



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2405749 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/02 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.09.02
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.05.08
(86)	Europeisk søknadsnr	10810282.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.08.19
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.01.18
(30)	Prioritet	2009.08.20, US, 274687 P 2010.02.11, US, 337612 P
(84)	Utpekte stater	AL 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	BA ME RS
(73)	Innehaver	Yeda Research and Development Co., Ltd., P.O.Box 95,, 76100 Rehovot, Israel
(72)	Oppfinner	KLINGER, Ety, 16 Agadati Street, 39930 Tel Aviv, Israel
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Lavfrekvens glatiramatacetat-terapi
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2005 014 694, US-A1- 2007 037 740 , US-A1- 2007 161 566, US-A1- 2009 048 181 US-A1- 2009 149 541, CAON CHRISTINA ET AL: "Randomized, Prospective, Rater-Blinded, Four Year Pilot Study To Compare the Effect of Daily Versus Every Other Day Glatiramer Acetate 20 mg Subcutaneous Injections in RRMS", NEUROLOGY, vol. 72, no. 11, Suppl. 3, March 2009 (2009-03), page A317, XP9161100, & 61ST ANNUAL MEETING OF AMERICAN-ACADEMY-OF-NEUROLOGY; SEATTLE, WA, USA; APRIL 28 -29, 2009 ISSN: 0028-3878 COHEN J A ET AL: "Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS.", NEUROLOGY 20 MAR 2007 LNKD- PUBMED:17372130, vol. 68, no. 12, 20 March 2007 (2007-03-20), pages 939-944, XP002679784, ISSN: 1526-632X FLECHTER S ET AL: "Comparison of glatiramer acetate (Copaxone(R)) and interferon beta-1b (Betaferon(R)) in multiple sclerosis patients: An open-label 2-year follow-up", JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES, vol. 197, no. 1-2, 15 May 2002 (2002-05-15), pages 51-55, XP002679780, ISSN: 0022-510X FLECHTER SHLOMO ET AL: "Copolymer 1 (glatiramer acetate) in relapsing forms of multiple sclerosis: open multicenter study of alternate-day administration.", CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY 2002 JAN-FEB LNKD- PUBMED:11852290, vol. 25, no. 1, January 2002 (2002-01), pages 11-15, XP9161076, ISSN: 0362-5664 KHAN O ET AL: "Randomized, prospective, rater-blinded, four-year, pilot study to compare the effect of daily versus every - other - day injections in relapsing -remitting multiple", MULT.SCLER. (14, SUPPL. 1, S296, 2008) 0 REF. ISSN: 1352-4585 AV - WAYNE STATE UNIV, SCH MED, DETROIT, MI, USA., P902, 2008, XP9161078, SIMPSON DENE ET AL: "Glatiramer acetate: A review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis.", CNS DRUGS, vol. 16, no. 12, 2002, pages 825-850, XP9161077, ISSN: 1172-7047

Lavfrekvens glatiramatacetat-terapi

Oppfinnelsens bakgrunn

5 Multippel sklerose (MS) er en kronisk, svekkende sykdom av sentralnervesystemet (CNS). MS har også blitt klassifisert som en autoimmun sykdom. MS-sykdomsaktivitet kan observeres ved magnetisk resonans avbildning (MRI) av hjernen, akkumulering av funksjonshemming, så vel som hyppighet og intensitet av tilbakefall.

10

Det er fem hovedformer av multippel sklerose:

1) Benign Multippel sklerose:

15

Benign multippel sklerose er en retrospektiv diagnose som er kjennetegnet ved 1 – 2 eksaserbasjoner med fullstendig helbredelse, ingen vedvarende funksjonshemming og ingen sykdomsprogresjon i 10 – 15 år etter innledende inntreden. Benign multippel sklerose kan imidlertid utvikle seg til andre former for multippel sklerose.

20

2) Relapserende-Remitterende (Attakkvis) Multippel sklerose (RRMS):

Pasienter som lider av RRMS opplever sporadiske eksaserbasjoner eller tilbakefall, så vel som perioder med remisjon. Lesjoner og bevis på aksonaltap kan eller kan ikke være synlig på MRI for pasienter med RRMS.

25

3) Sekundær Progressiv Multippel sklerose (SPMS):

SPMS kan utvikle seg fra RRMS. Pasienter rammet av SPMS har tilbakefall, en sviktende grad av bedring under remisjoner, mindre frekvente remisjoner og mer tydelige nevrologiske defekter enn RRMS-pasienter. Forstørrede ventrikler, som er markører for atrofi av corpus callosum, midtlinjesenter og ryggmarg, er synlige på MRI av pasienter med SPMS.

30

4) Primær Progressiv Multippel sklerose (PPMS):

PPMS er kjennetegnet av en vedvarende progresjon av økende nevrologiske defekter uten distinkte angrep eller remisjoner. Cerebrale lesjoner, diffus ryggmargsskade og bevis på aksonaltap er tydelig på MRI av pasienter med PPMS.

35

5) *Progressiv-Relapserende Multippel sklerose (PRMS):*

PRMS har perioder med akutte eksaserbasjoner mens det fortsetter med økende nevrologiske defekter uten remisjoner. Lesjoner er tydelige på MRI av pasienter som lider av PRMS (Multiple sclerosis: its diagnosis, symptoms, types and stages, 2003, alban.net/.about .tjc/multiple-sclerosis.html; What are the Types of Multippel sklerose?, 2005, <imuginis.com/multiple-sclerosis/types-of-ms.asp?mode=1>).

Kronisk progressiv multippel sklerose er et uttrykk som anvendes for samlet å vise til SPMS, PPMS og PRMS (Types of Multippel sklerose (MS), 2005, <themcfox.com/multiple-sclerosis/types-of-ms/types-of-multi-ple-sclerosis.htm>). De relapserende former av multippel sklerose er SPMS med tilleggstilbakefall, RRMS og PRMS.

Glatirameracetat (GA), en blanding av polypeptider som ikke alle har den samme aminosyresekvens, markedsføres under varenavnet Copaxone®. GA omfatter acetatsalter av polypeptider som inneholder L-glutaminsyre, L-alanin, L-tyrosin og L-lysin ved gjennomsnittsmolarfraksjoner på henholdsvis 0,141, 0,427, 0,095 og 0,338. Gjennomsnittsmolekylvekten til Copaxone® er mellom 5.000 and 9.000 dalton. ("Copaxone", Physician's Desk Reference, (2005), Medical Economics Co., Inc., (Montvale, N.J.), 3115.) Kjemisk er glatirameracetat angitt som L-glutaminsyrepolymer med L-alanin, L-lysin, L-tyrosin, acetat(salt).

Dets strukturformel er:

(Glu,Ala,Lys,Tyr)_x.X CH₃COOH
(C₅H₉NO₄·C₃H₇NO₂·C₆H₁₄N₂O₂·C₉H₁₁NO₃) X⁺ X⁻ CHO
CAS-147245-92-9

Copaxone® ("Copaxone", Full Prescribing Information, (February, 2009), FDA Marketing Label) (20 mg glatirameracetat daglig injeksjon) er en godkjent behandling for pasienter med relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS), inkludert pasienter som har opplevd en første klinisk episode og har MRI-trekk som stemmer overens med multippel sklerose.

GA er også kjent for anvendelse i behandlingen av andre autoimmune sykdommer (U.S. patentpublikasjon nr. 2002/0055466 A1 (R. Aharoni et al.),

inflammatoriske ikke-autoimmune sykdommer (U.S. patentpublikasjon nr. 2005/0014694 A1 (V. Wee Yong et al.); og U.S. patentsøknad nr. 2002/0077278 A1, publisert 20. juni 2002 (Young et al.)) og andre sykdommer (U.S. patentpublikasjoner nr. 2003/0004099 A1 og 2002/0037848 A1 (Eisenbach-Schwartz, et al.); U.S. patent nr. 6,514,938 B1, utstedt 4. februar 2003 (Gad et al.); PCT internasjonal publikasjon nr. WO 01/60392, publisert 23. august 2001 (Gilbert et al.); PCT international publikasjon nr. WO 00/27417, publisert 19. mai 2000 (Aharoni et al.); og PCT international publikasjon nr. WO 01/97846, publisert 17. desember 2001 (Moses et al.) US2007/0161566 A1 beskriver behandlingen av en relapserende form av multippel sklerose ved subkutan administrering av glatirameracetat ved 40 mg dosenivå hver dag. Administrering annenhver dag er også kjent.

20 mg/dag subkutan (s.c.) - dosen har blitt vist å redusere det totale antallet av forsterkende lesjoner i MS-pasienter som målt ved MRI (G. Comi et al., European/Canadian Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Glatiramer Acetate on Magnetic Resonance Imaging-Measured Disease Activity and Burden in Patients with Relapsing Multippel sklerose, Ann. Neurol. 49:290-297 (2001)).

Sikkerhetsdata samlet for GA i kliniske forsøk viser at legemiddelproduktet er trygt og bra tolerert.

Det er oppdaget et effektivt lavfrekvens-doseregime av GA-administrering til pasienter som lider av en relapserende form av multippel sklerose, inkludert pasienter som har opplevd en første klinisk episode og har MRI-trekk i overensstemmelse med multippel sklerose.

Oppsummering av oppfinnelsen

Oppfinnelsen tilveiebringer et medikament omfattende glatirameracetat for anvendelse i behandling av en pasient som lider av relapserende-remitterende multippel sklerose eller som har opplevd en første klinisk episode og har høy risiko for å utvikle klinisk konstatert multippel sklerose, hvori medikamentet skal administreres i et regime av tre subkutane injiseringer av en 40 mg dose av

glatirameracetat hver syv dager med minst én dag mellom hver subkutane injisering.

5 Oppfinnelsen tilveiebringer også glatirameracetat for anvendelse i et regime av tre subkutane injiseringer av en 40 mg dose av glatirameracetat hver syv dager med minst én dag mellom hver subkutane injisering for anvendelse i behandling av en pasient som lider av relapserende-remitterende multippel sklerose eller som har opplevd en første klinisk episode og har høy risiko for å utvikle klinisk

10

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

15 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte for å lindre et symptom på relapserende-remitterende multippel sklerose hos en menneskepasient som lider av relapserende-remitterende multippel sklerose eller en pasient som har opplevd en første klinisk episode og er bestemt til å ha høy risiko for å utvikle klinisk konstatert multippel sklerose omfattende å administrere til pasienten tre subkutane injiseringer av en terapeutisk effektiv dose av glatirameracetat over en periode på syv dager med minst én dag

20 mellom hver subkutane injisering for derved å lindre pasientens symptom, slike symptomer er beskrevet nedenfor.

25 I henhold til oppfinnelsen er det tre injiseringer for hver syv dager og det må være minst én dag mellom hver injisering. I en ytterligere utførelse omfatter mulige injiseringsskjemaer: Dag 1, Dag 3, Dag 5; Dag 1, Dag 3, Dag 6; Dag 1, Dag 3, Dag 7; Dag 1, Dag 4, Dag 6; Dag 1, Dag 4, Dag 7; Dag 1, Dag 5, Dag 7; Dag 2, Dag 4, Dag 6; Dag 2, Dag 4, Dag 7; Dag 2, Dag 5, Dag 7; or Dag 3, Dag 5, Dag 7.

30 I en utførelse omfatter lindring av et symptom å redusere frekvensen av tilbakefall.

I enda en annen utførelse omfatter lindring av et symptom å redusere det gjennomsnittlige kumulative antallet av Gd-forsterkende lesjoner i pasientens

35 hjerne.

I en annen utførelse omfatter lindring av et symptom å redusere det gjennomsnittlige antallet av nye T₂-lesjoner i pasientens hjerne.

5 I en ytterligere utførelse omfatter lindring av et symptom å redusere det kumulative antallet av forsterkende lesjoner på T₁-vektede avbildninger hos pasienten.

10 I en annen utførelse omfatter lindring av et symptom å redusere hjerneatrofi hos pasienten.

I en annen utførelse omfatter lindring av et symptom å øke tiden til et bekreftet tilbakefall hos pasienten.

15 I en annen utførelse omfatter lindring av et symptom å redusere det totale antallet av bekreftede tilbakefall hos pasienten.

I en annen utførelse omfatter lindring av et symptom å redusere progresjon av MRI-observert sykdomsaktivitet hos pasienten.

20 I en annen utførelse omfatter lindring av et symptom å redusere det totale volumet av T₂-lesjoner hos pasienten.

25 I en annen utførelse omfatter lindring av et symptom å redusere antallet av nye hypointense lesjoner på forsterkede T₁-skanninger hos pasienten.

I en annen utførelse omfatter lindring av et symptom å redusere det totale volumet av hypointense lesjoner på forsterkede T₁-skanninger hos pasienten.

30 I en annen utførelse omfatter lindring av et symptom å redusere nivået av funksjonshemming som målt ved EDSS-skåre hos pasienten.

I en annen utførelse omfatter lindring av et symptom å redusere endringen i EDSS-skåre hos pasienten.

35 I en annen utførelse omfatter lindring av et symptom å redusere endringen i Ambulation Index (gangfunksjon) hos pasienten.

I en annen utførelse omfatter lindring av et symptom å redusere nivået av funksjonshemming som målt ved EuroQoL (EQ5D) spørreskjema hos pasienten.

5 I en annen utførelse omfatter lindring av et symptom å redusere nivået av funksjonshemming som målt ved svekket arbeidsproduktivitet og aktivitet – generell helse (work productivity and activities impairment - General Health)(WPAI-GH) spørreskjema hos pasienten.

10 I en ytterligere utførelse er den farmasøytiske sammensetningen i en prefylt sprøyte for selvadministrering av pasienten.

15 I enda en ytterligere utførelse er den terapeutisk effektive dosen av glatirameracetat 40 mg/ml. I en ytterligere utførelse er den terapeutisk effektive dosen av glatirameracetat 40 mg/0,75 ml.

I en ytterligere utførelse har ikke pasienten fått glatirameracetatterapi før initiering av de subkutane injiseringene.

20 I en utførelse er den farmasøytiske sammensetningen i form av en steril løsning.

I en annen utførelse omfatter den farmasøytiske sammensetningen ytterligere mannitol.

25 I enda en ytterligere utførelse har den farmasøytiske sammensetningen en pH i området fra 5,5 til 8,5.

I en utførelse har den farmasøytiske sammensetningen en pH i området fra 5,5 til 7,0.

30 I en utførelse er frekvensen av umiddelbar postinjiseringsreaksjon eller frekvensen av injiseringsstedsreaksjon redusert i forhold til daglig subkutan administrering av 20 mg glatirameracetat.

35 I en annen utførelse omfatter det å øke tolerabiliteten av GA-behandling hos menneskepasienten som lider av en relapserende form for multippel sklerose å

redusere frekvensen av en umiddelbar postinjiseringsreaksjon.

I enda en annen utførelse er den umiddelbare postinjiseringsreaksjonen palpatisjoner, føle seg varm, rødming, hetetokter, takykardi, dyspné, 5 brystubehag, brystmerter, ikke-kardiale brystmerter, asteni, ryggmerter, bakterielle infeksjoner, forkjølelser, cyste, ansiktsødem, feber, influensasyndrom, infeksjon, injiseringssted-erytem, injiseringssted-blødning, injiseringssted-indurasjon, injiseringssted-inflammasjon, injiseringssted-masse, injiseringssted-smerte, injiseringssted-pruritus, injiseringssted-urtikaria, 10 injiseringssted-hevelse, nakkesmerter, smerte, migrene, synkope, takykardi, vasodilatasjon, anorexi, diaré, gastroenteritt, mage- og tarmlidelse, kvalme, oppkast, ekkymose, perifert ødem, artralgi, agitasjon, angst, forvirring, fotdrop, hypertoni, nervøsitet, nystagmus, taleforstyrrelse, tremor, vertigo, bronkitt, dyspné, laryngismus, rhinitt, erytem, herpes simplex, pruritus, utslett, 15 hudknuter, svetting, urtikaria, øresmerter, øyeforstyrrelse, dysmenorré, urintrykk eller vaginal moniliasis.

I en ytterligere utførelse omfatter det å øke tolerabiliteten av GA-behandling hos menneskepasienten som lider av en relapserende form for multippel sklerose å 20 redusere frekvensen av en injiseringsstedsreaksjon.

I en ytterligere utførelse er injiseringsstedsreaksjonen erytem, blødning, indurasjon, inflammasjon, masse, smerte, pruritus, urtikaria eller hevelse som 25 inntreffer umiddelbart rundt injiseringsstedet.

I en utførelse omfatter et enkelt klinisk angrep en klinisk episode av optisk nevritt, sløret syn, diplopi, ufrivillig rask øybevegelse, blindhet, balansetap, tremor, ataksi, vertigo, klossethet i et lem, koordinasjonsmangel, svakhet i et eller flere ekstremiteter, forandret muskeltonus, muskelstivhet, spasmer, 30 kribling, parestesi, brennfølelser, muskelsmerter, ansiktssmerter, trigeminusnevralgi, stikkende skarpe smerter, brennende kriblende smerter, nedsatt talehastighet, slurvete ordlegging, endring i talerytme, dysfagi, tretthet, blæreproblemer (inkludert trykk, frekvens, ufullstendig tømning og inkontinens), tarmproblemer (inkludert forstoppelse og tap av tarmkontroll), 35 impotens, redusert seksuell opphisselse, følelsestop, varmefølsomhet, tap av korttidsminne, konsentrasjonssvikt eller bedømmelses- eller resonneringssvikt.

I en annen utførelse har pasienten før administrering minst 1 cerebral lesjon som er detekterbar med en MRI-skanning og som tyder på multippel sklerose.

5 I enda en annen utførelse er lesjonen forbundet med hjernevevsinflammasjon, myelinskjedeskade eller aksonal skade.

I en ytterligere utførelse er lesjonen en demyeliniseringsskade på hvit substans synlig på hjerne-MRI.

10

I en ytterligere utførelse er hvit substans-lesjonene minst 3 mm i diameter.

Definisjoner

15 Som anvendt heri viser umiddelbar postinjiseringsreaksjonen (IRPR) til en reaksjon slik som palpatisjoner, føle seg varm, rødming, hetetokter, takykardi, dyspné, brystubehag, brystmerter, ikke-kardiale brystmerter, asteni, ryggmerter, bakterielle infeksjoner, forkjølelser, cyste, ansiktsødem, feber, influensasyndrom, infeksjon, injiseringssted-erytem, injiseringssted-blødning, 20 injiseringssted-indurasjon, injiseringssted-inflammasjon, injiseringssted-masse, injiseringssted-smerte, injiseringssted-pruritus, injiseringssted-urtikaria, injiseringssted-hevelse, nakkesmerter, smerte, migrene, synkope, takykardi, vasodilatasjon, anorexi, diaré, gastroenteritt, mage- og tarmlidelse, kvalme, oppkast, ekkymose, perifert ødem, artralgi, agitasjon, angst, forvirring, fotdrop, 25 hypertoni, nervøsitet, nystagmus, taleforstyrrelse, skjelving, vertigo, bronkitt, dyspné, laryngismus, rhinitt, erytem, herpes simplex, pruritus, utslett, hudknuter, svetting, urtikaria, øresmerter, øyeforstyrrelse, dysmenorré, urintrykk og vaginal moniliasis.

30 Som anvendt heri viser injiseringsstedsreaksjon (ISR) til en reaksjon slik som erytem, blødning, indurasjon, inflammasjon, masse, smerte, pruritus, urtikaria og hevelse som inntreffer umiddelbart rundt injiseringsstedet.

Som anvendt heri viser "tolerabilitet" til nivået av ubehag som er forbundet med 35 GA-behandling. Tolerabilitet er forbundet med frekvensen og graden av postinjiseringsreaksjoner og injeksjonsstedsreaksjoner. Tolerabiliteten påvirker

perioden som en pasient kan følge GA-behandling.

5 Som anvendt heri viser uttrykket Gd-forsterkende lesjoner til lesjoner som resulterer fra en nedbrytning av blod-hjerne-barrieren, som fremkommer i kontraststudier ved anvendelse av gadoliniumkontrastmidler. Gadoliniumforsterkning tilveiebringer informasjon vedrørende alderen til en lesjon, idet Gd-forsterkende lesjoner typisk inntreffer innen en seks ukers periode av lesjonsdannelse.

10 Som anvendt heri viser uttrykket T_1 -vektede MRI-avbildninger til en MR-avbildning som fremhever T_1 -kontrast ved hvilken lesjoner kan visualiseres. Abnormale områder i en T_1 -vektet MRI-avbildning er "hypointense" og fremkommer som mørke flekker. Disse flekkene er generelt eldre lesjoner.

15 Som anvendt heri viser uttrykket T_2 -vektet MRI-avbildning til en MR-avbildning som fremhever T_2 -kontrast ved hvilken lesjoner kan visualiseres. T_2 -lesjoner representerer ny inflammatorisk aktivitet.

20 Som anvendt heri viser uttrykket "enhetsdose" til de fysisk diskrete enheter egnet som enkelt administreringsdose til et subjekt som skal behandles, inneholdende en terapeutisk effektiv mengde av en aktiv forbindelse i assosiasjon med den påkrevde farmasøytiske bæreren, for eksempel en sprøyte.

25 Som anvendt heri viser klinisk isolert syndrome (CIS) til 1) et enkelt klinisk angrep som tyder på MS og 2) minst én lesjon som tyder på MS. Som et eksempel har pasienten minst 1 cerebral lesjon som er detekterbar med en MRI-skanning og som tyder på multippel sklerose. Som et ytterligere eksempel er lesjonen forbundet med hjernevevsinflammasjon, myelinskjedeskade eller aksonal skade. Som et annet eksempel er lesjonen en demyelineringsskade på
30 hvit substans som er synlig på hjerne-MRI. I et ytterligere eksempel er hvit substans-lesjoner minst 3 mm i diameter.

Uttrykket "enkelt klinisk angrep" anvendes synonymt med "første kliniske episode", "første klinisk angrep" og "første kliniske hendelse", som for eksempel
35 vises som en klinisk episode av optisk nevritt, sløret syn, diplopi, ufrivillig rask øyebevegelse, blindhet, balansetap, tremor, ataksi, vertigo, klossethet i et lem,

koordinasjonsmangel, svakhet i et eller flere ekstremiteter, forandret muskeltonus, muskelstivhet, spasmer, kribling, parestesi, brennfølelser, muskelsmerte, ansiktssmerte, trigeminusnevralgi, stikkende skarpe smerter, brennende kriblende smerter, nedsatt talehastighet, slurvete ordlegging, endring i talerytme, dysfagi, tretthet, blæreproblemer (inkludert trykk, frekvens, ufullstendig tømning og inkontinens), tarmproblemer (inkludert forstoppelse og tap av tarmkontroll), impotens, redusert seksuell opphisselse, følelsestop, varmfølsomhet, tap av korttidsminne, konsentrasjonssvikt eller bedømmelses- eller resonneringssvikt.

Som anvendt heri er kriteriene, som definert av Poser et al. Neurology, mars 1983, 13 (3): 227-230, anvendt for å bestemme om et subjekt tilfredsstiller betingelsen som er i samsvar med klinisk bestemt multippel sklerose (CDMS):

- To angrep og klinisk evidens på to separate lesjoner eller
- To angrep; klinisk evidens på én lesjon og paraklinisk evidens på en annen separat lesjon.

Et angrep (også referert til som en eksaserbasjon, oppblussing eller tilbakefall) er definert klinisk som den plutselige opptreden eller forverring av et symptom eller symptomer på nevrologisk dysfunksjon, med eller uten objektiv bekreftelse.

Klinisk evidens på en lesjon er definert som tegn på nevrologisk dysfunksjon vist ved nevrologisk undersøkelse. Et abnormt tegn utgjør klinisk evidens selv om det ikke lenger er til stede, men var registrert i fortiden av en kompetent undersøker.

Paraklinisk evidens på en lesjon er definert som demonstrasjonen ved hjelp av forskjellige tester og prosedyrer på eksistensen av en lesjon i CNS som ikke har gitt kliniske tegn, men som eventuelt kan ha forårsaket symptomer i fortiden. Slik evidens kan avledes fra varmt bad-testen, fremkalte respons-studier, nevroavbildning og nevrologiske vurderinger av eksperter. Disse testene ansees for å være forlengelser av den nevrologiske undersøkelsen og ikke laboratorieprosedyrer.

Som anvendt heri viser uttrykket "glatiramoid" til en kompleks blanding av acetatsaltene av syntetiske polypeptider, ikke-uniforme med hensyn til molekylvekt og sekvens.

- 5 Foreliggende oppfinnelse illustreres i eksempelseksjonen som følger. Denne seksjonen skal hjelpe til en forståelse av oppfinnelsen, men er ikke ment å, og skal ikke oppfattes som å, på noen som helst måte begrense oppfinnelsen som fremsatt i de etterfølgende kravene.

10 **Eksperimentelle detaljer**

Eksempel 1:

- 15 En multinasjonal, multisenter, randomisert, fase III parallellgruppe-studie utført i subjekter med Relapserende-Remitterende Multippel Sklerose (RRMS) for å vurdere effektiviteten, sikkerheten og tolerabiliteten av Glatirameracetat (GA) - injisering 40 mg/ml administrert tre ganger ukentlig ved subkutan injisering over placebo i en dobbeltblind design.

Fremgangsmåter:

- 20 Studien er utformet til å velge tre dager i uken for injisering. Tre injiseringer administreres hver syv dager og det må være minst én dag mellom hver injisering.

Studievarighet:

- 25
- Utvelgingsfase: 1 måned
 - Placebokontrollert (PC) fase: 12 måneder med 40 mg/ml eller matchende placebo administrert tre ganger ukentlig ved subkutan injisering.
 - Åpen studie (Open Label) (OL) utstrekning: Alle subjekter vil fortsette behandling med GA 40 mg/ml administrert tre ganger i uken, inntil denne
- 30 dosen er kommersielt tilgjengelig for behandlingen av relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS) – pasienter eller inntil utviklingen av denne dosen for MS stoppes av sponsoren.

Studiepopulasjon:

- 35 Subjekter med RRMS

Antall subjekter:

1350 subjekter

Formål med studie:

- 5 Å vurdere effektiviteten, sikkerheten og tolerabiliteten til Glatirameracetat (GA) - injisering 40 mg/ml administrert tre ganger ukentlig sammenlignet med placebo i en dobbelblind studiedesign.

Studiedesign:

- 10 Kvalifiserte subjekter randomiseres i et 2:1 forhold (40mg:placebo) og anvises til én av følgende tre behandlingsarmer:

1. 40mg s.c. GA tre ganger ukentlig (900 subjekter)
2. Matchende placebo tre ganger ukentlig (450 subjekter)

- 15 Under PC-fasen blir subjekter evaluert ved studiesteder ved totalt 7 fastsatte besøk ved måneder: -1 (utvelging), 0 (baseline), 1, 3, 6, 9 og 12 (Slutt PC-fase).

- 20 Subjekter som med suksess fullfører studien tilbys muligheten å bli med i en åpen studie (OL) – forlengelse hvori alle subjektene vil fortsette behandling med 40 mg/ml GA-dose. Dette gjøres inntil 40 mg/ml GA-dosen er kommersielt tilgjengelig for behandling av relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS) pasienter eller inntil utviklingen av dette doseregimet stoppes av sponsoren.

- 25 Avslutningsbesøket i PC-fasen vil tjene som baseline-besøk i OL-fasen. Denne fasen vil omfatte fastsatte besøk hver 3. måned i de første 12 månedene, og deretter fastsatt besøk hver 6. måned og vil fullføres med et avslutningsbesøk.

- 30 Under studien utføres de følgende vurderinger (uavhengig av behandlingstildeling) ved de spesifiserte tidspunkter:

- Vitale tegn måles ved hvert studiebesøk.
 - En fysisk undersøkelse utføres ved måneder -1 (utvelging), 0 (baseline) 6, 12 (slutten av PC-fase) og deretter hver 6 måned. I tillegg vil en fysisk undersøkelse bli utført ved avslutningsbesøket i OL-fasen.
 - De følgende sikkerhets-kliniske laboratorietester utføres:
- 35

- o Fullstendig blodtelling (CBC) med forskjell - ved alle fastsatte besøk i PC-fasen, og deretter hver 12. måned. I tillegg vil denne testen utføres ved sluttbesøket i OL-fasen.
- o Serumkjemi (inkludert kreatinin, urea og leverenzymmer) og urinanalyse – ved alle fastsatte besøk i PC-fasen, og deretter hver 12. måned. I tillegg vil denne testen utføres ved sluttbesøket i OL-fasen.
- o Serum β -hCG hos kvinner i fruktbar alder utføres ved måneder -1 (utvelging), 0 (baseline), 12 (slutten av PC-fase), og deretter hver 12. måned. I tillegg vil denne testen utføres ved sluttbesøket i OL-fasen.
- EKG utføres ved måneder -1 (utvelging), 0 (baseline), 12 (slutten av PC-fasen), og hver 12. måned deretter. I tillegg vil EKG bli utført ved sluttbesøket i OL-fasen.
 - Brystrøntgen utføres ved måned -1 (utvelging) hvis ikke utført innenfor 6 måneder før utvelgingsbesøket.
 - Bivirkninger (AEs) overvåkes gjennom hele studien.
 - Andre medikamenter kontrolleres gjennom hele studien.
 - Nevrologiske vurderinger, inkludert Nevrostatus [Funksjonelle systemer (Functional Systems (FS)), Utvidet funksjonshemmings-statusskala (Expanded Disability Status Scale (EDSS)), Ambulation Index (gangfunksjon) (AI)] utføres ved måneder -1 (utvelging), 0 (baseline), 3, 6, 9, 12 (slutten av PC-fase) og deretter hver 6. måned. I tillegg utføres en nevrologisk undersøkelse ved sluttbesøket i OL-fasen.
 - Den generelle helsestatusen vurderes ved EuroQoL (EQ5D) spørreskjema ved måneder 0 (baseline) og 12 (slutten av PC-fase).
 - Ytterligere livskvalitetsparametre vurderes ved WPAI (svekket arbeidsproduktivitet og aktivitet - Work Productivity and Activities Impairment) spørreskjema ved måned 0 (baseline), 3, 6, 9 og 12 (slutten av PC-fase).
 - Alle subjekter gjennomgår MRI-skanninger ved måneder 0 (13-7 dager før baselinebesøk), 6 og 12 (slutten av PC-fase). Som følge av resultatene i PC-fasen kan sponsoren beslutte å utføre en MRI-skanning ved sluttbesøket i OL-fasen.
 - Tilbakefall bekreftes/kontrolleres gjennom hele studien.

Tilleggsstudier:

- 5 • Blodprøver for bestemmelse av anti-GA antistoffer samles inn for alle subjektene ved måneder 0 (baseline), 1, 3, 6, 9, 12 (slutten av PC- fase), 18 og 24.
- Blodprøver for evaluering av PBL-proliferasjon som svar på GA, så vel som andre immunologiske parametre, samles inn for et undersett av subjekter ved måneder 0 (baseline), 1, 3, 6 og 12 (slutten av PC-fase).
- 10 • Blodprøver for farmakogenetisk (PGx) analyse samles inn for alle subjekter to ganger i løpet av studien, foretrukket ved måned 0 (baseline) og måned 1.

Den tillatte behandlingen for et multippel sklerose-tilbakefall vil være intravenøs metylprednisolon 1 gr/dag i opp til 5 etterfølgende dager.

15

Kriterier for gjentatt samtykke

I tilfelle av en bekreftet diagnose av MS-tilbakefall (som definert i protokollen), eller i tilfelle av en økning i EDSS på 1,5 punkter eller mer, vedvarende i minst 3 måneder, under den placebokontrollerte fasen, gjøres følgende:

- 20 • Subjektet blir minnet om de nåværende tilgjengelige MS medikamenter/behandlinger og muligheten til å avslutte studien.
- Subjektet pålegges på nytt å signere et informert samtykke-formular hvis han/hun velger å fortsette med deltagelse i studien, i den samme behandlingstildelingen.

25

Studien kontrolleres nøye gjennom hele studieforløpet ved sponsorens personell så vel som av en ekstern uavhengig datakontrollkomité (DMC) for å sikre subjektenes velferd.

30

Inkludering/Ekskludering:**Inkluderingskriterier**

- 35 • Subjekter må ha en bekreftet og dokumentert MS-diagnose som definert ved de reviderte McDonald-kriterier (Revised McDonald criteria) (Ann

Neurol 2005: 58:840-846), med et relapserende-remitterende sykdomsforløp.

- Subjekter må være oppegående med en EDSS-skåre på 0 - 5,5 ved både utvelgelses- og baselinebesøk.
- 5 • Subjekter må være i en tilbakefallsfri, stabil nevrologisk tilstand og ikke under kortikosteroidbehandling [intravenøs (IV), intramuskulær (IM) og/eller peroral (PO)] eller ACTH 30 dager før utvelgelse (måned -1) og mellom utvelgelses- (måned -1) og baseline- (måned 0) besøk.
- Subjekter må ha opplevd én av følgende:
 - 10 o Minst ett dokumentert tilbakefall i løpet av de 12 månedene før utvelgelse, eller
 - o Minst to dokumenterte tilbakefall i løpet av de 24 månedene før utvelgelse, eller,
 - o Ett dokumentert tilbakefall mellom 12 og 24 måneder før utvelgelse med minst én dokumentert T₁-Gd forsterkende lesjon i
 - 15 en MRI utført innenfor 12 måneder før utvelgelse.
- Subjekter må være mellom fra og med 18 til og med 55 år.
- Kvinner i fruktbar alder må anvende en akseptabel prevensjonsmåte [akseptable prevensjonsmåter i denne studien inkluderer: kirurgisk sterilisering, spiraler, orale prevensjonsmidler, prevensjonsplaster, langtidsvirkende injiserbare prevensjonsmidler, partners vasektomi eller en dobbeltbarrieremåte (kondom eller pessar med sæddrepende middel)].
- 20 • Subjekter må være i stand til å signere og datere et skriftlig informert samtykke før de blir med i studien.
- 25 • Subjekter må være villige til og i stand til å etterkomme protokollkravene i studiens varighet.

Ekskluderingskriterier:

- 30 • Subjekter med progressive former for MS.
- Anvendelse av eksperimentelle eller utredelses-legemidler og/eller deltagelse i kliniske legemiddelstudier innenfor 6 måneder før utvelgelse.
- Anvendelse av immunosuppressive midler (inkludert Mitoxantron (Novantrone®) eller cytotoksiske midler innenfor 6 måneder før utvelgelsesbesøket.
- 35

- Tidligere anvendelse av enten natalizumab (Tysabri®) eller hvilke som helst andre monoklonale antistoffer innenfor 2 år før utvelgelse.
- Anvendelse av cladribin innenfor 2 år før utvelgelse.
- Tidligere behandling med immunomodulatorer (inkludert IFN β laog 1b, og IV Immunoglobulin (IVIg) innenfor 2 måneder før utvelgelse.
- Tidligere anvendelse av GA eller et hvert annet glatiramoid.
- Kronisk (mer enn 30 påfølgende dager) systemisk (IV, PO eller IM) kortikosteroidbehandling innenfor 6 måneder før utvelgingsbesøket.
- Tidligere total kroppsirradasjon eller total lymfoidirradasjon.
- Tidligere stamcellebehandling, autolog benmargstransplantasjon eller allogen benmargstransplantasjon.
- Kjent positiv status av humant immunsvikt virus (HIV).
- Graviditet eller amming.
- Subjekter med en klinisk signifikant eller ustabil medisinsk eller kirurgisk tilstand som ville forhindre sikker eller fullstendig studiedeltagelse, som bestemt av medisinsk historie, fysiske undersøkelser, EKG, abnormale laborietester og brystrøntgen. Slike tilstander kan omfatte lever-, nyre- eller stoffskiftesykdommer, systemisk sykdom, akutt infeksjon, nåværende malignitet eller nylig historie (5 år) med malignitet, stor psykiatrisk lidelse, historie med narkotika/legemiddel- og/eller alkoholmisbruk og allergier som kan være skadelige i henhold til undersøkerens vurdering.
- En kjent historie med sensitivitet for Gadolinium.
- Ikke i stand til med godt resultat å gjennomgå en MRI-skanning.
- En kjent legemiddel-overfølsomhet for mannitol.

Rute og Doseringsform:

- Glatirameracetat 40 mg i 1 ml for subkutan injisering i en prefylt sprøyte (PFS), administrert tre ganger i uken.
- Matchende placeboinjisering (mannitol i 1 ml WFI) for subkutan injisering i en prefylt sprøyte (PFS).

Resultatmålinger:**Primær resultatmåling:**

- 5 • Det totale antall av bekreftede tilbakefall under den 12 måneder lange PC-fasen.
-

Sekundær resultatmåling:

- 10 • Antallet nye T₂-lesjoner ved måned 12 (slutten av PC-fase) sammenlignet med baselineskanning.
- Det kumulative antall av forsterkende lesjoner på T₁-vektede avbildninger tatt ved måned 6 og 12 (slutten av PC-fase).
- Hjerneatrofi som definert ved prosent hjernevolumendring fra baseline til måned 12 (slutten av PC-fase).

15 **Forsøkssluttpunkter:** De følgende vurderinger presenteres på en forsøksmåte.

- Tiden til det første bekreftede tilbakefall under den placebokontrollerte fasen.
- Andelen av tilbakefallsfrie subjekter under den placebokontrollerte fasen.
- 20 • Det totale antallet av bekreftede tilbakefall under den placebokontrollerte fasen som krever sykehusinnleggelse og/eller IV-steroider.
- Andelen (%) av subjekter med bekreftet EDSS-progresjon under den placebokontrollerte fasen (progresjon av minst 1 EDSS-punkt opprettholdt i minst 3 måneder).
- 25 • Endring fra baseline til måned 12 (slutten av placebokontrollert fase) i EDSS-skåre.
- Endring fra baseline til måned 12 (slutten av placebokontrollert fase) i Ambulation Index (gangfunksjon).
- Det totale volum av T₂-lesjoner ved måned 12 (slutten av placebokontrollert fase).
- 30 • Antallet av nye hypointense lesjoner på forsterkede T₁-skanninger ved måned 12 (slutten av placebokontrollert fase) sammenlignet med baselineskanningen.
- Det totale volum av hypointense lesjoner på forsterkede T₁-skanninger måned 12 (slutten av placebokontrollert fase).

- Hjerneatrofi som definert ved prosentvis endring fra baseline til måned 12 (slutten av placebokontrollert fase) i normalisert gråsubstansvolum og i normalisert hvitsubstansvolum.
- Den generelle helsestatusen, som vurdert ved EuroQoL (EQ5D) spørreskjema.
- Vurdering av effekten av den generelle helsen og symptomgrad på arbeid, ved anvendelse av svekket arbeidsproduktivitet og aktivitet - Generell Helse (WPAI-GH) spørreskjema.

10 **Sikkerhets- og tolerabilitets-resultatmålinger:**

Sikkerhet:

- Bivirkninger
- Vitale tegn
- EKG-funn
- Kliniske laboratorieparametre

Tolerabilitet:

- Andelen subjekter (%) som avsluttet studien for tidlig, grunn til avslutning og tiden til tilbaketrekking.
- Andelen subjekter (%) som avsluttet studien for tidlig på grunn av bivirkninger og tiden til tilbaketrekking.

Statistiske hensyn:

25 Prøvestørrelshensyn for studien er basert på følgende antagelser:

- Et individuelt subjekts antall av bekreftede tilbakefall under en ettårsperiode gjenspeiler en Poissonprosess med en individuell rate på λ_i , og denne individuelle subjektraten λ_i er eksponensielt fordelt med gjennomsnitt $1/\theta$, hvor θ er populasjonens tilbakefallsrate beregnet på årsbasis. Denne tilnærmingen gir et bilde på det totale antall bekreftede tilbakefall som en "Over Dispersed Poisson"-distribusjon.
- Den forventede tilbakefallsraten beregnet på årsbasis i en ubehandlet subjektpopulasjon er $\theta = 0,35$ tilbakefall pr. år.
- Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken reduserer subjektpopulasjonens tilbakefallsrate beregnet på årsbasis med 30 % eller mer sammenlignet med placebogruppen. Det vil si at den forventede

tilbakefallsraten beregnet på årsbasis i de GA-behandlede populasjonene er $\theta = 0,245$ tilbakefall pr. år eller mindre.

I tillegg innlemmes også følgende i prøvestørrelsesberegningen:

- 5 ■ 15 % av subjektene faller fra under behandlingsvarigheten. Denne frafallsraten tas hensyn til i beregningene, idet et subjekt som faller fra i studien i gjennomsnitt bidrar med 6 måneders eksponering til behandlingen.
- 10 Hochbergs forøkelses (step-up) - modifisering til Bonferronis metode anvendes for å opprettholde den eksperimentvise type-I feil når multiple behandlingsarmer sammenlignes med placebo, og p-verdiene for IAene beregnes ved å anvende O'Brien-Fleming "alpha spending" funksjoner.
- 15 En simuleringsstudie som gjør rede for de ovenfor underliggende antagelser anvendte kvasi-sannsynlighet (over-spredd) Poisson-regresjon (Quasi-Likelihood (over-dispersed) Poisson Regression) (SAS[®] PROC GENMOD), viste at totalt 1350 subjekter (900 subjekter i 40 mg GA-armen, og 450 subjekter i placeboarmen) tilveiebringer omrent 90 % evne til å oppdage en signifikant forskjell i det totale antall av bekreftede tilbakefall som beskrevet over.
- 20
- Analysen av det totale antallet av bekreftede tilbakefall under studieperioden er basert på en baseline-justert kvasi-sannsynlighet (over-spredd) Poisson-regresjon.
- 25
- Analysen av antall nye T₂-lesjoner ved måned 12 og av det kumulative antallet av forsterkende lesjoner på T₁-vektede avbildninger tatt ved måned 6 og 12 er basert på en baseline-justert negativ binominal regresjon.
- 30
- Analysen av hjerneatrofi vil baseres på kovariansanalyse (ANCOVA).

Resultater

Primær resultatmåling:

- 35 Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken reduserer subjektpopulasjonens tilbakefallsrate beregnet på årsbasis med 30 % eller mer

sammenlignet med placebogruppen. Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt som 20 mg s.c. GA administrert daglig for å redusere subjektpopulasjonens tilbakefallsrate beregnet på årsbasis.

5 **Sekundære resultatmålinger:**

- Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken reduserer signifikant antallet nye T₂-lesjoner ved måned 12. Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt som 20 mg s.c. GA administrert daglig for å redusere antallet av nye T₂-lesjoner ved måned 12.
- 10 • Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken reduserer signifikant det kumulative antallet av forsterkende lesjoner på T₁-vektede avbildninger tatt ved måned 6 og 12. Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt som 20 mg s.c. GA administrert daglig for å redusere det kumulative antallet av forsterkende lesjoner på T₁-vektede
- 15 avbildninger tatt ved måned 6 og 12.
- Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken reduserer signifikant hjerneatrofi som definert ved prosent endring i hjernevolum fra baseline til måned 12. Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt som 20 mg s.c. GA administrert daglig for å redusere
- 20 hjerneatrofi som definert ved prosent endring i hjernevolum fra baseline til måned 12.

Forsøks-sluttpunkter:

- Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken øker signifikant tiden til det første bekreftede tilbakefallet under den placebokontrollerte fasen. Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt som 20 mg s.c. GA administrert daglig for å øke tiden til det første bekreftede tilbakefallet under den placebokontrollerte fasen.
- 25 • Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken øker signifikant andelen av tilbakefallsfrie subjekter under den placebokontrollerte fasen. Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt som 20 mg s.c. GA administrert daglig for å øke andelen av tilbakefallsfrie subjekter under den placebokontrollerte fasen.
- 30 • Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken øker signifikant andelen av tilbakefallsfrie subjekter under den placebokontrollerte fasen. Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt
- 35 • Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken øker signifikant andelen av tilbakefallsfrie subjekter under den placebokontrollerte fasen. Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt

som 20 mg s.c. GA administrert daglig for å øke andelen av tilbakefallsfrie subjekter under den placebokontrollerte fasen.

- 5
 - Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken reduserer signifikant det totale antallet bekreftede tilbakefall under den placebokontrollerte fasen som krever sykehusinnleggelse og/eller IV-steroider. Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt som 20 mg s.c. GA administrert daglig for å redusere det totale antallet bekreftede tilbakefall under den placebokontrollerte fasen som krever sykehusinnleggelse og/eller IV-steroider.
- 10
 - Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken reduserer signifikant progresjonen av MRI-observert sykdomsaktivitet hos pasienten. Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt som 20 mg s.c. GA administrert daglig for å redusere progresjonen av MRI-observert sykdomsaktivitet hos pasienten.
- 15
 - Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken reduserer signifikant det totale volumet T₂-lesjoner ved måned 12. Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt som 20 mg s.c. GA administrert daglig for å redusere det totale volumet av T₂-lesjoner ved måned 12.
- 20
 - Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken reduserer signifikant antallet av nye hypointense lesjoner på forsterkede T₁-skanninger ved måned 12 sammenlignet med baselineskanningen. Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt som 20 mg s.c. GA administrert daglig for å redusere antallet av nye hypointense lesjoner på forsterkede T₁-skanninger ved måned 12 sammenlignet med baselineskanningen.
- 25
 - Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken reduserer signifikant det totale volumet av hypointense lesjoner på forsterkede T₁-skanninger ved måned 12 sammenlignet med baselineskanningen. Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt som 20 mg s.c. GA administrert daglig for å redusere volumet av hypointense lesjoner på forsterkede T₁-skanninger ved måned 12.
- 30
 - Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken reduserer signifikant hjerneatrofi som definert ved prosentvis endring fra baseline til måned 12 i normalisert gråsubstansvolum og i normalisert hvitsubstansvolum. Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt som 20 mg s.c. GA administrert daglig for å redusere hjerneatrofi som
- 35

definert ved prosentvis endring fra baseline til måned 12 i normalisert gråsubstansvolum og i normalisert hvitsubstansvolum.

- 5
 - Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken reduserer signifikant graden av funksjonshemming som definert ved EDSS-skåre. Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt som 20 mg s.c. GA administrert daglig for å redusere graden av funksjonshemming som målt ved EDSS-skåre.
- 10
 - Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken reduserer signifikant andelen (%) av subjekter med bekreftet EDSS-progresjon under den placebokontrollerte fasen (progresjon med minst 1 EDSS-punkt opprettholdt i minst 3 måneder). Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt som 20 mg s.c. GA administrert daglig for å redusere andelen (%) av subjekter med bekreftet EDSS-progresjon under den placebokontrollerte fasen (progresjon med minst 1 EDSS-punkt opprettholdt i minst 3 måneder).
- 15
 - Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken reduserer signifikant endringen fra baseline til måned 12 (slutten av placebokontrollert fase) i EDSS-skåre. Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt som 20 mg s.c. GA administrert daglig for å redusere endringen fra baseline til måned 12 (slutten av placebokontrollert fase) i EDSS-skåre.
- 20
 - Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken reduserer signifikant endringen fra baseline til måned 12 (slutten av placebokontrollert fase) i Ambulation Index (gangfunksjon). Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt som 20 mg s.c. GA administrert daglig for å redusere endringen fra baseline til måned 12 (slutten av placebokontrollert fase) i Ambulation Index (gangfunksjon).
- 25
 - Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken reduserer signifikant graden av funksjonshemming som målt ved EuroQoL (EQ5D) - spørreskjema. Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt som 20 mg s.c. GA administrert daglig for å redusere graden av funksjonshemming som målt ved EuroQoL (EQ5D) - spørreskjema.
- 30
 - Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken reduserer signifikant graden av funksjonshemming som målt ved svekket arbeidsproduktivitet og aktivitet - generell helse (WPAI-GH) - spørreskjema. Behandling med 40 mg s.c. GA tre ganger i uken er minst like effektivt som 20 mg s.c. GA
- 35

administrert daglig for å redusere graden av funksjonshemming som målt ved svekket arbeidsproduktivitet og aktivitet – generell helse (WPAI-GH) - spørreskjema.

5 Diskusjon

En betydelig ulempe med GA-terapi er kravet om daglige injiseringer, som kan være ubekvem. Dessuten ble injiseringsstedsreaksjoner i alle kliniske tester sett å være de mest frekvente bivirkninger og ble rapportert av majoriteten av pasientene som fikk GA. I kontrollerte studier var andelen av pasienter som rapporterte disse reaksjonene, i det minste én gang, høyere etter behandling med GA (70 %) enn placeboinjiseringer (37 %). De mest vanlige rapporterte injiseringsstedsreaksjonene, som ble mer frekvent rapportert hos GA versus placebobehandlede pasienter, var erytem, smerte, masse, puritus, ødem, inflammasjon og overfølsomhet.

Det er imidlertid flere hindringer og begrensinger med potensielle tilnærminger for å adressere ulempene med nåværende GA-terapi. Subkutan legemiddellevering er begrenset, først av det akseptable injiseringsvolumet. Typisk er ikke mer enn 1 til 2 ml av løsning tillatt (Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. Drug Deliv Technol, June 2009; 9(6):38-42). For det andre er det risiko for legemiddeldegradering ved injiseringsstedet som resulterer i redusert biotilgjengelighet. For det tredje, basert på de fysiokjemiske egenskapene til legemidlet, kan virksomme stoffer bli lokalt fanget i mellomrom som kan føre til lokal irritasjon, utfelling av legemidlet og konsentrasjonsavhengige bivirkninger (Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. Drug Deliv Technol, June 2009; 9(6):38-42). Til slutt, på grunn av den komplekse farmakokinetiske atferden til legemidlet, er variasjon i administreringsfrekvensen uforutsigbar og krever empirisk testing. For eksempel, selv som kontrollerte kliniske forsøk har demonstrert effektiviteten til IFN β -1b i behandling av MS, påvirkes pasientsamtykke, effektivitet og tolerabilitet av doseregimet som anvendes. Det å bare øke dosen av TFN β -1b er utilstrekkelig for å øke effektiviteten, administreringsfrekvensen må også økes (Luca Durelli, J Neurol (2003) 250 [Suppl 4]).

Følgelig fremlegger foreliggende oppfinnelse et effektivt lavfrekvens-doseregime av GA-administrering til pasienter som lider av en relapserende form for multippel sklerose, inkludert pasienter som har opplevd en første klinisk episode og har MRI-trekk i samsvar med multippel sklerose. Basert på prestasjonen til doseregimet i disse studiene, forventes administreringen av tre subkutane injiseringer over en periode på syv dager med minst én dag mellom hver injisering å virke i behandlingen av pasienter som har opplevd et klinisk isolert syndrom (CIS). Dette er basert på det faktum at 20 mg daglig s.c. injisering har blitt vist å virke i PCT internasjonal søknad nr. PCT/US2008/013146 (se internasjonal publikasjon nr. WO 2009/070298 og også U.S. patentsøknad publikasjon nr. US 2009-0149541 A1).

P a t e n t k r a v

5 **1.** Medikament omfattende glatirameracetat for anvendelse i behandling av en pasient som lider av relapserende-remitterende multippel sklerose eller som har opplevd en første klinisk episode og har høy risiko for å utvikle klinisk konstatert multippel sklerose, hvori medikamentet skal administreres i et regime av tre subkutane injiseringer av en 40 mg dose av glatirameracetat hver syv dager med minst én dag mellom hver subkutane injisering.

10

2. Glatirameracetat for anvendelse i et regime av tre subkutane injiseringer av en 40 mg dose av glatirameracetat hver syv dager med minst én dag mellom hver subkutane injisering for anvendelse i behandling av en pasient som lider av relapserende-remitterende multippel sklerose eller som har opplevd en første
15 klinisk episode og har høy risiko for å utvikle klinisk konstatert multippel sklerose.

20

3. Medikament for anvendelse ifølge krav 1 eller glatirameracetat for anvendelse ifølge krav 2, hvori behandlingen omfatter å redusere frekvensen av tilbakefall, redusere det gjennomsnittlige kumulative antallet av Gd-forsterkende lesjoner i pasientens hjerne, redusere det gjennomsnittlige antallet av nye T₂ lesjoner i pasientens hjerne, redusere det kumulative antallet av forsterkende lesjoner på T₁-vektede avbildninger, redusere hjerneatrofi i pasienten, øke tiden til et bekreftet tilbakefall hos pasienten, redusere det totale antallet av bekreftede
25 tilbakefall hos pasienten, redusere progresjon av MRI-observert sykdomsaktivitet hos pasienten, redusere det totale volumet av T₂-lesjoner hos pasienten, redusere antallet av nye hypointense lesjoner på forsterkede T₁-skanninger hos pasienten, redusere det totale volumet av hypointense lesjoner på forsterkede T₁-skanninger hos pasienten, redusere nivået av funksjonshemming som målt ved EDSS-skåre hos pasienten, redusere endringen i EDSS-skåre hos pasienten, redusere endringen i Ambulation Index hos pasienten, redusere nivået av funksjonshemming som målt ved EuroQoL (EQ5D) spørreskjema hos pasienten, eller redusere nivået av funksjonshemming som målt ved svekket arbeidsproduktivitet og aktivitet - generell helse (WPAI-GH) spørreskjema hos
30 pasienten.
35

4. Medikament for anvendelse ifølge krav 1, eller glatirameracetat for anvendelse ifølge krav 2, hvori frekvensen av umiddelbar postinjiseringsreaksjon eller av injiseringsstedsreaksjon i forhold til frekvensen opplevd med daglig subkutan administrering av 20 mg glatirameracetat reduseres.

5

5. Medikament for anvendelse ifølge krav 1 eller glatirameracetat for anvendelse ifølge krav 2, hvori tolerabiliteten hos pasienten økes relativt til daglig subkutan administrering av en 20 mg dose glatirameracetat, hvori den økte tolerabiliteten omfatter redusert frekvens av umiddelbar postinjiseringsreaksjon eller redusert frekvens av injiseringsstedsreaksjon, hver i forhold til frekvensen opplevd med daglig subkutan administrering av 20 mg glatirameracetat.

10

6. Medikament eller glatirameracetat, for anvendelse ifølge krav 4 eller krav 5, hvori den umiddelbare postinjiseringsreaksjonen er palpatisjoner, føle seg varm, rødming, hetetokter, takykardi, dyspné, brystubehag, brystmerter, ikke-kardiale brystmerter, asteni, ryggmerter, bakterielle infeksjoner, forkjølelser, cyste, ansiktsødem, feber, influensasyndrom, infeksjon, injiseringssted-erytem, injiseringssted-blødning, injiseringssted-indurasjon, injiseringssted-inflammasjon, injiseringssted-masse, injiseringssted-smerte, injiseringssted-pruritus, injiseringssted-urtikaria, injiseringssted-hevelse, nakkesmerter, smerte, migrene, synkope, takykardi, vasodilatasjon, anorexi, diaré, gastroenteritt, mage- og tarmlidelse, kvalme, oppkast, ekkymose, perifert ødem, artralgi, agitasjon, angst, forvirring, fotdropp, hypertoni, nervøsitet, nystagmus, taleforstyrrelse, tremor, vertigo, bronkitt, dyspné, laryngismus, rhinitt, erytem, herpes simplex, pruritus, utslett, hudknuter, svetting, urtikaria, øresmerte, øyeforstyrrelse, dysmenorré, urintrykk eller vaginal moniliasis.

15

20

25

7. Medikament eller glatirameracetat, for anvendelse ifølge krav 4 eller krav 5, hvori injiseringsstedsreaksjonen er erytem, blødning, indurasjon, inflammasjon, masse, smerte, pruritus, urtikaria eller hevelse som inntreffer umiddelbart rundt injiseringsstedet.

30

8. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 eller kravene 3 – 8, hvori medikamentet er en farmasøytisk sammensetning omfattende 40 mg/ml glatirameracetat.

35

9. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 eller kravene 3 – 8, hvori behandlingen omfatter å redusere frekvensen av tilbakefall hos pasienten.

5 **10.** Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 eller kravene 3 – 8, for anvendelse for å redusere frekvensen av tilbakefall hos en menneskepasient som lider av relapserende-remitterende multippel sklerose.

10 **11.** Glatirameracetat for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 – 7, for å redusere frekvensen av tilbakefall hos en menneskepasient som lider av relapserende-remitterende multippel sklerose.

15 **12.** Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 eller kravene 3 – 8, for anvendelse i behandling av en menneskepasient som har opplevd en første klinisk episode og har høy risiko for å utvikle klinisk konstatert multippel sklerose.

20 **13.** Glatirameracetat for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 – 7, for behandling av en menneskepasient som har opplevd en første klinisk episode og har høy risiko for å utvikle klinisk konstatert multippel sklerose.

25 **14.** Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3 – 9, 10 eller 12, eller glatirameracetat for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 – 7, 9, 11 eller 13, hvori pasienten har opplevd en første klinisk episode og har høy risiko for å utvikle klinisk konstatert multippel sklerose, og hvori pasienten har minst 1 cerebral lesjon som er detekterbar med en MRI-skanning og tyder på multippel sklerose.

30 **15.** Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3 – 10, 12 eller 14, eller glatirameracetat for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 – 7, 9, 11 eller 13 - 14, hvori glatirameracetatet administreres ved anvendelse av en prefylt sprøyte ved selvadministrering.