuelt) ble sammenfattet etter studielegemiddelformulering ifølge foretrukket betegnelse og SOC for alle bivirkninger som oppsto under behandling (TEAE-er). TEAE-er ble tilordnet til den mottatte legemiddelformuleringen i den periode da de oppsto (herunder innkjøringsperioden). De hyppigst forekommende TEAE-ene, som forekom i minst 5 % i begge studielegemiddelformuleringer, er i tillegg angitt etter SOC og foretrukket betegnelse etter studielegemiddelformulering.

25

30 En behandlingsrelatert AE ble definert som en AE som en utprøver anså for å stå i mulig eller sannsynlig sammenheng med studielegemiddelet. Den alvorligste

forekomst av hver foretrukket betegnelse og den mest relaterte forekomst av hver foretrukket betegnelse ble valgt for hver pasient.

5 Enhver AE som startet ved screening, ble ikke registrert på AE-siden, men i stedet tilføyd til sykehistorien.

10 Kliniske laboratorietester: Kliniske laboratorievurderinger, herunder tester fra hematologi og kjemi, ble sammenfattet ved hjelp av deskriptiv statistikk, etter studielegemiddelformulering ved baseline (screening) og ved hvert vurderingstidspunkt, herunder endring fra baseline, under studien.

15 Vitale tegn: Vitale tegn, herunder blodtrykk, puls og temperatur, ble sammenfattet ved hjelp av deskriptiv statistikk, etter studielegemiddelformulering ved baseline og ved hvert vurderingstidspunkt, herunder endring fra baseline, under studien.

20 Fysiske undersøkelser: Antallet og prosenten av endringer i fysisk undersøkelse fra baseline ble sammenfattet for: generelt utseende, hud, hode, øyne, ører, nese og hals (HEENT), lunger, hjerte, mage, muskel- og skjelettsystem.

25 Nevrologiske undersøkelser: Endringer i nevrologiske undersøkelser fra baseline ble sammenfattet i en endringstabell for: mental status, pupill og fundi, kraniale nerver, motorundersøkelse, gange (hvis pasienten ikke satt i rullestol), koordinasjonsrefleks og sensorisk funksjon.

25 ***Bakgrunn for prøvestørrelse:***

30 I en tidligere studie (PM020) av pasienter som anvendte et autoject®2 for glas-sprøyteinordning for administrasjon av en dose på 20 mg/1,0 ml Copaxone®, ble gjennomsnittet og standardavviket for gjennomsnittlige smerteverdier gradert over en 4-dagers periode umiddelbart etter den daglige injeksjonen anvendt for å anslå prøvestørrelsen for denne studien. Denne studien angir gjennomsnittlige injeksjoner over en 14-dagers periode. Ved hjelp av gjennomsnittet av 1,69 og standardavvik på 0,81 fra PM020-studien, en effektstørrelse på 18 % og en tohalet t-test for korrelerte prøvegjennomsnitt og alfaverdi på 0,05 og 80 % effekt kreves cirka 60 pasienter per legemiddelsekvensgruppe (120 i alt). Med rom

for en dropoutprosent på 10 % trengtes til sammen minst 132 pasienter til studien.

***Randomisering:***

- 5 Etter at en pasient hadde oppfylt deltagelseskriteriene, ble vedkommende tilordnet en behandlingssekvens, basert på en randomiseringsprosedyre som benyttet et 1 : 1-tilordningsforhold, med blokker stratifisert etter senter. Randomiseringskjemaet ble utarbeidet av CRO.
- 10 Straks en pasients deltagelse ble godkjent, ble vedkommende tildelt et pasientnummer.

**RESULTATER**

**Måling av etterlevelse av behandling**

- 15 I alt etterlevde 99,56 % av pasientene behandlingen under anvendelse av GA-dosen på 20 mg/1,0 ml, og 99,46 % av pasientene etterlevde behandlingen under anvendelse av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml. Prosenten av pasienter som viste 100 % etterlevelse, var litt høyere under anvendelse av dosen på 20 mg/0,5 ml (94,4 %) enn under anvendelse av GA-dosen på 20 mg/1,0 ml (91,7 %). En pasient (16/06) som mottok GA-dosen på 20 mg/1,0 ml, hadde > 100 % (106 %) etterlevelse fordi han ved en feiltagelse hadde tatt en injeksjon om morgenen for besøk 4, men dette var ikke ansett som en overdose.

**Primært klinisk resultatmål**

- 25 Tabell 7 viser analyse av gjennomsnittlige, umiddelbare VAS-totalverdier for smerte for ITT-populasjonen. Den gjennomsnittlige VAS-totalverdien for umiddelbar smerte var 11,89 etter administrasjon av GA-dosen på 20 mg/1,0 ml og var 8,64 etter administrasjon av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml. Dette indikerer at

det ble opplevd mindre smerte etter injeksjon av 20 mg/0,5 ml GA sammenlignet med injeksjon av 20 mg/1,0 ml GA.

I sammenligning av de 2 behandlingene var de rangerte VAS-verdiene forskjellige med 21,1 (95 % CI: 13,4, 28,8) observasjoner; denne forskjellen i rangerringene var statistisk signifikant ( $p < 0,0001$ ) i favør av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml, selv om ingen av gruppene hadde et høyt nivå av smerte i snitt, idet VAS-skalaen spenner fra 0 til 100.

**Tabell 7: Analyse av gjennomsnittlige, umiddelbare VAS-totalverdier,**

10

**ITT-populasjon**

		<b>20 mg / 1,0 m I GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 m I GA (N=144)</b>	<b>P-verdi [a]</b>
VAS – umid- delbare ver- dier	N	143	144	
	Gjennomsnitt	11,89	8,64	
	Standardavvik	14,375	10,825	
	Median	6,29	4,69	
	Minimum, mak- simum	(0,7, 73,3)	(0,7, 72,1)	
	MKM- gjennomsnitt [a]	154,7	133,6	Periode: 0,9261
	95 % CI	(141,0, 168,3)	(120,0, 147,2)	Sekvens: 0,6271
				Behandling: < 0,0001
	Sammenligning F1 med F2 [b]			
	Forskjell i MKM- gjennomsnitt	21,1		

		<b>20 mg / 1,0 m</b> <b>I GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 m</b> <b>I GA (N=144)</b>	<b>P-verdi [a]</b>
	[a]			
	95 % CI for forskjell	(13,4, 28,8)		
	P-verdi	< 0,0001		

F1=20 mg / 1,0 ml GA-formulering.  
 F2=20 mg / 0,5 ml GA-formulering.  
 GA=glatirameracetat.  
 ITT=Intent-to-treat.  
 MKM-gjennomsnitt=gjennomsnitt med minste kvadraters metode.  
 [a] ANOVA-modell med gjennomsnittsrangert gjennomsnittlig VAS-verdi som respons, sekvens, periode og behandling som faste effekter og pasient i sekvensen som tilfeldig effekt. Rangerte data ble anvendt på grunn av ikke-normalitet.  
 [b] Sammenligning av 20 mg/1,0 ml GA-legemiddelformulering med 20 mg/0,5 ml GA-legemiddelformulering.

Figur 1 viser grafen for daglige VAS-totalverdier for ITT-populasjonen.

5 En sensitivitetsanalyse av gjennomsnittlige, umiddelbare VAS-totalverdier ved hjelp av LOCF (LOCF, last observation carried forward) for pasienter som avsluttet tidlig i ITT-populasjonen, ble gjennomført. Lignende resultater ble observert i denne sensitivitetsanalysen med statistisk signifikant forskjell ( $p < 0,0001$ ) mellom de to GA-formuleringene i favør av dosen på 20 mg/0,5 ml.

10

Analysen av gjennomsnittlige, umiddelbare VAS-totalverdier for PP-populasjonen ble også gjennomført. Den gjennomsnittlige, umiddelbare VAS-totalverdien for PP-populasjonen var 11,44 etter administrasjon av GA-dosen på 20 mg/1,0 ml og var 8,31 etter administrasjon av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml. I Sammenligningen av de to behandlingene var de rangerte VAS-verdiene forskjellige med 20,4. (95 % CI: 12,7, 28,0) observasjoner; denne forskjellen i rangeringene var statistisk signifikant ( $p < 0,0001$ ) i favør av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml.

15

Grafen av daglige totale umiddelbare VAS-totalverdier for PP-populasjonen vises på figur 2. Sammenlignet med ITT-populasjonen ble lignende resultater observert i PP-populasjonen med statistisk signifikant forskjell ( $p < 0,0001$ ) i de 2 GA-formuleringene i favør av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml.

## 5 Sekundært klinisk resultatmål

### **5-minutters totalverdi for smerte**

Tabell 8 viser analyse av gjennomsnittlig, 5-minutters VAS-totalverdi for ITT-populasjonen. Den gjennomsnittlige VAS-totalverdien for smerte var 17,19 5 minutter etter administrasjon av GA-dose på 20 mg/1,0 ml og var 11,85 5 minutter etter administrasjon av GA-dose på 20 mg/0,5 ml. I sammenligningen av de 2 behandlingene var de rangerte VAS-verdiene forskjellige med 27,2 (95 % CI: 20,2, 34,3) observasjoner; denne forskjellen i rangeringene var statistisk signifikant ( $p < 0,0001$ ) i favør av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml.

Figur 3 viser grafen for daglige totale 5-minutters VAS-totalverdier for ITT-populasjonen.

Lignende resultater ble observert for PP-populasjonen med statistisk signifikant forskjell ( $p < 0,0001$ ) i de 2 GA-formuleringene i favør av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml.

**Tabell 8: Analyse av gjennomsnittlige, 5-minutters VAS-totalverdier, ITT-populasjon**

		<b>20 mg / 1,0 ml GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 ml GA (N=144)</b>	<b>P-verdi [a]</b>
VAS – 5- minutters verdier	N	143	144	
	Gjennomsnitt	17,19	11,85	
	Standardavvik	18,583	14,112	

		<b>20 mg / 1,0 ml GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 ml GA (N=144)</b>	<b>P-verdi [a]</b>
	Median	10,14	7,18	
	Minimum, maksimum	(0,7, 84,4)	(0,6, 83,3)	
	MKM-gjennomsnitt [a]	157,6	130,4	Periode: 0,3104
	95 % CI	(144,1, 171,2)	(116,9, 143,9)	Sekvens: 0,7218
				Behandling: < 0,0001
	Sammenligning F1 med F2 [b]			
	Forskjell i MKM-gjennomsnitt	27,2		
	[a]			
	95 % CI for forskjell	(20,2, 34,3)		
	P-verdi	< 0,0001		

CI = konfidensintervall.  
 F1 = 20 mg / 1,0 ml GA-formulering.  
 F2 = 20 mg / 0,5 ml GA-formulering.  
 GA = glatirameracetat.  
 ITT = Intent-to-treat.  
 MKM-gjennomsnitt=gjennomsnitt med minste kvadraters metode.  
 VAS=visuell analog skala.  
 [a] ANOVA-modell med gjennomsnittsrangert gjennomsnittlig, 5-minutters VAS-verdi som respons; sekvens, periode og behandling som faste effekter og pasient i sekvensen som tilfeldig effekt. Rangerte data ble anvendt på grunn av ikke-normalitet.

		<b>20 mg / 1,0 ml</b> <b>GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 ml</b> <b>GA (N=144)</b>	<b>P-verdi [a]</b>
[b]	Sammenligning av 20 mg/1,0 ml GA-legemiddelformulering med 20 mg/0,5 ml GA-legemiddelformulering.			

Kilde: Tabell 14.2.2.2

### **5-minutters verdier for LISR-forekomst**

5 Tabell 9 viser analyse av gjennomsnittlig, 5-minutters totalverdier for LISR-forekomst for ITT-populasjonen. Totalverdiene for LISR-forekomst kan spenne fra 0 til 4 for en enkelt pasient avhengig av hvor mange av følgende symptomer som ble opplevd – rødhet, kløe, opphovning og kul. Den gjennomsnittlige totalverdien for LISR-forekomst var 1,85 5 minutter etter administrasjon av GA-dose på 20 mg/1,0 ml og var 1,41 5 minutter etter administrasjon av GA-dose på 20 mg/0,5 ml. I sammenligning av de 2 behandlingene var de rangerte VAS-verdiene forskjellige med 35,0 (95 % CI: 25,4, 44,6) observasjoner; denne forskjellen i rangeringene var statistisk signifikant ( $p < 0,0001$ ) i favør av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml.

10 15 Lignende resultater ble observert i PP-populasjonen med statistisk signifikant forskjell ( $p < 0,0001$ ) i de 2 GA-formuleringene i favør av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml.

**Tabell 9: Analyse av gjennomsnittlige, 5-minutters totalverdier for LISR-forekomst, ITT-populasjon**

		<b>20 mg / 1,0 ml</b> <b>GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 ml</b> <b>GA (N=144)</b>	<b>P-verdi [a]</b>
LISR etter 5 minutter	N	143	144	
Forekomst				
Verdier	Gjennomsnitt	1,85	1,41	
	Standardavvik	0,988	0,991	
	Median	1,79	1,28	

		<b>20 mg / 1,0 ml GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 ml GA (N=144)</b>	<b>P-verdi [a]</b>
	Minimum, maksimum	(0,0, 4,0)	(0,0, 3,7)	
	MKM-gjennomsnitt [a]	161,3	126,2	Periode: 0,6382
	95 % CI	(147,9, 174,7)	(112,9, 139,6)	Sekvens: 0,5195
				Behandling: < 0,0001
	Sammenligning F1 med F2 [b]			
	Forskjell i MKM-gjennomsnitt	35,0		
	[a]			
	95 % CI for forskjell	(25,4, 44,6)		
	P-verdi	< 0,0001		

CI = konfidensintervall.  
 F1 = 20 mg / 1,0 ml GA-formulering.  
 F2 = 20 mg / 0,5 ml GA-formulering.  
 GA = glatirameracetat.  
 ITT = Intent-to-treat.  
 MKM-gjennomsnitt = gjennomsnitt med minste kvadraters metode.  
 LISR = lokal reaksjon på injeksjonsstedet.  
 [a] ANOVA-modell med gjennomsnittsrangert gjennomsnittlig, 5-minutters verdi for LISR-forekomst som respons, sekvens, periode og behandling som faste effekter og pasient i sekvensen som tilfeldig effekt. Rangerte data ble anvendt på grunn av ikke-normalitet.  
 [b] Sammenligning av 20 mg/1,0 ml GA-legemiddelformulering med

		<b>20 mg / 1,0 ml GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 ml GA (N=144)</b>	<b>P-verdi [a]</b>
20 mg/0,5 ml GA-legemiddelformulering.				
Kilde: Tabell 14.2.5.1				

### **5-minutters LISR-alvorlighetsgrad**

5 Tabell 10 viser analyse av gjennomsnittlige, 5-minutters totalverdier for LISR-alvorlighetsgrad for ITT-populasjonen. Totalverdiene for LISR-alvorlighetsgrad kan spenne fra 0 til 12 for en enkelt pasient avhengig av alvorlighetsgraden (fra 0 til 3) av hvert av følgende opplevde symptomer – rødhet, kløe, opphovning og kul. Den gjennomsnittlige totalverdien for LISR-alvorlighetsgrad var 2,30 5 minutter etter administrering av GA-dose på 20 mg/1,0 ml og var 1,64 5 minutter etter administrering av GA-dose på 20 mg/0,5 ml.

10 Sammenlignet med de 2 behandlingene var de rangerte VAS-verdiene forskjellige med 36,9 (95 % CI: 27,3, 46,5) observasjoner; denne forskjellen i rangeringene var statistisk signifikant ( $p < 0,0001$ ) i favør av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml.

15 Lignende resultater ble observert for PP-populasjonen med statistisk signifikant forskjell ( $p < 0,0001$ ) i de 2 GA-formuleringene i favør av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml.

**Tabell 10: Analyse av gjennomsnittlige, 5-minutters totalverdier for LISR-alvorlighetsgrad, ITT-populasjon**

		<b>20 mg / 1,0 ml GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 ml GA (N=144)</b>	<b>P-verdi [a]</b>
5-minutters LISR-verdier	N	143	144	
	Gjennomsnitt	2,30	1,64	
	Standardavvik	1,549	1,361	
	Median	2,00	1,29	
	Minimum, maksimum	(0,0, 7,6)	(0,0, 6,4)	
	MKM-gjennomsnitt [a]	162,2	125,3	Periode: 0,4573
	95 % CI	(148,9, 175,6)	(112,0, 138,6)	Sekvens: 0,4351
				Behandling: < 0,0001
	Sammenligning F1 med F2 [b]			
	Forskjell i MKM-gjennomsnitt	36,9		
	[a]			
	95 % CI for forskjell	(27,3, 46,5)		
	P-verdi	< 0,0001		

CI = konfidensintervall.

FI = 20 mg / 1,0 ml GA-formulering.

F2 = 20 mg / 0,5 ml GA-formulering.

GA = glatirameracetat.

m = Intent-to-treat.

MKM-gjennomsnitt = gjennomsnitt med minste kvadraters metode.

LISR = lokal reaksjon på injeksjonsstedet.

[a] ANOVA-modell med gjennomsnittsrangert gjennomsnittlig, 5-minutters VAS-verdi som respons; sekvens, periode og behandling som faste effekter og pasient i sekvensen som tilfeldig effekt. Rangerte data ble anvendt på grunn av ikke-normalitet.

[b] Sammenligning av 20 mg/1,0 ml GA-legemiddelformulering med 20 mg/0,5 ml GA-legemiddelformulering.

### **24-timers verdier for LISR-forekomst**

- 5 Tabell 11 viser analyse av de gjennomsnittlige, 24-timers totalverdiene for LISR-forekomst for ITT-populasjonen. Den gjennomsnittlige totalverdien for LISR-forekomst var 1,19 24 timer etter administrasjon av GA-dose på 20 mg/1,0 ml og var 0,92 24 timer etter administrasjon av GA-dose på 20 mg/0,5 ml. Sammenlignet med de 2 behandlingene var de rangerte VAS-verdiene forskjellige  
10 med 23,8 (95 % CI: 14,9, 32,6) observasjoner; denne forskjellen i rangeringene var statistisk signifikant ( $p < 0,0001$ ) i favør av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml.

**Tabell 11: Analyse av de gjennomsnittlige totalverdiene for LISR-forekomst etter 24 timer, ITT-populasjon**

		<b>20 mg / 1,0 m I GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 m I GA (N=144)</b>	<b>P-verdi [a]</b>
LISR-forekomst etter 24 timer	N	143	144	
Verdier				
	Gjennomsnitt	1,19	0,92	
	Standardavvik	0,981	0,894	
	Median	1,00	0,69	
	Minimum, maksimum	(0,0, 4,0)	(0,0, 3,9)	
	MKM-gjennomsnitt [a]	155,8	132,0	Periode: 0,9731
	95 % CI	(142,2, 169,3)	(118,5, 145,6)	Sekvens: 0,8711
				Behandling: < 0,0001

	Sammenligning F1 med F2 [b]			
	Forskjell i MKM- gjennomsnitt	23,8		
	[a]			
	95 % CI for forskjell	(14,9, 32,6)		
	P-verdi	< 0,0001		

CI = konfidensintervall.  
 F1 = 20 mg / 1,0 ml GA-formulering.  
 F2 = 20 mg / 0,5 ml GA-formulering.  
 GA = glatirameracetat.  
 ITT = Intent-to-treat.  
 MKM-gjennomsnitt = gjennomsnitt med minste kvadraters metode.  
 LISR = lokal reaksjon på injeksjonsstedet.  
 [a] ANOVA-modell med gjennomsnittsrangert gjennomsnittlig, 24-timers verdi for LISR-forekomst som respons; sekvens, periode og behandling som faste effekter og pasient i sekvensen som tilfeldig effekt. Rangerte data ble anvendt på grunn av ikke-normalitet.  
 [b] Sammenligning av 20 mg/1,0 ml GA-legemiddelformulering med 20 mg/0,5 ml GA-legemiddelformulering.

5 Lignende resultater ble observert i PP-populasjonen med statistisk signifikant forskjell ( $p < 0,0001$ ) i de 2 GA-formuleringene i favør av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml.

#### **24-timers totalverdier for LISR-alvorlighetsgrad**

10 Tabell 12 viser analyse av gjennomsnittlige, 24-timers totalverdier for LISR-alvorlighetsgrad for ITT-populasjonen. Den gjennomsnittlige totalverdien for LISR-alvorlighetsgrad var 1,47 24 timer etter administrasjon av GA-dose på

20 mg/1,0 ml og var 1,10 24 timer etter administrasjon av GA-dose på 20 mg/0,5 ml.

Sammenlignet med de 2 behandlingene var de rangerte VAS-verdiene forskjellige med 23,8 (95 % CI: 15,0, 32,7) observasjoner; denne forskjellen i rangeringene var statistisk signifikant ( $p < 0,0001$ ) i favør av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml.

**Tabell 12: Analyse av gjennomsnittlige, 24-timers totalverdier for LISR-forekomst, ITT-populasjon**

		<b>20 mg / 1,0 ml GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 ml GA (N=144)</b>	<b>P-verdi [a]</b>
24-timers LISR-verdier	N	143	144	
	Gjennomsnitt	1,47	1,10	
	Standardavvik	1,370	1,225	
	Median	1,00	0,69	
	Minimum, maksimum	(0,0, 6,5)	(0,0, 7,7)	
	MKM-gjennomsnitt [a]	155,8	132,0	Periode: 0,6346
	95 % CI	(142,2, 169,4)	(118,4, 145,5)	Sekvens: 0,9096
				Behandling: < 0,0001

	Sammenligning F1 med F2 [b]			
	Forskjell i MKM- gjennomsnitt [a]	23,8		
	95 % CI for forskjell	(15,0, 32,7)		
	P-verdi	< 0,0001		

CI = konfidensintervall.

F1 = 20 mg / 1,0 ml GA-formulering.

F2 = 20 mg / 0,5 ml GA-formulering.

GA = glatirameracetat.

ITT = Intent-to-treat.

MKM-gjennomsnitt = gjennomsnitt med minste kvadraters metode.

LISR = lokal reaksjon på injeksjonsstedet.

[a] ANOVA-modell med gjennomsnittsrangert gjennomsnittlig, 24-minutters LISR-verdi som respons, sekvens, periode og behandling som faste effekter og pasient i sekvensen som tilfeldig effekt. Rangerte data ble anvendt på grunn av ikke-normalitet.

[b] Sammenligning av 20 mg/1,0 ml GA-legemiddelformulering med 20 mg/0,5 ml GA-legemiddelformulering.

5 Lignende resultater ble observert i PP-populasjonen med statistisk signifikant forskjell ( $p < 0,0001$ ) i de 2 GA-formuleringene i favør av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml.

### **Ytterligere observasjoner**

10 Injeksjoner av F2 er minst like effektive som injeksjoner av F1 for behandling av RRMS.

### **Kliniske forsøksmål**

**Gjennomsnittlige VAS-totalverdier for umiddelbar forekomst av smerte**

5 Tabell 13 nedenfor viser analyse av gjennomsnittlige totalverdier for umiddelbar forekomst av smerte for ITT-populasjonen (smerteverdiene ble todelt som enten Ingen smerte = 0 (en VAS-verdi på 0–4 mm), eller Smerte = 1 (en VAS-verdi på 10 5–100 mm; se s. 50 "Forsøksresultatmål"). Den gjennomsnittlige VAS-totalverdien for umiddelbar forekomst av smerte var 0,53 etter administrasjon av GA-dose på 20 mg/1,0 ml og var 0,43 etter administrasjon av GA-dose på 20 mg/0,5 ml. Dette antyder at smerten etter injeksjon av GA-dosen på 20 mg/1,0 ml var større enn smerten etter injeksjon av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml.

15 I sammenligning av de 2 behandlingene var de rangerte VAS-verdiene for smerteforekomst forskjellige med 20,3 (95 % CI: 12,0, 28,6) observasjoner; denne forskjellen i rangeringene var statistisk signifikant ( $p < 0,0001$ ) i favør av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml.

**Tabell 13: Analyse av gjennomsnittlige VAS-totalverdier for umiddelbar forekomst av smerte, ITT-populasjon**

		<b>20 mg / 1,0 m I GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 m I GA (N=144)</b>	<b>P-verdi [a]</b>
Umiddelbar forekomst av smerte	N	143	144	
Verdier				
	Gjennomsnitt	0,53	0,43	
	Standardavvik	0,394	0,391	
	Median	0,47	0,30	
	Minimum, maksimum	(0,0, 1,0)	(0,0, 1,0)	
	MKM-gjennomsnitt [a]	154,1	133,8	Periode: 0,7788
	95 % CI	(140,6, 167,6)	(120,3, 147,3)	Sekvens: 0,6358
				Behandling: < 0,0001
	Sammenligning F1 med F2 [b]			
	Forskjell i MKM-gjennomsnitt	20,3		
	[a]			
	95 % CI for forskjell	(12,0, 28,6)		
	P-verdi	< 0,0001		
CI = konfidensintervall.				
F1 = 20 mg / 1,0 ml GA-formulering.				

		<b>20 mg / 1,0 m</b> <b>I GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 m</b> <b>I GA (N=144)</b>	<b>P-verdi [a]</b>
F2 = 20 mg / 0,5 ml GA-formulering. GA = glatirameracetat. ITT = Intent-to-treat. MKM-gjennomsnitt = gjennomsnitt med minste kvadraters metode. [a] ANOVA-modell med gjennomsnittsrangert gjennomsnittlig verdi for smerteforekomst som respons; sekvens, periode og behandling som faste effekter og pasient i sekvensen som tilfeldig effekt. Rangerte data ble anvendt på grunn av ikke-normalitet. [b] Sammenligning av 20 mg/1,0 ml GA-legemiddelformulering med 20 mg/0,5 ml GA-legemiddelformulering.				

#### **Gjennomsnittlige, 5-minutters VAS-totalverdier for smerteforekomst**

Tabell 14 viser analyse av gjennomsnittlige, 5-minutters VAS-totalverdier for smerteforekomst for ITT-populasjonen (smerteverdiene ble todelt som Ingen smerte = 0 (en VAS-verdi på 0-4 mm), eller Smerte = 1 (en VAS-verdi på 5-100 mm; se s. 57 "Forsøksresultatmål"). Den gjennomsnittlige VAS-totalverdien for smerteforekomst var 0,67 5 minutter etter administrasjon av GA-dosen på 20 mg/1,0 ml og var 0,54 5 minutter etter administrasjon av GA-dose på 20 mg/0,5 ml. Sammenlignet med 2 behandlinger var totalverdiene for rangert VAS-forekomst av smerte etter 5 minutter forskjellige med 27,0 (95 % CI: 19,0, 34,9) observasjoner; denne forskjellen i rangeringene var statistisk signifikant ( $p < 0,0001$ ) i favør av GA-dosen på 20 mg/0,5 ml.

**Tabell 14: Analyse av gjennomsnittlige, 5-minutters totalverdier for smerteforekomst, ITT-populasjon**

		<b>20 mg / 1,0 m I GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 m I GA (N=144)</b>	<b>P-verdi [a]</b>
5-minutters smerteforekomst	N	143	144	
Verdier				
	Gjennomsnitt	0,67	0,54	
	Standardavvik	0,375	0,394	
	Median	0,87	0,55	
	Minimum, maksimum	(0,0, 1,0)	(0,0, 1,0)	
	MKM-gjennomsnitt [a]	157,3	130,3	Periode: 0,9127
	95 % CI	(144,1, 170,5)	(117,1, 143,5)	Sekvens: 0,3600
				Behandling: < 0,0001

	Sammenligning F1 med F2 [b]			
	Forskjell i MKM- gjennomsnitt	27,0		
	[a]			
	95 % CI for forskjell	(19,0, 34,9)		
	P-verdi	< 0,0001		

CI = konfidensintervall.

F1 = 20 mg / 1,0 ml GA-formulering.

F2 = 20 mg / 0,5 ml GA-formulering.

GA = glatirameracetat.

ITT = Intent-to-treat.

MKM-gjennomsnitt = gjennomsnitt med minste kvadraters metode.

[a] ANOVA-modell med gjennomsnittsrangert gjennomsnittlig, 5-minutters verdi for smerteforekomst som respons; sekvens, periode og behandling som faste effekter og pasient i sekvensen som tilfeldig effekt. Rangerte data ble anvendt på grunn av ikke-normalitet.

[b] Sammenligning av 20 mg/1,0 ml GA-legemiddelformulering med 20 mg/0,5 ml GA-legemiddelformulering.

### **Gjennomsnittlige, daglige 5-minutters LISR-verdier**

- 5 Tabell 15 viser de gjennomsnittlige, daglige 5-minutters LISR-verdiene for ITT-populasjonen. Grafen for gjennomsnittlige, daglige 5-minutters LISR-verdier vises for ITT-populasjonen på figur 4(A-D). Opphovning, rødhet, kløe og kul var de 4 symptomene som ble ansett som lokale reaksjoner på injeksjonsstedet under studien. De gjennomsnittlige LISR-verdiene for hvert av disse symptomene var lavere for pasienter som fikk GA-dose på 20 mg/0,5 ml, enn for pasienter som
- 10 fikk GA-dose på 20 mg/1,0 ml 5 minutter etter administrasjon av injeksjoner ved hvert besøk.

**Tabell 15: Gjennomsnittlige, 5-minutters LISR-verdier, ITT-populasjon**

<b>LISR-symptom</b>		<b>20 mg / 1,0 ml GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 ml GA (N=144)</b>
<b>Opphovning</b>			
Dag 1	N	143	144
	Gjennomsnitt (SD)	0,47 (0,739)	0,34 (0,605)
	Median	0,00	0,00
	Minimum, maksimum	(0,0, 3,0)	(0,0, 2,0)
Dag 14	N	140	133
	Gjennomsnitt (SD)	0,42 (0,669)	0,25 (0,499)
	Median	0,00	0,00
	Minimum, maksimum	(0,0, 3,0)	(0,0, 2,0)
<b>Rødhet</b>			
Dag 1	N	143	144
	Gjennomsnitt (SD)	0,70 (0,702)	0,62 (0,719)
	Median	1,00	0,50
	Minimum, maksimum	(0,0, 3,0)	(0,0, 3,0)
Dag 14	N	140	134
	Gjennomsnitt (SD)	0,74 (0,653)	0,50 (0,572)
	Median	1,00	0,00
	Minimum, maksimum	(0,0, 3,0)	(0,0, 2,0)

<b>LISR-symptom</b>		<b>20 mg / 1,0 ml GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 ml GA (N=144)</b>
<b>Kløe</b>			
Dag 1	N	142	144
	Gjennomsnitt (SD)	0,45 (0,669)	0,31 (0,585)
	Median	0,00	0,00
	Minimum, maksimum	(0,0, 3,0)	(0,0, 2,0)
Dag 14	N	140	133
	Gjennomsnitt (SD)	0,46 (0,650)	0,26 (0,475)
	Median	0,00	0,00
	Minimum, maksimum	(0,0, 2,0)	(0,0, 2,0)
<b>Kul</b>			
Dag 1	N	142	144
	Gjennomsnitt (SD)	0,64 (0,656)	0,47 (0,636)
	Median	1,00	0,00
	Minimum, maksimum	(0,0, 3,0)	(0,0, 3,0)
Dag 14	N	140	133
	Gjennomsnitt (SD)	0,68 (0,712)	0,47 (0,558)
	Median	1,00	0,00
	Minimum, maksimum	(0,0, 3,0)	(0,0, 2,0)

GA = glatirameracetat.

ITT = Intent-to-treat.

SD = standardavvik.

**Gjennomsnittlige, daglige 24-timers LISR-verdier**

- 5 Tabell 16 viser de gjennomsnittlige, daglige 24-timers LISR-verdiene for ITT-populasjonen. Grafen for gjennomsnittlige, daglige 24-timers LISR-verdier vises for ITT-populasjonen på figur 5(A-D). De gjennomsnittlige LISR-verdiene for hvert av disse symptomene var lavere for pasienter som fikk GA-dose på 20 mg/0,5 ml, enn for pasienter som fikk GA-dose på 20 mg/1,0 ml 24 timer etter administrasjon av injeksjoner ved hvert besøk.
- 10

**Tabell 16: Gjennomsnittlige, daglige 24-timers LISR-verdier, ITT-populasjon**

<b>LISR-symptom</b>		<b>20 mg / 1,0 ml GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 ml GA (N=144)</b>
<b>Opphovning</b>			
Dag 1	N	143	144
	Gjennomsnitt (SD)	0,29 (0,539)	0,20 (0,467)
	Median	0,00	0,00
	Minimum, maksimum	(0,0, 3,0)	(0,0, 2,0)
Dag 14	N	44	37
	Gjennomsnitt (SD)	0,39 (0,655)	0,16 (0,442)
	Median	0,00	0,00
	Minimum, maksimum	(0,0, 2,0)	(0,0, 2,0)

<b>LISR-symptom</b>		<b>20 mg / 1,0 ml GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 ml GA (N=144)</b>
<b>Rødhet</b>			
Dag 1	N	143	144
	Gjennomsnitt (SD)	0,43 (0,587)	0,30 (0,503)
	Median	0,00	0,00
	Minimum, maksimum	(0,0, 2,0)	(0,0, 2,0)
Dag 14	N	44	37
	Gjennomsnitt (SD)	0,52 (0,664)	0,32 (0,580)
	Median	0,00	0,00
	Minimum, maksimum	(0,0, 2,0)	(0,0, 2,0)
<b>Kløe</b>			
Dag 1	N	143	144
	Gjennomsnitt (SD)	0,18 (0,405)	0,15 (0,442)
	Median	0,00	0,00
	Minimum, maksimum	(0,0, 2,0)	(0,0, 2,0)
Dag 14	N	44	37
	Gjennomsnitt (SD)	0,30 (0,553)	0,14 (0,419)
	Median	0,00	0,00
	Minimum, maksimum	(0,0, 2,0)	(0,0, 2,0)
<b>Kul</b>			

<b>LISR-symptom</b>		<b>20 mg / 1,0 ml GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 ml GA (N=144)</b>
Dag 1	N	143	144
	Gjennomsnitt (SD)	0,62 (0,700)	0,44 (0,623)
	Median	1,00	0,00
	Minimum, maksimum	(0,0, 3,0)	(0,0, 3,0)
Dag 14	N	44	37
	Gjennomsnitt (SD)	0,50 (0,731)	0,41 (0,644)
	Median	0,00	0,00
	Minimum, maksimum	(0,0, 3,0)	(0,0, 2,0)

GA = glatirameracetat.  
 ITT = Intent-to-treat.  
 SD = standardavvik.

**Ingen symptomer 5 minutter etter injeksjon**

5 Tabell 17 viser antall og prosent av pasienter som rapporterte ingen symptomer  
 10 5 minutter etter injeksjon for ITT-populasjonen. De fleste pasienter rapporterte  
 noen symptomer 5 minutter etter injeksjon av en av formuleringene. Men antallet og prosenten av pasienter som rapporterte ingen symptomer 5 minutter etter  
 injeksjon av 20 mg/0,5 ml GA, var to til tre ganger antallet og prosenten av pasienter som rapporterte ingen symptomer 5 minutter etter injeksjon av  
 20 mg/1,0 ml GA for hvert dagsintervall.

**Tabell 17: Antall og prosent av pasienter som rapporterte ingen symptomer 5 minutter etter injeksjon på injeksjonsstedet, ITT-populasjon**

	<b>Dagsinter- valler</b>	<b>20 mg / 1,0 ml GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 ml GA (N=144)</b>
LISR- symptomer	0-3	6 (4,2 %)	16 (11,1 %)
	4-6	10 (6,9 %)	19 (13,2 %)
	7-9	12 (8,3 %)	23 (16,0 %)
	> 9	6 (4,2 %)	20 (13,9 %)

GA = glatirameracetat.  
ITT = Intent-to-treat.

5

**Ingen symptomer 24 timer etter injeksjon**

Tabell 18 viser antall og prosent av pasienter som rapporterte ingen symptomer 24 timer etter injeksjon for ITT-populasjonen. Flertallet av pasientene rapporterte symptomer 24 timer etter injeksjon av en av formuleringene, men det 10 var færre pasienter som rapporterte symptomer 24 timer etter injeksjon, enn dem som rapporterte 5 minutter etter injeksjon. Antallet og prosenten av pasienter som rapporterte ingen symptomer 24 timer etter injeksjon av 20 mg/0,5 ml GA, var cirka 25 % til 50 % høyere enn antallet og prosenten av pasienter som rapporterte ingen symptomer 24 timer etter injeksjon av 15 20 mg/1,0 ml GA for de fleste dagsintervaller.

**Tabell 18: Antall og prosent av pasienter som rapporterte ingen symptomer 24 timer etter injeksjon på injeksjonsstedet, ITT-populasjon**

	<b>Dagsinter- valler</b>	<b>20 mg / 1,0 ml GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 ml GA (N=144)</b>
LISR-symptomer	0–3	28 (19,4 %)	36 (25,0 %)
	4–6	29 (20,1 %)	43 (29,9 %)
	7–9	35 (24,3 %)	47 (32,6 %)
	> 9	7 (4,9 %)	16 (11,1 %)

GA = glatirameracetat.  
ITT = Intent-to-treat.

5

**Symptomer 5 minutter etter injeksjon på injeksjonsstedet**

Tabell 19 viser antall og prosent av pasienter som rapporterte symptomer 5 minutter etter injeksjon på injeksjonsstedet for ITT-populasjonen. Antallet og prosenten av pasienter som rapporterte symptomer 5 minutter etter injeksjon av 20 mg/0,5 ml GA, var mindre enn antallet og prosenten av pasienter som rapporterte symptomer 5 minutter etter injeksjon av 20 mg/1,0 ml GA med unntak av rødhet og kløe når venstre arm var injeksjonsstedet.

**Tabell 19: Antall og prosent av pasienter som rapporterte symptomer 5 minutter etter injeksjon på injeksjonsstedet, ITT-populasjon**

<b>Injeksjons- sted</b>	<b>Symptomer</b>	<b>20 mg / 1,0 ml GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 ml GA (N=144)</b>
Mage		n = 138	n = 138
	Opphovning	59 (42,8)	43 (31,2)
	Rødhet	108 (78,3)	88 (63,8)
	Kløe	70 (50,7)	60 (43,5)
	Kul	83 (60,1)	70 (50,7)

<b>Injeksjons- sted</b>	<b>Symptomer</b>	<b>20 mg / 1,0 ml GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 ml GA (N=144)</b>
Venstre arm		n = 111	n = 113
	Opphovning	60 (54,1)	44 (38,9)
	Rødhet	73 (65,8)	75 (66,4)
	Kløe	49 (44,1)	42 (37,2)
	Kul	79 (71,2)	67 (59,3)
Høyre arm		n = 111	n = 111
	Opphovning	50 (45,0)	41 (36,9)
	Rødhet	78 (70,3)	64 (57,7)
	Kløe	41 (36,9)	46 (41,4)
	Kul	86 (77,5)	63 (56,8)
Venstre lår		n = 136	n = 139
	Opphovning	69 (50,7)	64 (60,0)
	Rødhet	98 (72,1)	94 (67,6)
	Kløe	70 (51,5)	45 (32,4)
	Kul	102 (75,0)	76 (54,7)
Høyre lår		n = 139	n = 139
	Opphovning	69 (49,6)	61 (43,9)
	Rødhet	107 (77,0)	93 (66,9)
	Kløe	66 (47,5)	48 (34,5)
	Kul	95 (68,3)	89 (64,0)
Venstre hofte		n = 140	n = 141
	Opphovning	54 (38,6)	47 (33,3)
	Rødhet	98 (70,0)	83 (58,9)
	Kløe	62 (44,3)	52 (36,9)
	Kul	84 (60,0)	66 (46,8)

<b>Injeksjons- sted</b>	<b>Symptomer</b>	<b>20 mg / 1,0 ml GA (N=144)</b>	<b>20 mg / 0,5 ml GA (N=144)</b>
Høyre hofte		n = 140	n = 141
	Opphovning	49 (35,0)	42 (29,8)
	Rødhet	97 (69,3)	80 (56,7)
	Kløe	63 (45,0)	51 (36,2)
	Kul	87 (62,1)	67 (47,5)

GA = glatirameracetat.

ITT = Intent-to-treat.

Merk: Inkluderte pasienter som rapporterer minst én gang i perioden. Hver pasient ble talt én gang innenfor symptomet, men de kan ha blitt talt for hvert symptom opplevd innenfor et sted.

#### **Symptomer 24 timer etter injeksjon på injeksjonsstedet**

Tabell 20 viser antall og prosent av pasienter som rapporterte symptomer 24 timer etter injeksjon på injeksjonsstedet for ITT-populasjonen. Antallet og prosenten av pasienter som rapporterte symptomer 24 timer etter injeksjon av 20 mg/0,5 ml GA, var mindre enn antallet og prosenten av pasienter som rapporterte symptomer 24 timer etter injeksjon av 20 mg/1,0 ml GA med unntak av rødhet når venstre arm var injeksjonsstedet.

**Tabell 20: Antall og prosent av pasienter som rapporterte symptomer 24 timer etter injeksjon på injeksjonsstedet, ITT-populasjon**

		<b>20 mg / 1,0 ml GA</b>	<b>20 mg / 0,5 ml GA</b>
<b>Injeksjonssted</b>	<b>Symptomer</b>	<b>(N = 144)</b>	<b>(N = 144)</b>
Mage		n = 138	n = 137
	Opphovning	38 (27,5)	35 (25,5)
	Rødhet	73 (52,9)	60 (43,8)
	Kløe	40 (29,0)	30 (21,9)
	Kul	67 (48,6)	64 (46,7)
Venstre arm		n = 110	n = 113
	Opphovning	36 (32,7)	32 (28,3)
	Rødhet	41 (37,3)	45 (39,8)
	Kløe	33 (30,0)	24 (21,2)
	Kul	66 (60,0)	62 (54,9)
Høyre arm		n = 111	n = 111
	Opphovning	33 (29,7)	24 (21,6)
	Rødhet	43 (38,7)	35 (31,5)
	Kløe	33 (29,7)	27 (24,3)
	Kul	68 (61,3)	56 (50,5)
Venstre lår		n = 136	n = 139
	Opphovning	51 (37,5)	31 (22,3)
	Rødhet	66 (48,5)	54 (38,8)
	Kløe	36 (26,5)	22 (15,8)
	Kul	83 (61,0)	66 (47,5)

Høyre lår		n = 139	n = 139
	Opphovning	55 (39,6)	41 (29,5)
	Rødhet	63 (45,3)	57 (41,0)
	Kløe	36 (25,9)	22 (15,8)
	Kul	84 (60,4)	77 (55,4)
Venstre hofte		n = 139	n=141
	Opphovning	28 (20,1)	27 (19,1)
	Rødhet	51 (36,7)	40 (28,4)
	Kløe	31 (22,3)	31 (22,0)
	Kul	75 (54,0)	59 (41,8)
Høyre hofte		n = 138	n = 141
	Opphovning	29 (21,0)	20 (14,2)
	Rødhet	60 (43,5)	42 (29,8)
	Kløe	33 (23,9)	26 (18,4)
	Kul	79 (57,2)	62 (44,0)

GA = glatirameracetat.

ITT = Intent-to-treat.

Merk: Inkluderte pasienter som rapporterer minst én gang i perioden. Hver pasient ble talt én gang innenfor symptomet, men de kan ha blitt talt for hvert symptom opplevd innenfor et sted.

**Sammenligning av enhetsdoseform på 20 mg/0,5 ml med enhetsdoseform på 40 mg/ml**

5

Formuleringen på 20 mg/0,5 ml viser overraskende egenskaper i klinisk testing i lys av formuleringene på 20 mg/ml og 40 mg/ml.

Som angitt i tabell 21 nedenfor er løsningen av glatirameracetat på 40 mg/ml ikke mer virkningsfull enn administrasjon av en dose på 20 mg/ml<sup>42</sup>. Doblingen av legemiddeldosen sammen med en dobling av legemiddelkonsentrasjonen førte ikke til noen dobling i effekten for pasienten<sup>40-42</sup>. Dobling av både mengden av aktivt legemiddel og legemiddelkonsentrasjonen dobler således ikke effekten av enhetsdoseformen. Den kjente teknikken indikerer faktisk at dobling av legemiddelkonsentrasjonen kan ha inhibert legemiddelets effekt.

**Tabell 21. Sammenligning av glatirameracetatformuleringer**

	20 mg/1 ml <sup>39</sup>	40 mg/1 ml <sup>40-</sup> <sup>42</sup>	20 mg/0,5 ml
Innhold			
	20 mg glatirameracetat	40 mg glatirameracetat	20 mg glatirameracetat
	40 mgmannitol	40 mgmannitol	20 mgmannitol
	1 ml vann for injeksjon	1 ml vann for injeksjon	0,5 ml vann for injeksjon
Effekt			
	Reduksjon i GD-forsterkende lesjoner	Samme <sup>42</sup>	Samme (se s. 25, linje 13-15 og s. 81, linje 4-5)
	Reduksjon i gjennomsnittlig tilbakefallsfrekvens	Samme <sup>42</sup>	Samme (se s. 20, linje 3-9 og s. 81, linje 4-5)

Bivirkninger			
Forekomst av umiddelbare reaksjoner etter injeksjon (IPIR)	22,7 % av pasientene	32,6 % av pasientene (43,6 % økning over 20 mg/ml) <sup>40</sup>	
IPIR-er (rødhet, brystsmerte, palpitasjoner, angst, dyspné, sammensnøring i halsen, elveblest)	Mild alvorlighetsgrad	Moderat alvorlighetsgrad <sup>40</sup>	
Reaksjoner på injeksjonsstedet	Svie, masse, smerte og elveblest er observert	5 % høyere insidens av reaksjoner i forhold til 20 mg/ml <sup>40</sup>	
Pasientrapportert totalverdi for injeksjonssmerte på en visuell analog skala (VAS) umiddelbart etter injeksjon	VAS-verdier tatt som baseline		Redusert med cirka 27 % i forhold til dem for 20 mg/ml (se s. 16, linje 26–27 for pasientadministrasjonen)
Pasientrapportert totalverdi for injeksjonssmerte på en visuell analog skala (VAS) fem minutter etter den subkutane injeksjonen	VAS-verdier tatt som baseline		Redusert med cirka 31 % i forhold til dem for 20 mg/ml (se s. 17, linje 5–7 for administrasjon)

Umiddelbar forekomst av smerte	Todelte VAS-verdier tatt som baseline		Redusert med cirka 19 % i forhold til dem for 20 mg/ml (se s. 17, linje 10-11 for pasientadministrasjonen)
Smerteforekomst fem todelte minutter etter den subkutane injeksjonen	VAS-verdier tatt som baseline		Redusert med cirka 19 % i forhold til dem for 20 mg/ml (se s. 17, linje 14-16 for pasientadministrasjonen)
Antall lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (LISR-er) fem minutter etter den subkutane injeksjonen, alvorlighetsgrad av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (LISR-er) fem minutter etter den subkutane injeksjonen	Antall tatt som baseline		Redusert med cirka 24 % i forhold til dem for 20 mg/ml (se s. 18, linje 1-3 for pasientadministrasjonen) Redusert med cirka 29 % i forhold til 29 % for 20 mg/ml (se s. 18, linje 4-6 for pasientadministrasjonen)
Antall lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (LISR-er) 24 timer etter den subkutane injeksjonen	Antall tatt som baseline)		Redusert med cirka 23 % i forhold til dem for 20 mg/ml (se s. 18, linje. 10-12 for pasient

Alvorlighetsgrad av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (LISR-er) 24 timer etter den subkutane injeksjonen	Verdier tatt som baseline		Redusert med cirka 25 % i forhold til dem for 20 mg/ml (se side 18, linje 13–15 for pasientadministrasjonen)
Daglig 5-minutters verdi for lokal reaksjon på injeksjonsstedet (LISR): opphovning, rødhet, kløe, kul	Verdi tatt som baseline		Redusert i forhold til den for 20 mg/ml (se s. 18, linje 16–21 for pasienttilførelsen)
Daglig 24-timers verdi for lokal reaksjon på injeksjonsstedet (LISR): opphovning, rødhet, kløe, kul	Verdi tatt som baseline		Redusert i forhold til dem for 20 mg/ml (se s. 18, linje 22–26 for pasientadministrasjonen)

5 Formen på 20 mg/0,5 ml av glatirameracetat representerer altså en unik og hittil ukjent formulering som skiller seg fra formuleringer av glatirameracetat i den kjente teknikken. Spesielt:

- 1) Fysisk tilføres 20 mg/0,5 ml i halvparten av volumet beskrevet i den kjente teknikken (1 ml) og omfatter halvparten av mengden av mannitol, dvs. 20 mg.
- 10 2) Tross disse fysiske forskjellene er formuleringen på 20 mg/0,5 ml minst like virkningsfull som formuleringene på 20 mg/1 ml eller 40 mg/ml i den kjente teknikken (se tabell 1 ovenfor).
- 15 3) Søkernes kliniske utprøvingsdata viste at formuleringen på 40 mg/ml glatirameracetat er assosiert med en vesentlig økning i bivirkninger, dvs. forekomst av umiddelbare reaksjoner etter injeksjon (IPIRer), alvorlighetsgrad av IPIRer, og forekomst av injeksjonsstedreaksjoner (se tabell 1 ovenfor).

4) Søkerne har til sammenligning oppdaget ved klinisk utprøving at den hittil ukjente formuleringen på 20 mg/0,5 ml induserer mindre smerte og både færre og mindre alvorlige reaksjoner på injeksjonsstedet (se tabell 1 ovenfor).

5

## **DRØFTELSE**

Hurtige fremskritt i bioteknologi har ført til utvikling av mange peptidbehandlinger. Vellykket klinisk anvendelse av slike peptidbehandlinger krever riktig formulering. Den mest klassiske administrasjonsveien for proteinlegemiddel som krever hyppig og kronisk administrasjon, er subkutan injeksjon (25). Når subkutan administrasjon kombineres med forhåndsfylt sprøte og automatisk injektoranordning, gir det mulighet for administrasjon hjemme og forbedret etterlevelse av administrasjonen.

15

Men tross fordelene med subkutan injeksjon finnes det en rekke hindere og begrensninger assosiert med subkutan legemiddeladministrasjon. For det første utgjør begrensninger på det akseptable injeksjonsvolumet en stor ulempe. Høyst 1 til 2 ml løsning er typisk tillatt (26). For det andre er det potensial for nedbryting av legemiddel på injeksjonsstedet, hvilket resulterer i redusert biotilgjengelighet. For det tredje kan potente forbindelser, basert på legemiddelets fysiokjemiske egenskaper, bli lokalt fanget i det interstitielle området, hvilket kan føre til ytterligere lokalisert irritasjon, utfelling av legemiddelet og konsentrationsavhengige bivirkninger (26).

25

Tross fremskrittene i biologiske behandlinger er det således fremdeles behov for forbedrede fremgangsmåter for subkutan legemiddeladministrasjon. Det er særlig behov for pålitelige koncentrerte legemiddelfremstillinger, hvilket gir mulighet for reduserte injeksjonsvolumer mens legemiddelaktivitet og -stabilitet opprettholdes.

## **Kliniske resultater**

Dette var en randomisert, enkelt multisenter-krysstudie med to armer for å sammenligne tolerabiliteten og sikkerheten av 2 GA-formuleringer: 20 mg/1,0 ml (F1) vs. 20 mg/0,5 ml (F2) tilført subkutant til pasienter med RRMS. Pasientene skulle få begge doser én gang daglig i kryssformat, for en total behandlingsvarighet på 5 uker.

Den primære variabelen for kliniske resultater var den totale graden av injeksjonssmerte umiddelbart etter injeksjon (dvs. totalverdi for umiddelbar smerte). Smerten umiddelbart etter injeksjon og på senere tidspunkt var forholdsvis lav for begge formuleringer. Men den gjennomsnittlige VAS-totalverdien for umiddelbar smerte var mindre etter administrasjon av injeksjon av 20 mg/0,5 ml GA sammenlignet med 20 mg/1,0 ml GA. Forskjellen i rangerte verdier mellom de 2 GA-formuleringene var statistisk signifikant ( $p < 0,0001$ ) i favør av dosen på 20 mg/0,5 ml.

Smerten umiddelbart etter injeksjon og ved fem minutter var lavere med GA-formulering på 20 mg/0,5 ml sammenlignet med GA-formulering på 20 mg/1,0 ml; forskjellen mellom de rangerte verdiene var statistisk signifikant ( $p < 0,0001$ ). De sekundære kliniske resultatene var daglige VAS-smerteverdier (5 minutter etter injeksjon) og insidensen og alvorlighetsgraden av LISR-er (5 minutter og 24 timer etter injeksjon) for studielegemiddelformuleringen. VAS-totalverdien for smerte 5 minutter etter dosen var mindre for injeksjon av 20 mg/0,5 ml GA sammenlignet med injeksjon av 20 mg/1,0 ml GA.

Den pasientrapporterte insidens og alvorlighetsgrad av LISR-er var likeledes lavere med injeksjon av 20 mg/0,5 ml GA sammenlignet med injeksjon av 20 mg/1,0 ml GA fem minutter og 24 timer etter dosen; forskjellen mellom de rangerte verdiene var statistisk signifikant ( $p < 0,0001$ ).

Forsøksanalyser støttet funnet i de primære og sekundære analysene. Den gjennomsnittlige verdien for smerteforekomst var lavere umiddelbart og fem minutter etter injeksjon med 20 mg/0,5 ml dose GA sammenlignet med 20 mg/1,0 ml dose GA. Et større antall og en større prosent av pasientene rapporterte ingen symptomer fem minutter og 24 timer etter injeksjon av 20 mg/0,5 ml GA vs. etter en injeksjon av 20 mg/1,0 ml GA. LISR-dataene ble ytterligere vurdert ved oppdeling av pasientene etter nærvær eller fravær av symptomer. Bare 4 % til

16 % av pasientene rapporterte ingen symptomer fem minutter etter injeksjon for begge formuleringer på dag 0–3, dag 4–6, dag 7–9 og etter dag 9, men frekvensen av pasienter uten symptomer var cirka to–tre ganger høyere etter formulering på 20 mg/0,5 ml enn formulering på 20 mg/1,0 ml. 24 timer etter injeksjon rapporterte 4 % til 33 % av pasientene symptomer for begge formuleringer på dag 0–3, dag 4–6, dag 7–9 og etter dag 9; frekvensen etter 20 mg/0,5 ml var 50 % høyere enn den etter den andre formuleringen.

### **Sikkerhetskonklusjoner**

- 10 Et større antall og en større prosent av pasienter rapporterte ingen symptomer etter fem minutter og etter 24 timer med injeksjon av 20 mg/0,5 ml GA vs. etter en injeksjon av 20 mg/1,0 ml GA. Prosenten av pasienter som rapporterte TEAE-er, var lav (< 20 %) for begge behandlinger. Til sammen 27 TEAE-er ble rapportert for 18 (12,5 %) pasienter etter injeksjon av 20 mg/1,0 ml GA, og 38 TEAE-er ble rapportert for 26 (18,1 %) pasienter etter injeksjon av 20 mg/0,5 ml GA.
- 15 De hyppigst rapporterte TEAE-er etter administrasjon av injeksjon av 20 mg/0,5 ml GA var urinveisinfeksjon (2,8 %), og viral infeksjon i de øvre luftveiene, artralgi og hodepine (1,4 % hver). De hyppigst rapporterte TEAE-ene etter administrasjon av injeksjon av 20 mg/1,0 ml GA var kontusjon, muskelsvakhet og ataksi (1,4 % i hvert tilfelle). I alt ble 2 alvorlige TEAE-er rapportert under studien: alvorlig biliær dyskinesi under innkjøringsperioden og alvorlig hypertoni etter administrasjon av injeksjon av 20 mg/1,0 ml GA. Begge hendelser var ikke forbundet med studiebehandling og løst etter en dag eller to. Alle andre TEAE-er var enten milde eller moderate i styrke.
- 20
- 25 I alt hadde 3 (2,1 %) pasienter etter injeksjon av 20 mg/1,0 ml GA og 4 (2,8 %) pasienter etter injeksjon av 20 mg/0,5 ml GA behandlingsrelaterte TEAE-er. Den behandlingsrelaterte TEAE-er var forstoppelse, noduler på injeksjonsstedet, hodepine, panikkanfall og dyspné rapportert for 1 (0,7 %) pasient i hvert tilfelle etter administrasjon av injeksjon av 20 mg/0,5 ml GA, og hepatisk enzym økte, hodepine, angst og panikkanfall rapportert for 1 (0,7 %) pasient i hvert tilfelle etter administrasjon av injeksjon av 20 mg/1,0 ml GA.
- 30
- 35 De gjennomsnittlige endringene fra baseline i laboratorieparameterne (hematologi og serumkjemi) var små og ikke nevneverdig forskjellige mellom formuleringene.

gene. Ingen vesentlige forskyvninger fra normale til unormale laboratorieverdier (hematologi og serumkjemi) ble observert for noen av gruppene under studien. Ingen klinisk vesentlige endringer i de vitale tegnene ble observert ved studie-slutt sammenlignet med baseline i studien. Endringene i resultatene av den fysi-ske undersøkelsen ved studieslutt sammenlignet med baseline var minimale. Ingen vesentlige fysiske funn ble observert under studien. Ingen vesentlige for-skyvninger fra normale til unormale nevrologiske resultater ble observert for noen av gruppene under studien.

### **Sammendrag**

10

Det primære resultat av den kliniske studien, alvorlighetsgrad av smerte, ble oppfylt, idet det var en signifikant forskjell i rangerte verdier mellom formule-ringer i favør av GA-formuleringen på 20 mg/0,5 ml. Gjennomsnittlig LISR-forekomst og alvorlighetsgrad var lav for begge formuleringer, hvilket indikerer

15

at reaksjoner på injeksjonsstedet var forholdsvis sjeldne og i de fleste tilfeller ikke alvorlige når de var til stede. I likhet med VAS-funnene gikk målingen av de rangerte verdiene for reaksjon på injeksjonsstedet i det vesentlige i favør av GA-formuleringen på 20 mg/0,5 ml. Begge formuleringer viste en god tolerabilitets- og sikkerhetsprofil. Siden reaksjoner på injeksjonsstedet, herunder smerte, er de

20

hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter som får daglige injeksjoner av GA for RRMS, kan 20 mg/0,5 ml gi kliniske fordeler for noen pasienter. Med sammenlignbar effekt kan GA-formuleringen på 20 mg/0,5 ml være fordelaktig for pasienter med RRMS som krever daglige injeksjoner, siden pasienter i denne studien rapporterte mindre smerte og færre reaksjoner på injeksjonsstedet etter anvendelse av denne formuleringen sammenlignet med GA-formuleringen på 20 mg/1,0 ml.

25

**Litteratur**

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:938–52.
- 5 2. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis EMEA, London 16 September 2006.
3. Bjartmar C, Fox RJ. Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis: therapeutic implications. *Drugs of Today* 2002; 38:17–29.
4. Fleming JO. Diagnosis and management of multiple sclerosis. 1st ed. New York: Professional communications, Inc., 2002.
- 10 5. Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM et al. Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States. *Ann Neurol* 1992; 31:333–36.
6. Compston A, Lassmann H, McDonald I. The story of multiple sclerosis. In: Compston A, Confavreux C, Lassman H, McDonald I, Miller D, Noseworthy JH, Smith K, Wekerle H, editors. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. London: Churchill Livingstone; 2006. s. 3–68.
- 15 7. Arnon, R, Aharoni, R. Neurogenesis and neuroprotection in the CAN - Fundamental elements in the effect of glatiramer acetate on treatment of autoimmune neurological disorders. *Mol Nenrobiol* 2007; 36:245–53.
8. Ruggiere, M, Avolio, C, Livrea, P, et al. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A review. *CNS Drug Reviews* 2007; 13(2): 178–91.
- 20 9. Weber, MS, Hohfeld, R, Zamvil, SS. Mechanism of action of glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2007; 4(4):647–53.
10. Ziemssen, T, Schrempf, W. Glatiramer acetate: Mechanisms of action in multiple sclerosis. *International Rev of Neurobiol* 2007; 79:537–70.

11. Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate (Copaxone) therapy for multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2003; 98:245-55.
12. Dhib-Jalbut S. Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 58 (Suppl 4):S3-S9.
- 5 13. Bornstein, MB, Miller, A, Slagle, S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating remitting multiple sclerosis. *New Eng J Med* 1987; 317: 408-14.
- 10 14. Comi, G, Filippi, M, Wolinsky, JS, et al. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imagine-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-7.
- 15 15. Johnson, KP, Brooks, BR, Cohen, JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50:701-8.
16. Bornstein, MB, Miller, A, Slagle, S, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop-1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 533-39.
- 20 17. Wolinsky, JS, Narayana, PA, O'Conner, P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61:14-24.
- 25 18. Tselis, A, Khan, O, Lisak, RP, Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2007;3(2):259-67.
19. Wolinsky, JS, The use of glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Adv Neurol* 2006; 273-92.
20. Comi G, Filippi M, Treatment with glatiramer acetate delays conversion to clinically definite multiple sclerosis (CDMS) in patients with clinically isolated syndromes (CIS). *Neurology* 2008; 71 (2): 153.

21. Stark et al., PCT International Publication No. WO/2009/070298, published June 4, 2009.
- 5 22. Comi G, Cohen JA, Filippi M, Results from a phase III, one-year, randomized, double-blind, parallel-group, dose-comparison study with glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler* 2008; 14(suppl 1) :S299.
23. Comi G, Filippi M. Presented at: 60th Annual Meeting of the American Academy of Neurology: April 12–19; Chicago, IL. Abstract LBS.003.
- 10 24. Periodic Safety Update Report, Copaxone® (glatiramer acetate for injection): 01 Dec 2007 – 30 Nov 2008. Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Jan 2009.
25. Shire SJ, Shahrokh Z, Liu J, Challenges in the Development of High Protein Concentration Formulations. *J Pharm Sci*, 2004; 93(6): 1390–1402.
- 15 26. Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. *Drug Deliv Technol*, June 2009; 9(6):38–42.
27. Product Monograph, Copaxone, Revised April 14, 2009: 1–35.
28. Johnson D, Hafler DA, Fallis RJ, Lees MB, Brady RO, Quarles RH, Weiner HL., "Cell-mediated immunity to myelin-associated glycoprotein, proteolipid protein, and myelin basic protein in multiple sclerosis.", *J Neuroimmunol*. 1986 Nov; 13 (1):99–108.
- 20 29. Brex PA et al., "A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis", *N Engl J Med* 2002 Jan 17, 346(3):158–64.
30. Frohman EM et al., "The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology", *Neurology*, 2003, Sep 9, 61(5):602–11.
- 25 31. Marrie RA, "Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology, *Lancet Neurol*. 2004 Dec, 3(12) :709–18.

32. Ascherio A, Munger KL, "Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection", *Ann Neurol*, 2007 Apr, 61(4) :288-99.
33. Ascherio A, Munger KL, "Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: non-infectious factors", *Ann Neurol*, 2007 Jul, 61(6) :504-13.
- 5 34. Niino M, "Recent advances in genetic analysis of multiple sclerosis: genetic associations and therapeutic implications.", *Expert Rev Neurother*, 2007, Sep, 2(9) :1175-88.
- 10 35. Reich D, "A whole-genome admixture scan finds a candidate locus for multiple sclerosis susceptibility", *Nat Genet*, 2005, Oct, 37(10) :1113-8, Epub 2005, Sep 25.
36. McFarland HF, "Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity", *Nat Immunol*, 2007, Sep (9) :913-9.
37. Lutterotti A, "Biological markers for multiple sclerosis", *CurrMedChem*, 2007, 14(18):1956-65.
- 15 38. Rinaldi L. and Gallo P., "Immunological markers in multiple sclerosis: tackling the missing elements", *Neurol Sci*, 2005, 26: S215-5217.
39. Copaxone® (glatiramer acetate injection), prescribing information, [www.copaxone.com/pdf/PrescribingInformation.pdf](http://www.copaxone.com/pdf/PrescribingInformation.pdf), February, 2009
- 20 40. Cohen et al., Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS, *Neurology*, 2007;68:939-944.
41. U.S. Patent Application Publication No. 2007/0161566 A1 to Pinchasi.
42. Teva Provides Update on FORTE Trial, Teva News & PR, Press Release, July 7, 2008.

**P a t e n t k r a v**

- 5        1. Enhetsdose på 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning som i løsning inneholder 20 mg glatirameracetat og 20 mgmannitol.
- 10      2. Enhetsdose ifølge krav 1, hvor 20 mg glatirameracetat ikke danner polypeptidaggregater i den 0,5 ml vandige farmasøytiske løsningen.
- 15      3. Enhetsdose ifølge krav 1 eller 2, hvor de 0,5 ml av en vandig farmasøytisk løsning har en pH på 5,5–7,0.
- 20      4. Enhetsdose ifølge et hvilket som helst av krav 1–3, hvilken er i en forhåndsfylt sprøyte.
- 25      5. Enhetsdose ifølge et hvilket som helst av krav 1–4 for anvendelse til reduksjon av tilbakefallsfrekvens hos en human pasient med attakkvis multippel sklerose (RRMS).
- 30      6. Enhetsdose ifølge et hvilket som helst av krav 1–4 for anvendelse til behandling av en human pasient som har opplevd en første klinisk episode som samsvarer med multippel sklerose, og som er påvist å vise høy risiko for å utvikle klinisk definitiv multippel sklerose (CDMS).
- 35      7. Enhetsdose ifølge et hvilket som helst av krav 1–6, hvilken ved subkutan injeksjon forårsaker en redusert smerte assosiert med subkutan injeksjon i forhold til smerte assosiert med subkutan injeksjon av 1,0 ml av en vandig farmasøytisk løsning på 20 mg glatirameracetat og 40 mgmannitol.
- 40      8. Enhetsdose ifølge krav 7, hvor smerten er den pasientrapporterte totale graden av injeksjonssmerte på en visuell analog skala (VAS) umiddelbart etter injeksjon.
- 45      9. Enhetsdose ifølge krav 8, hvor den pasientrapporterte totale graden av injeksjonssmerte er redusert med cirka 27 %.

10. Enhetsdose ifølge krav 7, hvor smerten er den pasientrapporterte totale graden av injeksjonssmerte på en visuell analog skala (VAS) fem minutter etter subkutan injeksjon.

5

11. Enhetsdose ifølge krav 10, hvor den pasientrapporterte totale graden av injeksjonssmerte fem minutter etter subkutan injeksjon er redusert med cirka 31 %.

10

12. Enhetsdose ifølge et hvilket som helst av krav 1–11, hvilken ved subkutan injeksjon forårsaker et redusert totalt antall eller en redusert total alvorlighetsgrad av lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (LISR-er) ved subkutan injeksjon i forhold til det totale antallet eller den totale alvorlighetsgraden av LISR-er assosiert med subkutan injeksjon av 1,0 ml av en vandig farmasøytisk løsning på 20 mg glatirameracetat og 40 mgmannitol.

15

13. Enhetsdose ifølge et hvilket som helst av krav 1–12, hvilken ved subkutan injeksjon forårsaker en redusert daglig, 5-minutters verdi for lokal reaksjon på injeksjonsstedet (LISR) ved subkutan injeksjon i forhold til den daglige 5-minutters LISR-verdien assosiert med subkutan injeksjon av 1,0 ml av en vandig farmasøytisk løsning på 20 mg glatirameracetat og 40 mgmannitol.

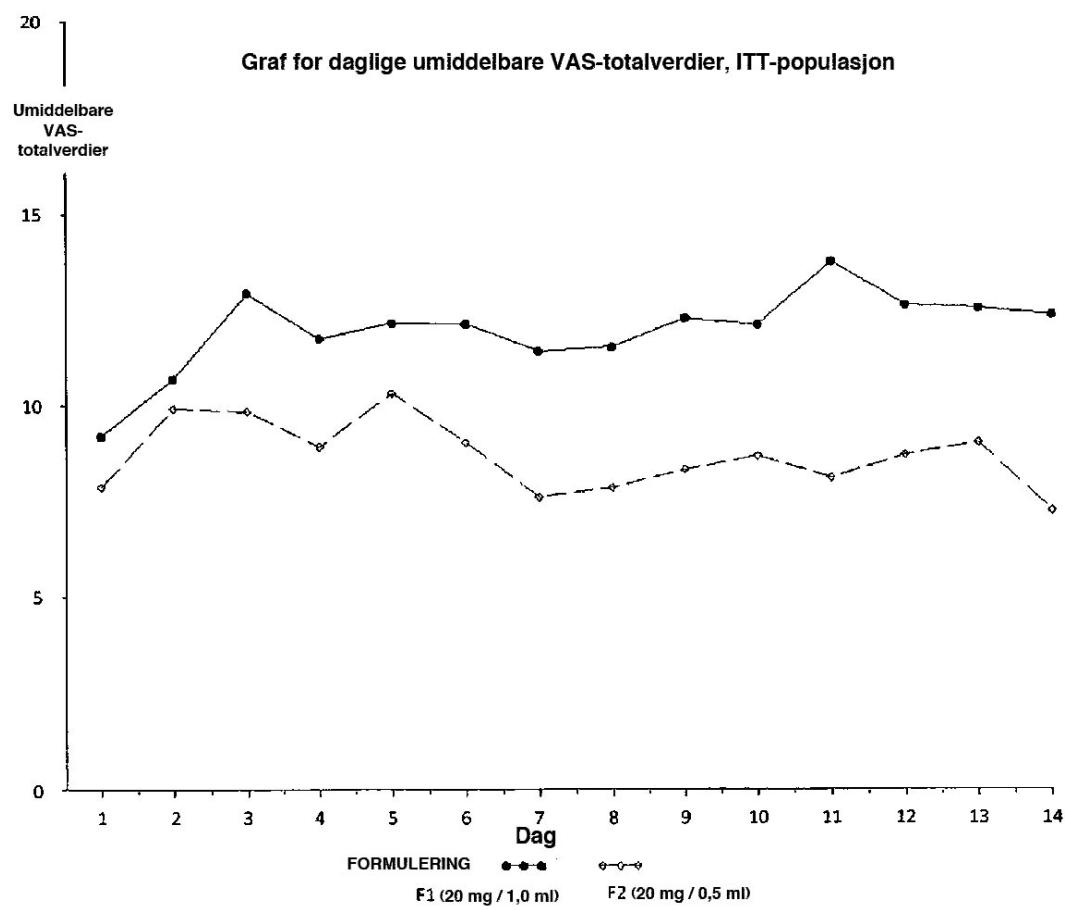
20

14. Enhetsdose ifølge et hvilket som helst av krav 1–13, hvilken ved subkutan injeksjon forårsaker en redusert daglig 24-timers verdi for lokal reaksjon på injeksjonsstedet (LISR) ved subkutan injeksjon i forhold til den daglige 24-timers LISR-verdien assosiert med subkutan injeksjon av 1,0 ml av en vandig farmasøytisk løsning på 20 mg glatirameracetat og 40 mgmannitol.

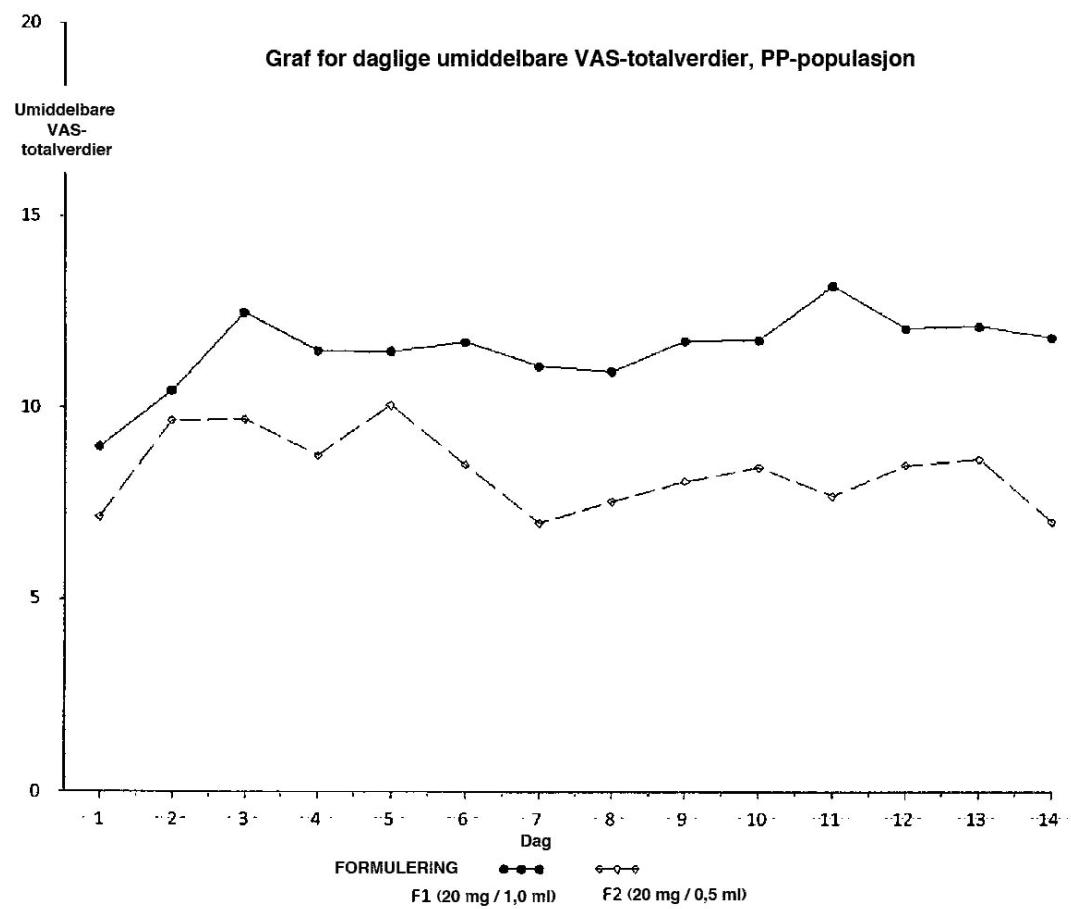
25

15. Enhetsdose ifølge et hvilket som helst av krav 1–14, hvilken er minst like virkningsfull som den subkutane injeksjonen av 1,0 ml av en vandig farmasøytisk løsning på 20 mg glatirameracetat og 40 mgmannitol.

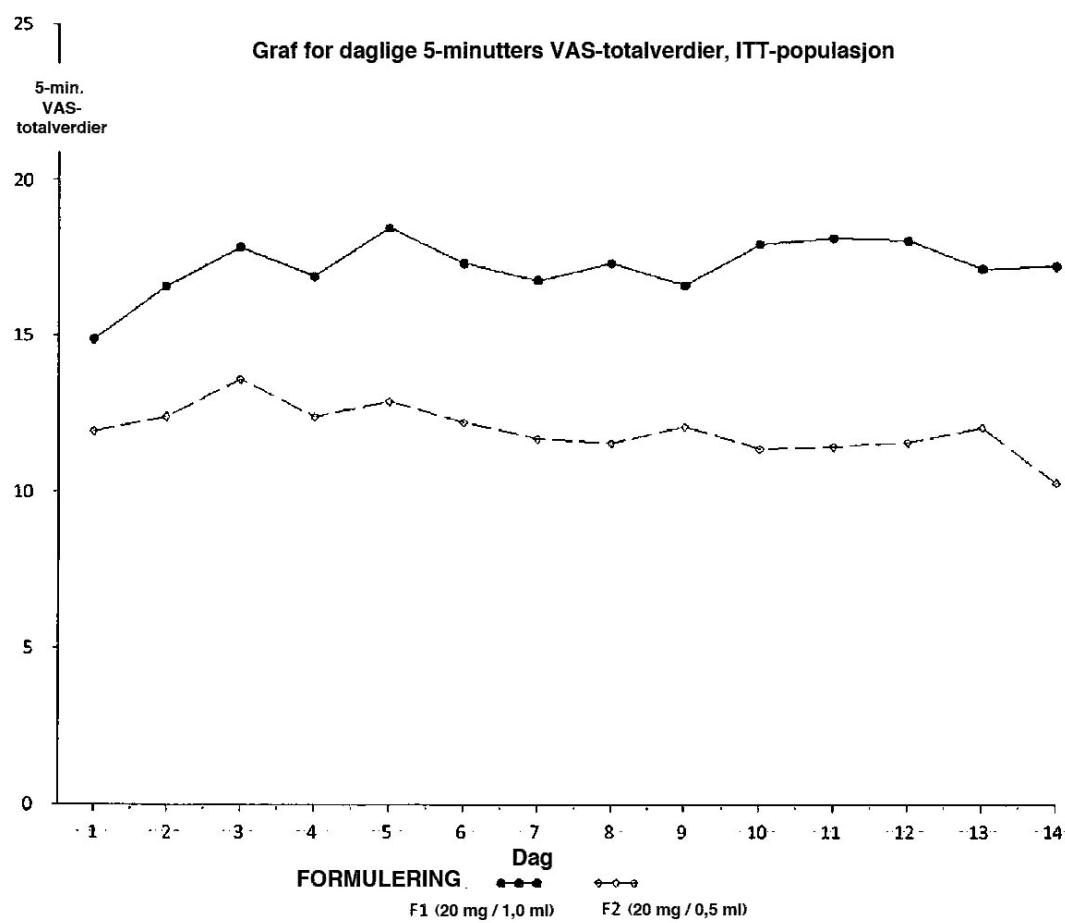
30



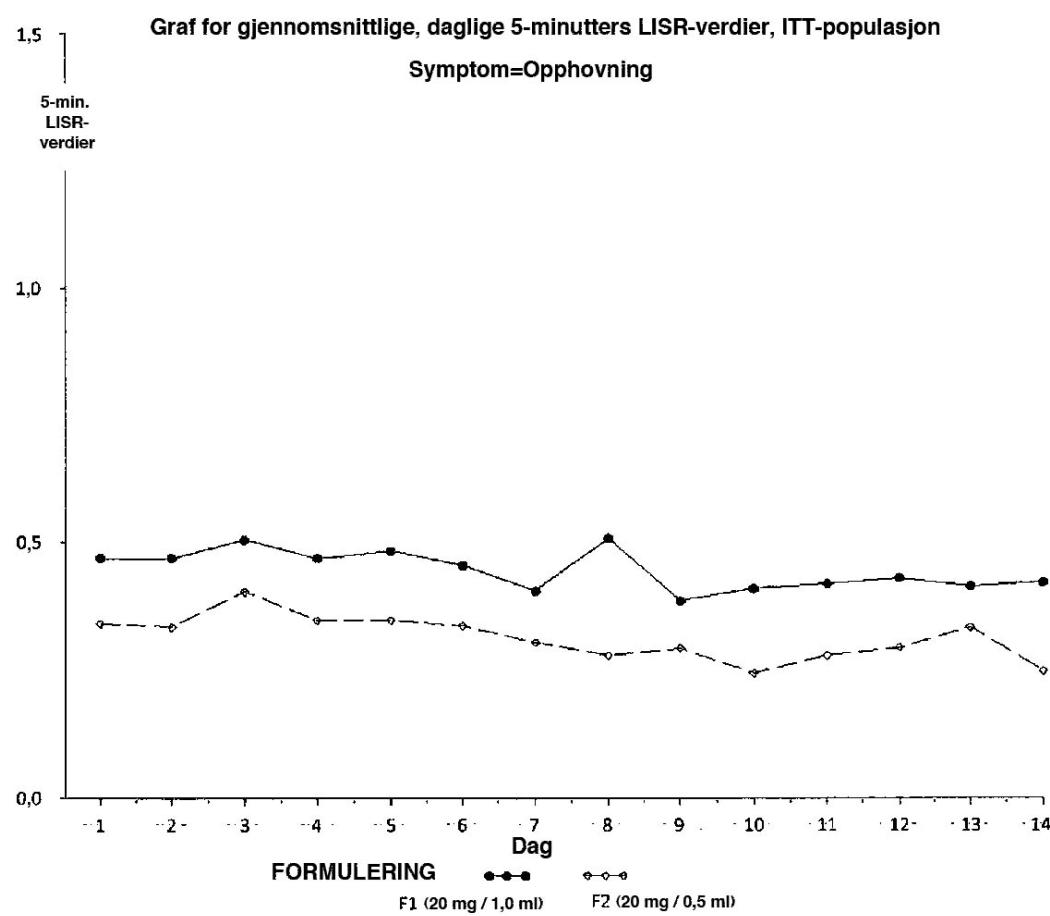
Figur 1



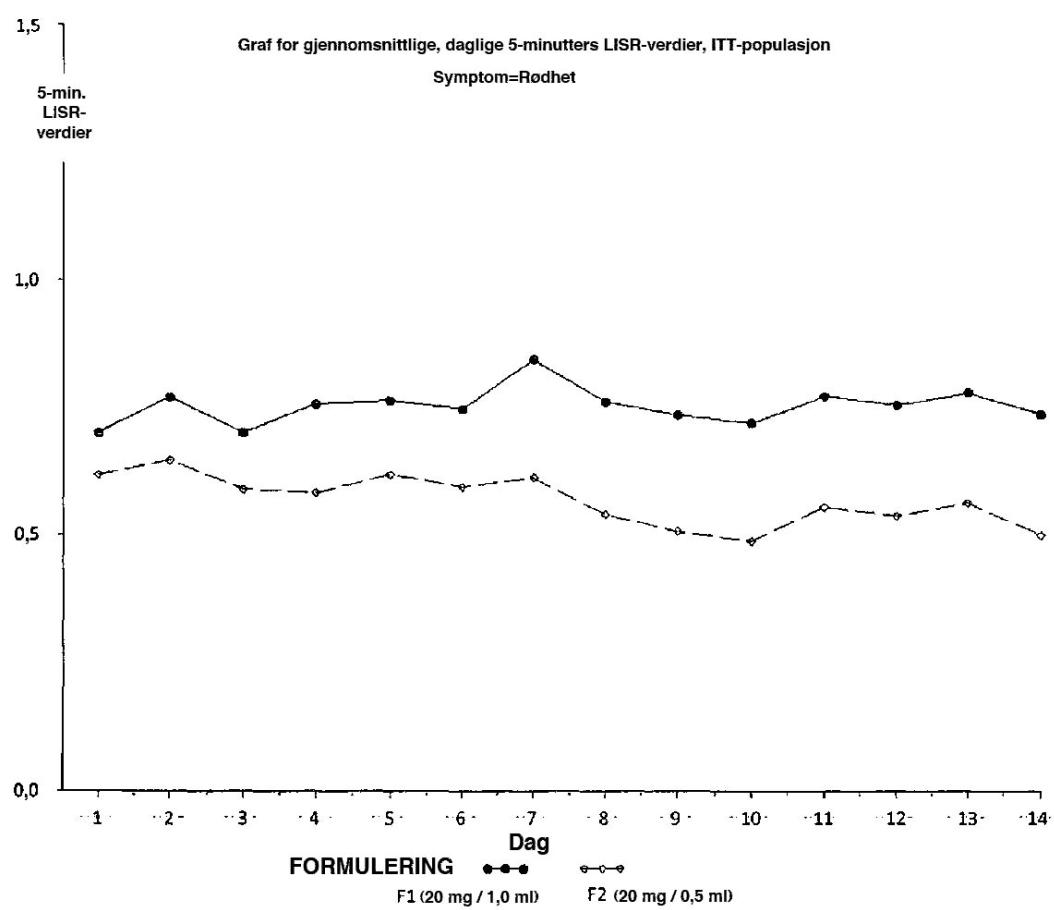
Figur 2



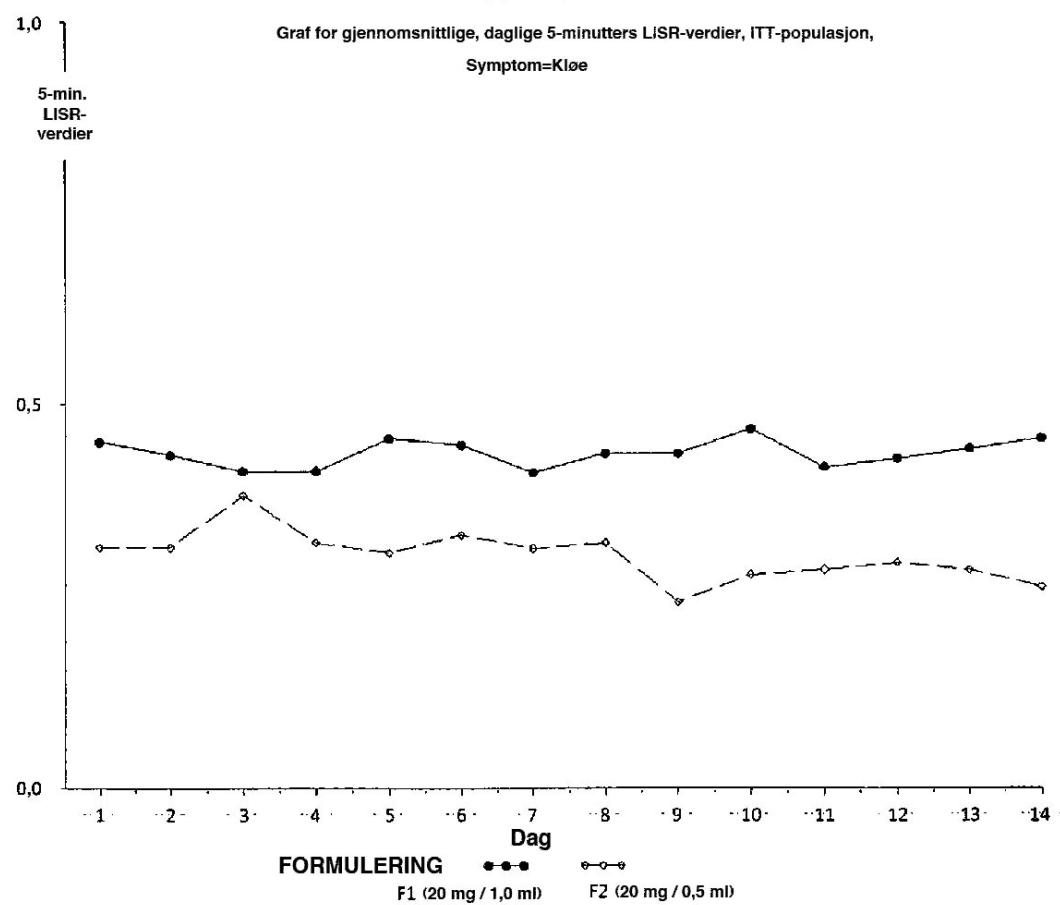
Figur 3



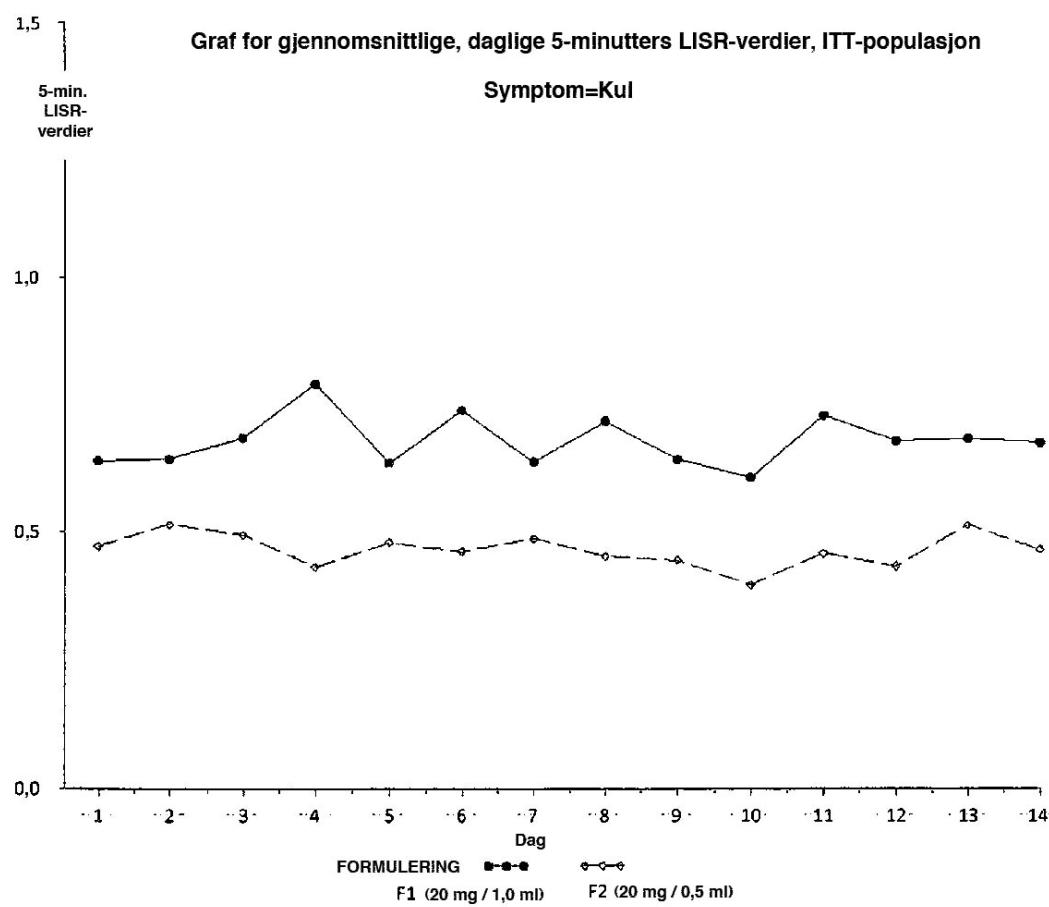
Figur 4A



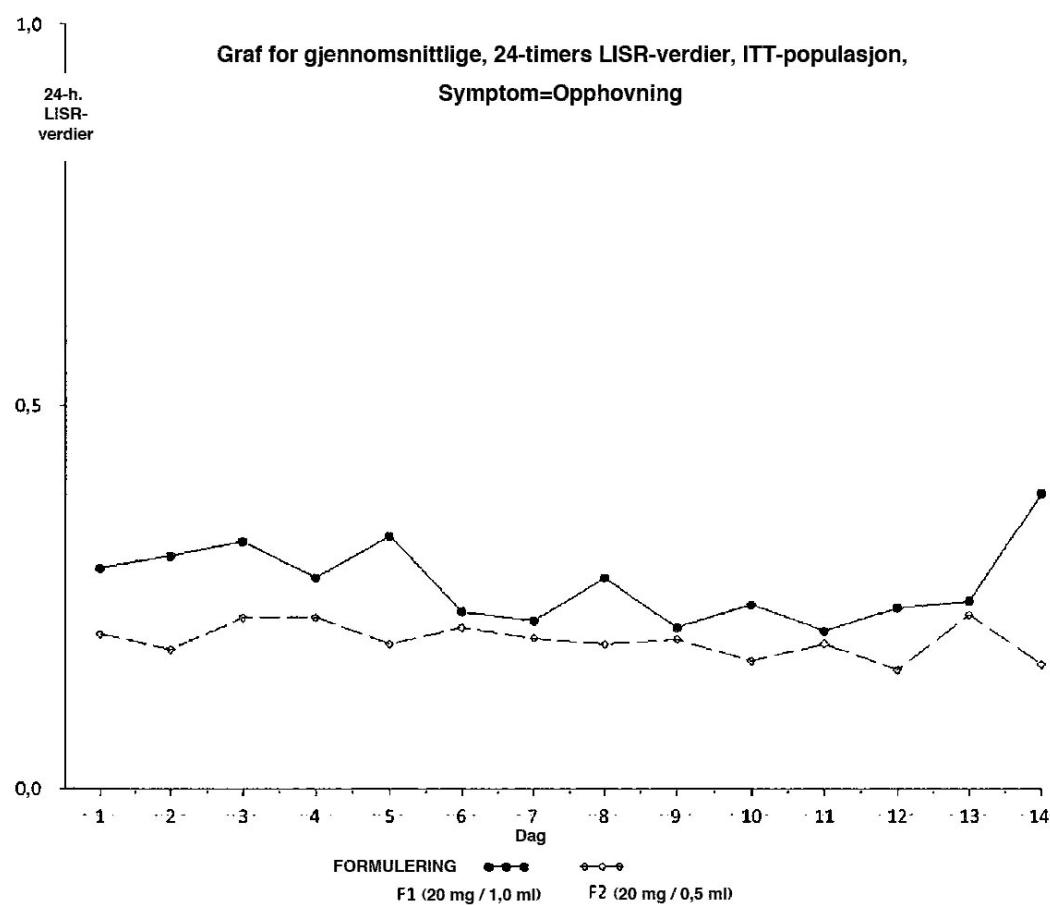
Figur 4B



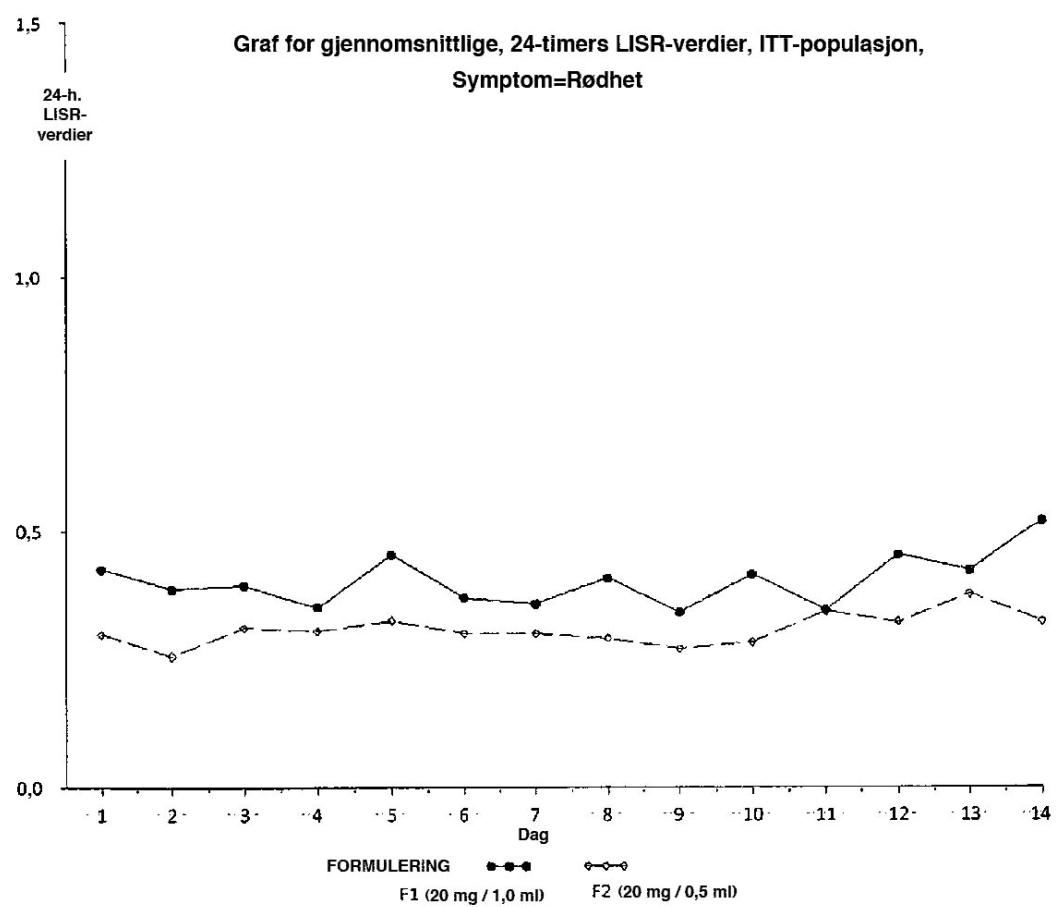
Figur 4C



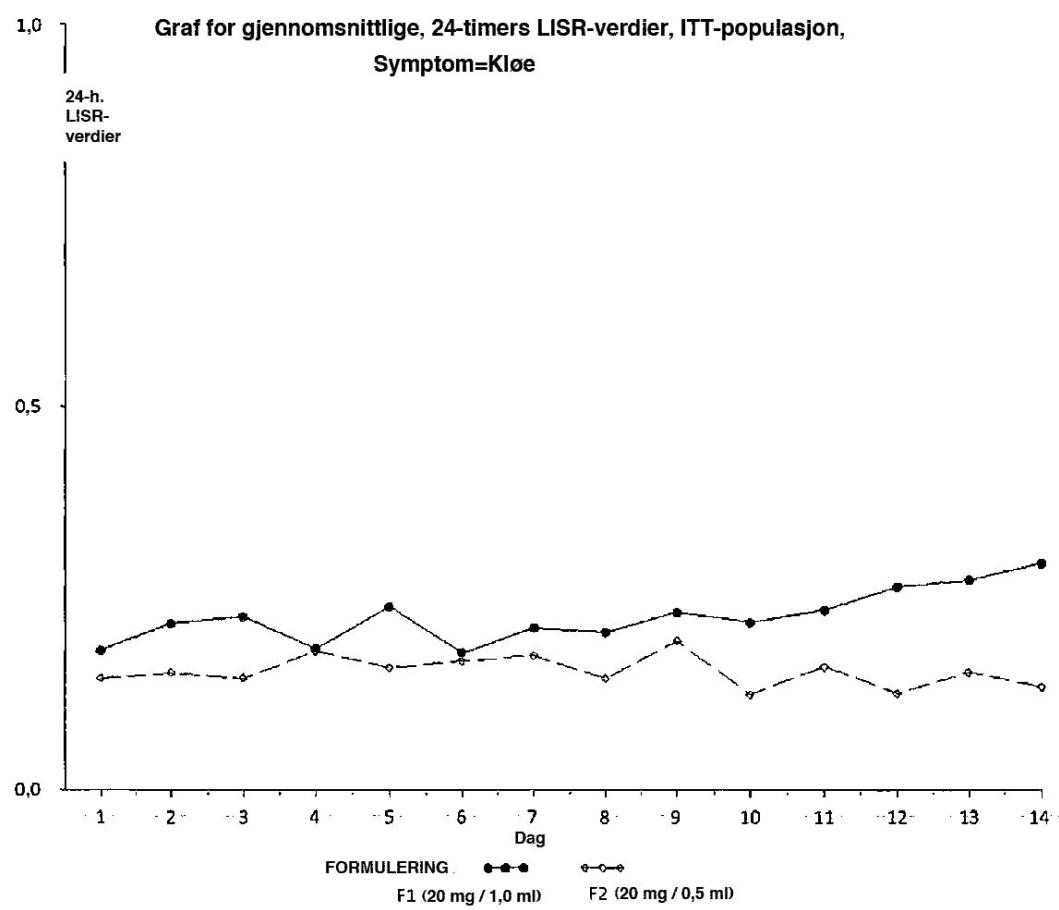
Figur 4D

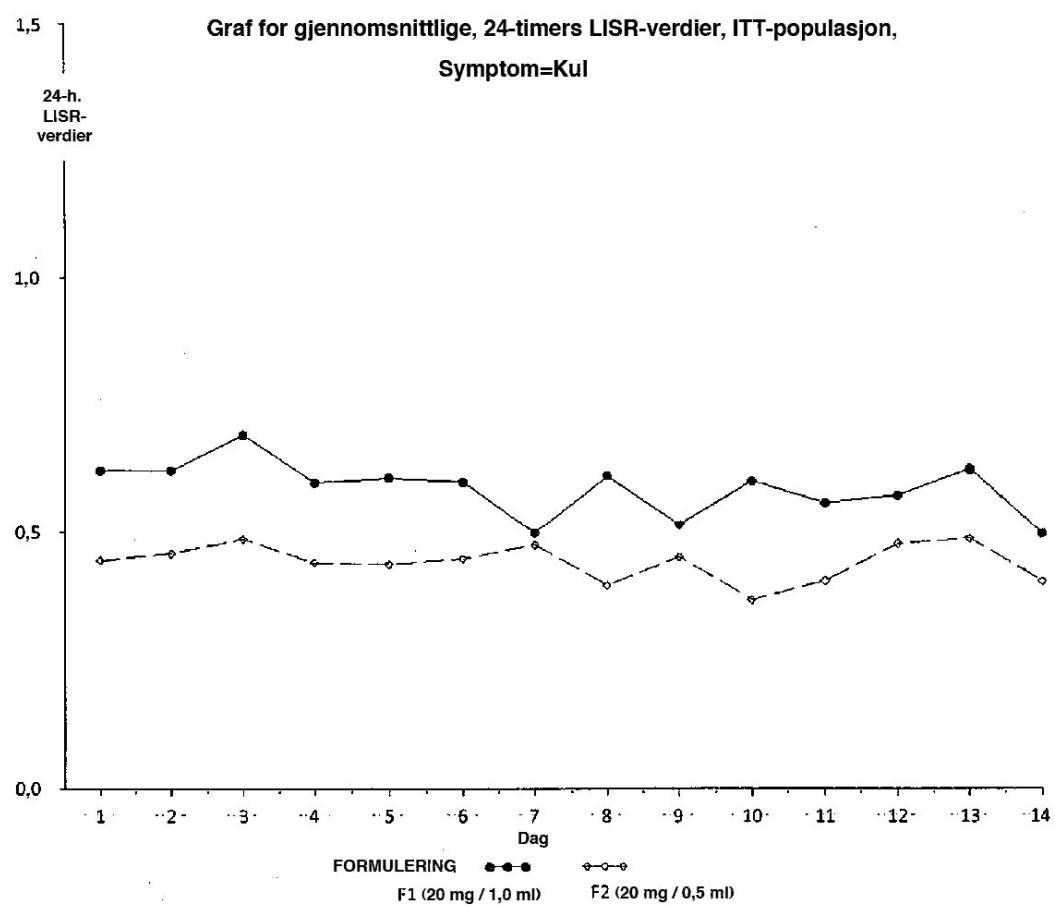


Figur 5A



Figur 5B

**Figur 5C**

**Figur 5D**

**Utførelsesformer: Tilføyelse av et rødt bånd (foretrukket)****Utførelsesform A - grunnleggende konstruksjon med rødt bånd, uten oversprøyting****Utførelsesform B - med oversprøyting og rødt bånd****Figur 6**

## Bruksanvisning for automatisk injeksjonsanordning til anvendelse med 0,5 ml sprøye

**SAFETY PRECAUTIONS**

**IMPORTANT:** Do not operate the "autoject2 for glass syringe" without a syringe or with an empty syringe, as it may damage the syringe or the device. Point the "autoject2 for glass syringe" away from yourself and others while loading the syringe.

# autoject

• • • • • 2 • •

**for glass syringe**  
**pour seringue en verre**

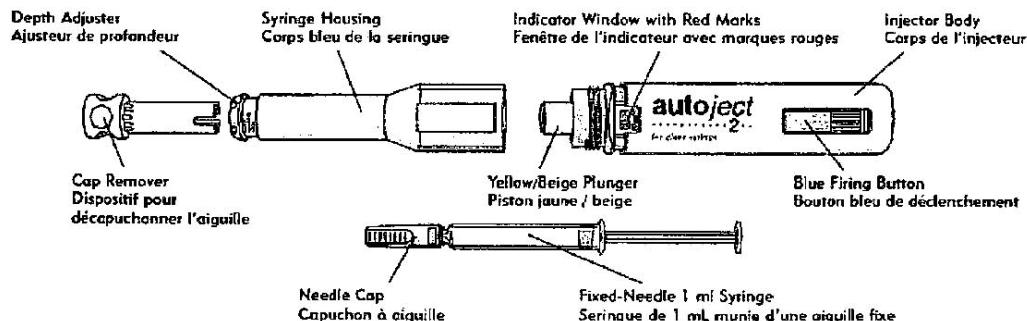
**INSTRUCTIONS FOR USE**

For single patient or individual use only.

For use with 1 ml long glass Syringe with a  $\frac{1}{2}^*$  fixed needle and Needle Cap.

The "autoject2 for glass syringe" is an automatic injection device for use with the 1 ml long glass syringe for the subcutaneous injection of approved drugs.

This insert contains the instructions for use of the "autoject2 for glass syringe". For instructions regarding the use of the drug, refer to the drug Patient Information Booklet provided with the drug product.

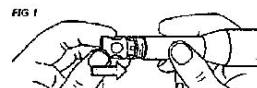
**Figur 7A**

## Bruksanvisning for automatisk injeksjonsanordning til anvendelse med 0,5 ml sprøyte (forts.)

### Step 1: Depth adjustment

Check with your physician to determine your correct needle depth adjustment, which must be made before the "autoject2 for glass syringe" is loaded or used.

1. For example, to set the depth of the needle penetration to 6mm, first verify that the Cap Remover is fully attached to the Depth Adjuster (Fig 1).

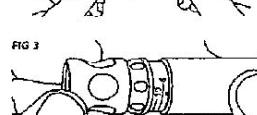


Screw the Depth Adjuster using the Cap Remover (Fig 2) until scale mark 6 is level with the end of the Syringe Housing (Fig 3).



The lower the number shown on the Depth Adjuster, the shallower your penetration depth will be.

2. If your physician recommends a different injection depth, screw the Depth Adjuster further in for increased penetration depth, unscrew the Depth Adjuster further out for decreased penetration depth.



### Step 2: Loading and using your "autoject2 for glass syringe"

1. Prepare one dose of the drug. Follow the instructions that come with the drug product.

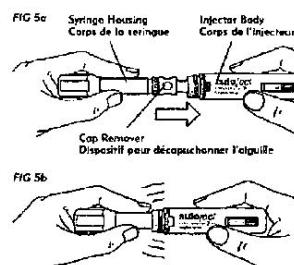


2. Unscrewing the Syringe Housing: Unscrew the Syringe Housing from the Injector Body (Fig 4).

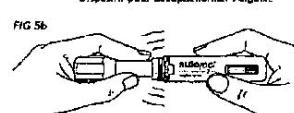
### 3. Setting the automatic injection

Hold the Injector Body with one hand, making sure you are **not** touching the blue Firing Button.

Hold the Syringe Housing with the Cap Remover attached with your other hand. Push the Syringe Housing squarely against the yellow/beige part on the Injector Body as shown in Fig 5a.

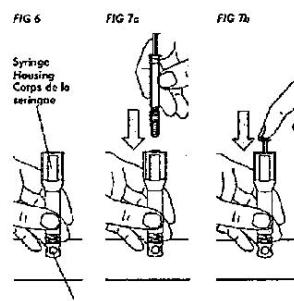


Push it in completely until it locks into place (Fig 5b).



### 4. Preparing the device for injection

Make sure that the Cap Remover is inserted all the way into the Depth Adjuster. Place the Syringe Housing and Cap Remover onto a flat surface as shown in Fig 6.



Insert the syringe, needle end first into the Syringe Housing (Fig 7a) and push the syringe down firmly into the Syringe Housing until you feel the syringe click into place. (Fig 7b).

**DO NOT USE IF SYRINGE IS CRACKED OR BROKEN.**

Figur 7B

### Bruksanvisning for automatisk injeksjonsanordning til anvendelse med 0,5 ml sprøyte (forts.)

Screw the Syringe Housing and the Injector Body together, taking care not to touch the blue Firing Button (Fig 8).

5. Selecting the injection site. Select the injection site following advice from your health care professional.

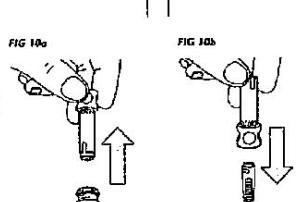
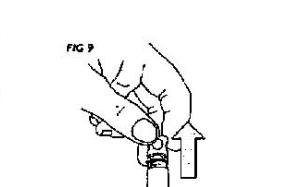
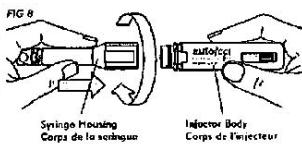
When you are ready to perform the injection, hold the Injector Body with one hand.

Remove the Needle Cap by firmly pulling the Cap Remover directly away (without twisting it) from the Injector Body with the other hand (Fig 9).

The Cap Remover will come out of the Syringe Housing with the Needle Cap inside (Fig 10c).

Turn the Cap Remover upside down to release the Needle Cap (Fig 10b). The Needle Cap has two parts: a grey/dark rubber inner part covered by a transparent plastic outer part. Make sure both parts of the Needle Cap are intact when the cap falls out of the Cap Remover. If both parts of the Needle Cap have not been removed, unscrew the Syringe Housing and Injector Body, remove the syringe and start over from instruction number 4 with a new syringe.

Dispose of the Needle Cap.



Save the Cap Remover for future use.  
Conservez le dispositif pour décapuchonner l'aiguille pour usage ultérieur.

Check again that the Depth Adjuster is in the correct position. Clean the injection site with a fresh alcohol prep and let it air dry for 60 seconds.

Making sure the Indicator Window is visible, place the "autoject2 for glass syringe" perpendicular to the skin and apply slight pressure, so the Injector Body moves toward the Syringe Housing.

This releases the safety interlock so the Injection Button can be pressed (Fig 11).

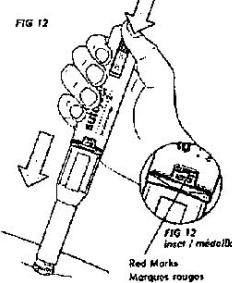
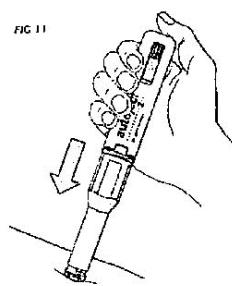
#### 6. Injecting the drug.

Press the blue Firing Button and watch the Indicator Window. Continue holding the device against the skin until the injection is complete (Fig 12).

The syringe contents are injected automatically. Injection is complete when the Red Marks appear in the window and are stationary (Fig 12 inset), this should take approximately 10 seconds.

When your injection is complete, you may remove the device from the injection site.

Always ensure that the full dose has been delivered from the syringe. Press a cotton ball on the injection site for a few seconds. Do not rub the injection site.



Figur 7C

**Bruksanvisning for automatisk injeksjonsanordning til anvendelse med 0,5 ml sprøyte (forts.)****7. Removing and disposing of the syringe.**

After use, unscrew the Syringe Housing from the Injector Body and separate the two, slowly.

Hold the Syringe Housing above the open top area of a hard-walled container and invert the Syringe Housing, allowing the Syringe to fall out into the hard-walled container.

**8. Cleaning your "autoject2 for glass syringe".**

After every use, the external components and the inside of the Syringe Housing of the "autoject2 for glass syringe" should be cleaned by wiping with a clean damp cloth or an alcohol wipe.

Do not immerse in water.

**9. Storing the "autoject2 for glass syringe" safely.**

Reconnect the Syringe Housing and Injector Body.

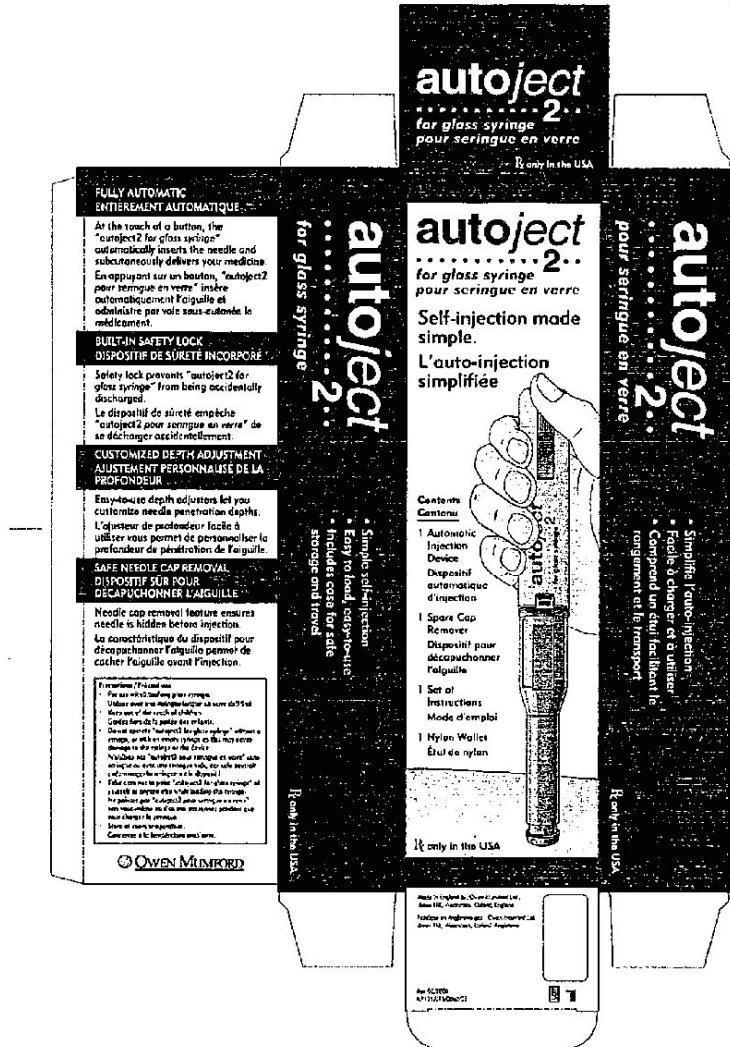
Re-insert the Cap Remover into the Depth Adjuster.

Store your "autoject2 for glass syringe" safely in the nylon wallet provided.

In the unlikely event of "autoject2 for glass syringe" failure, please return it to your supplier.

**Figur 7D**

Emballasje for automatisk injeksjonsanordning til anvendelse med 0,5 ml sprøyte



Figur 8