



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej  
Polskiej

(96) Data i numer zgłoszenia patentu europejskiego:  
**19.08.2010 10810282.3**

(97) O udzieleniu patentu europejskiego ogłoszono:  
**08.05.2013 Europejski Biuletyn Patentowy 2013/19  
EP 2405749 B1**

(13) **T3**  
(51) Int.Cl.  
**A61K 38/02 (2006.01)**  
**A61K 38/16 (2006.01)**  
**A61P 25/28 (2006.01)**

---

(54) Tytuł wynalazku:

**Terapia octanem glatirameru podawanym z niewielką częstością**

---

(30)

Pierwszeństwo:  
**11.02.2010 US 337612 P**  
**20.08.2009 US 274687 P**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

**18.01.2012 w Europejskim Biuletynie Patentowym nr 2012/03**

(45) O złożeniu tłumaczenia patentu ogłoszono:

**31.12.2013 Wiadomości Urzędu Patentowego 2013/12**

(73) Uprawniony z patentu:

**Yeda Research and Development Co., Ltd., Rehovot, IL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**ETY KLINGER, Tel Aviv, IL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Maria Anna Rożkowicz**  
**WTS RZECZNICZY PATENTOWI**  
**WITEK, ŚNIEŻKO I PARTNERZY**  
**ul. R. Weigla 12**  
**53-114 Wrocław**

**PL/EP 2405749 T3**

---

**Uwaga:**

W ciągu dziewięciu miesięcy od publikacji informacji o udzieleniu patentu europejskiego, każda osoba może wnieść do Europejskiego Urzędu Patentowego sprzeciw dotyczący udzielonego patentu europejskiego. Sprzeciw wnosi się w formie uzasadnionego na piśmie oświadczenia. Uważa się go za wniesiony dopiero z chwilą wniesienia opłaty za sprzeciw (Art. 99 (1) Konwencji o udzielaniu patentów europejskich).

## Opis

### TŁO WYNAŁAZKU

**[0001]** Stwardnienie rozsiane (Multiple Sclerosis, MS) jest przewlekłą, wyniszczającą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN). MS sklasyfikowano również jako chorobę autoimmunologiczną. Aktywność MS można monitorować za pomocą obrazowania rezonansem magnetycznym (magnetic resonance imaging, MRI) mózgu, obserwacji pogłębiającej się niepełnosprawności, jak również częstości i ciężkości nawrotów choroby.

**[0002]** Istnieje pięć głównych postaci stwardnienia rozsianego:

1) *Łagodne stwardnienie rozsiane:*

**[0003]** Łagodne stwardnienie rozsiane diagnozowane jest retrospektywnie i charakteryzuje się 1-2 zaostrzeniami choroby z całkowitym powrotem do zdrowia, brakiem utrzymującej się niepełnosprawności oraz brakiem progresji choroby przez okres 10-15 lat po pierwszym wystąpieniu. Łagodne stwardnienie rozsiane może jednakże rozwinąć się w inne postaci stwardnienia rozsianego.

2) *Stwardnienie rozsiane nawracająco-zwalniające (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, RRMS):*

**[0004]** Pacjenci cierpiący na RRMS doświadczają sporadycznych zaostrzeń lub nawrotów choroby, jak również okresów remisji. MRI u pacjentów z RRMS może wykazać zmiany patologiczne oraz oznaki utraty aksonów lub nie.

3) *Stwardnienie rozsiane wtórnie postępujące (Secondary Progressive Multiple Sclerosis, SPMS):*

**[0005]** SPMS może rozwinąć się z RRMS. Pacjenci dotknięci SPMS cierpią na nawroty, coraz mniejszy powrót do zdrowia podczas remisji, rzadsze remisje i silniej zaznaczone deficyty neurologiczne niż jest to w przypadku pacjentów z RRMS. W badaniu MRI u pacjentów z SPMS widoczne są poszerzone komory, stanowiące markery zaniku ciała modzelowatego, centrum przyśrodkowego i rdzenia kręgowego.

4) *Stwardnienie rozsiane pierwotnie postępujące (Primary Progressive Multiple Sclerosis, PPMS):*

**[0006]** PPMS charakteryzuje się stałą progresją pogłębiających się deficytów neurologicznych bez wyraźnych napadów bądź remisji. W badaniu MRI u pacjentów z PPMS widoczne są zmiany patologiczne mózgu, rozlane uszkodzenie rdzenia kręgowego i oznaka utraty aksonów.

5) *Stwardnienie rozsiane postępująco-nawrotowe (Progressive-Relapsing Multiple Sclerosis, PRMS):*

**[0007]** W PRMS występują okresy ostrego zaostrzenia choroby z jednoczesnym stałym pogłębianiem się deficytów neurologicznych bez remisji. W badaniu MRI u pacjentów cierpiących na PRMS wyraźne są zmiany patologiczne (Multiple sclerosis: its diagnosis, symptoms, types and stages, 2003, [albany.net/about.tjc/multiple-sclerosis.html](http://albany.net/about.tjc/multiple-sclerosis.html); What are the Types of Multiple Sclerosis?, 2005, [<imagine.com/multiple-sclerosis/types-of-ms.asp?mode=1>](http://<imagine.com/multiple-sclerosis/types-of-ms.asp?mode=1>)).

**[0008]** Przewlekłe postępujące stwardnienie rozsiane jest terminem stosowanym łącznie na SPMS, PPMS i PRMS (Types of Multiple Sclerosis (MS), 2005, [themcfox.com/multiple-sclerosis/types-of-ms/types-of-multiple-sclerosis.htm](http://themcfox.com/multiple-sclerosis/types-of-ms/types-of-multiple-sclerosis.htm)). Nawracające postaci stwardnienia rozsianego to SPMS z nawrotami, RRMS oraz PRMS.

**[0009]** Octan glatirameru (Glatiramer acetate, GA), mieszanina polipeptydów, z których nie wszystkie mają taką samą sekwencję aminokwasową, dostępna jest w handlu pod nazwą handlową

Copaxone®. GA składa się z soli (octanów) polipeptydów zawierających kwas L-glutaminowy, L-alaninę, L-tyrozynę i L-lizynę w średnich ułamkach molowych wynoszących odpowiednio 0,141, 0,427, 0,095 i 0,338. Średnia masa cząsteczkowa Copaxone® wynosi od 5000 do 9000 daltonów. („Copaxone”, Physician’s Desk Reference, (2005), Medical Economics Co., Inc., (Montvale, N.J.), 3115.) Chemicznie, octan glatirameru oznaczony jest jako octan (sól) polimeru kwasu L-glutaminowego, L-alaniny, L-lizyny i L-tyrozyliny.

**[0010]** Jego wzór strukturalny to:

(Glu,Ala,Lys,Tyr)<sub>x</sub>.X CH<sub>3</sub>COOH (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>·C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>) X’X CHO CAS-147245-92-9

**[0011]** Copaxone® („Copaxone”, Full Prescribing Information, (luty 2009), FDA Marketing Label) (octan glatirameru, 20 mg, do wstrzykiwań codziennych) jest zatwierdzonym środkiem leczniczym dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nawracająco-zwalniającym (RRMS), w tym pacjentów, którzy doświadczyli pierwszego epizodu klinicznego i z cechami w badaniu MRI, które potwierdzają stwardnienie rozsiane.

**[0012]** Octan glatirameru został również ujawniony do zastosowania w leczeniu innych chorób autoimmunologicznych (opublikowane zgłoszenie patentowe St. Zjedn. Ameryki nr US 2002/0055466 A1 (R. Aharoni i in.), zapalnych chorób nieautoimmunologicznych (opublikowane zgłoszenie patentowe St. Zjedn. Ameryki nr US 2005/0014694 A1 (V. Wee Yong i in.); i zgłoszenie patentowe St. Zjedn. Ameryki nr US 2002/0077278 A1, opublikowane 20 czerwca 2002 r. (Young i in.)) oraz innych chorób (opublikowane zgłoszenia patentowe St. Zjedn. Ameryki nr US 2003/0004099 A1 i US 2002/0037848 A1 (Eisenbach-Schwartz, i in.); opis patentowy St. Zjedn. Ameryki nr US 6,514,938 B1, wydany 4 lutego 2003 r. (Gad i in.); międzynarodowe zgłoszenie patentowe w trybie PCT nr WO 01/60392, opublikowane 23 sierpnia 2001 r. (Gilbert i in.); międzynarodowe zgłoszenie patentowe w trybie PCT nr WO 00/27417, opublikowane 19 maja 2000 r. (Aharoni i in.); i międzynarodowe zgłoszenie patentowe w trybie PCT nr WO 01/97846, opublikowane 27 grudnia 2001 r. (Moses i in.). Zgłoszenie patentowe St. Zjedn. Ameryki nr US2007/0161566 A1 ujawnia sposób leczenia nawracającej postaci stwardnienia rozsianego poprzez podskórne, codzienne podawanie octanu glatirameru w dawce 40 mg. Zastrzega się podawanie co drugi dzień.

**[0013]** Wykazano, że dawka 20 mg/dobę podawana podskórnie (s.c.) zmniejsza ogólną liczbę pogłębiających się zmian patologicznych u pacjentów z MS zmierzoną metodą MRI (G. Comi i in., 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 Multiple Sclerosis, Ann. Neurol. 49:290-297 (2001)).

**[0014]** Dane dotyczące bezpieczeństwa zebrane dla GA w badaniach klinicznych wskazują, że produkt leczniczy jest bezpieczny i dobrze tolerowany.

**[0015]** Ujawniono skuteczny schemat rzadkiego dawkowania GA u pacjentów cierpiących na nawracającą postać stwardnienia rozsianego, w tym pacjentów, którzy doświadczyli pierwszego epizodu klinicznego choroby z cechami w badaniu MRI, które potwierdzają stwardnienie rozsiane.

### **ISTOTA WYNAŁAZKU**

**[0016]** Przedmiotem wynalazku jest lek zawierający octan glatirameru do zastosowania w leczeniu

pacjenta cierpiącego na stwardnienie rozsiane nawracająco-zwalniające lub który doświadczył pierwszego epizodu klinicznego i u którego występuje duże ryzyko rozwinięcia się klinicznie potwierdzonego stwardnienia rozsianego, przy czym lek przeznaczony jest do podawania w schemacie trzech zastrzyków podskórnych octanu glatirameru w dawce 40 mg co siedem dni z co najmniej jednym dniem przerwy między każdym zastrzykiem podskórnym.

**[0017]** Przedmiotem wynalazku jest również octan glatirameru do zastosowania w schemacie trzech zastrzyków podskórnych glatirameru w dawce 40 mg co siedem dni z co najmniej jednym dniem przerwy między każdym zastrzykiem podskórnym do leczenia pacjenta cierpiącego na stwardnienie rozsiane nawracająco-zwalniające lub który doświadczył pierwszego epizodu klinicznego i ze stwierdzonym wysokim ryzykiem rozwinięcia się klinicznie potwierdzonego stwardnienia rozsianego.

#### **SZCZEGÓŁOWY OPIS WYNALAZKU**

**[0018]** Przedmiotem niniejszego wynalazku jest sposób łagodzenia objawu stwardnienia rozsianego nawracająco-zwalniającego u pacjenta będącego człowiekiem cierpiącego na stwardnienie rozsiane nawracająco-zwalniające lub pacjenta, który doświadczył pierwszego epizodu klinicznego i ze stwierdzonym dużym ryzykiem rozwinięcia się klinicznie potwierdzonego stwardnienia rozsianego, obejmujący podawanie pacjentowi będącemu człowiekiem trzech zastrzyków podskórnych octanu glatirameru w terapeutycznie skutecznej dawce przez okres siedmiu dni z co najmniej jednym dniem przerwy między każdym zastrzykiem podskórnym tak, by w ten sposób złagodzić objaw u pacjenta, przy czym objawy takie opisano poniżej.

**[0019]** Zgodnie z wynalazkiem, przeprowadza się trzy zastrzyki w okresie każdego siedmiu dni i między każdym zastrzykiem musi być co najmniej jeden dzień przerwy. W dalszej realizacji, możliwe schematy wstrzykiwania obejmują dzień 1., dzień 3., dzień 5.; dzień 1., dzień 3., dzień 6.; dzień 1., dzień 3., dzień 7.; dzień 1., dzień 4., dzień 6.; dzień 1., dzień 4., dzień 7.; dzień 1., dzień 5., dzień 7.; dzień 2., dzień 4., dzień 6.; dzień 2., dzień 4., dzień 7.; dzień 2., dzień 5., dzień 7.; lub dzień 3., dzień 5., dzień 7.

**[0020]** W realizacji, łagodzenie objawu obejmuje zmniejszenie częstości nawrotów.

**[0021]** W jeszcze innej realizacji, łagodzenie objawu obejmuje zmniejszenie średniej łącznej liczby zmian patologicznych w mózgu pacjenta wzmocnionych na obrazie po podaniu Gd.

**[0022]** W innej realizacji, łagodzenie objawu obejmuje zmniejszenie średniej liczby nowych zmian patologicznych na obrazach T<sub>2</sub>-zależnych mózgu pacjenta.

**[0023]** W dalszej realizacji, łagodzenie objawu obejmuje zmniejszenie łącznej liczby ulegających wzmocnieniu zmian patologicznych na T<sub>1</sub>-zależnych obrazach u pacjenta.

**[0024]** W innej realizacji, łagodzenie objawu obejmuje zmniejszenie zaniku mózgu u pacjenta.

**[0025]** W innej realizacji, łagodzenie objawu obejmuje wydłużenie czasu do potwierdzonego nawrotu choroby u pacjenta.

**[0026]** W innej realizacji, łagodzenie objawu obejmuje zmniejszenie ogólnej liczby potwierdzonych nawrotów choroby u pacjenta.

**[0027]** W innej realizacji, łagodzenie objawu obejmuje zmniejszenie progresji monitorowanej metodą MRI aktywności choroby u pacjenta.

**[0028]** W innej realizacji, łagodzenie objawu obejmuje zmniejszenie całkowitej objętości zmian

patologicznych na obrazach T<sub>2</sub>-zależnych u pacjenta.

**[0029]** W innej realizacji, łagodzenie objawu obejmuje zmniejszenie liczby nowych, hipointensywnych zmian patologicznych na wzmocnionych T<sub>1</sub>-zależnych obrazach u pacjenta.

**[0030]** W innej realizacji, łagodzenie objawu obejmuje zmniejszenie całkowitej objętości hipointensywnych zmian patologicznych na wzmocnionych T<sub>1</sub>-zależnych obrazach u pacjenta.

**[0031]** W innej realizacji, łagodzenie objawu obejmuje zmniejszenie stopnia niepełnosprawności zmierzonej za pomocą rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (Expanded Disability Status Scale, EDSS) u pacjenta.

**[0032]** W innej realizacji, łagodzenie objawu obejmuje zmniejszenie zmiany liczby punktów w skali EDSS u pacjenta.

**[0033]** W innej realizacji, łagodzenie objawu obejmuje zmniejszenie zmiany w indeksie sprawności chodzenia u pacjenta.

**[0034]** W innej realizacji, łagodzenie objawu obejmuje zmniejszenie stopnia niepełnosprawności zmierzonej za pomocą ankiety EuroQoL (EQ5D) u pacjenta.

**[0035]** W innej realizacji, łagodzenie objawu obejmuje zmniejszenie stopnia niepełnosprawności zmierzonej za pomocą ankiety dotyczącej wpływu ogólnego stanu zdrowia na wydajność pracy i aktywność (Work Productivity and Activities Impairment - General Health, WPAI-GH) u pacjenta.

**[0036]** W dodatkowej realizacji, kompozycja farmaceutyczna jest w postaci ampułkostrzykawki do samodzielnej aplikacji przez pacjenta.

**[0037]** W jeszcze innej realizacji, terapeutycznie skuteczna dawka octanu glatirameru wynosi 40 mg/ml. W dalszej realizacji, terapeutycznie skuteczna dawka octanu glatirameru wynosi 40 mg/0,75 ml.

**[0038]** W dalszej realizacji, pacjent nie był leczony octanem glatirameru przed rozpoczęciem przyjmowania zastrzyków podskórnych.

**[0039]** W realizacji, kompozycja farmaceutyczna jest w postaci jałowego roztworu.

**[0040]** W innej realizacji, kompozycja farmaceutyczna zawiera ponadto mannitol.

**[0041]** W jeszcze innej realizacji, pH kompozycji farmaceutycznej mieści się w zakresie od 5,5 do 8,5.

**[0042]** W realizacji, pH kompozycji farmaceutycznej mieści się w zakresie od 5,5 do 7,0.

**[0043]** W realizacji częstość natychmiastowej reakcji organizmu po zastrzyku lub częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia jest zmniejszona w stosunku do tych obserwowanych przy codziennym podskórnym podawaniu 20 mg octanu glatirameru.

**[0044]** W innej realizacji, zwiększona tolerancja leczenia GA u będącego człowiekiem pacjenta cierpiącego na nawracającą postać stwardnienia rozsianego obejmuje zmniejszenie częstości natychmiastowej reakcji organizmu po zastrzyku.

**[0045]** W jeszcze innej realizacji, natychmiastowa reakcja organizmu po zastrzyku oznacza palpitacje, uczucie gorąca, nagłe zaczerwienienie twarzy, napady gorąca, tachykardię, duszność, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, osłabienie, ból pleców, zakażenie bakteryjne, dreszcze, torbiel, obrzęk twarzy, gorączkę, zespół grypowy, zakażenie, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, zgrubienie

w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywkę w miejscu wstrzyknięcia, pręgę w miejscu wstrzyknięcia, ból szyi, ból, migrenę, omdlenie, tachykardię, rozszerzenie naczyń, jądłowstręt, biegunkę, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenie żołądkowo-jelitowe, mdłości, wymioty, wybroczynę, obrzęk obwodowy, ból stawu, pobudzenie, niepokój, konsternacja, opadanie stopy, hipertonię, nerwowość, oczopląs, zaburzenie mowy, drżenie, zawroty głowy, zapalenie oskrzeli, duszność, kurcz krtani, nieżyt nosa, rumień, opryszczkę, świąd, wysypkę, guzek skórny, poty, pokrzywkę, ból ucha, zaburzenie wzroku, bolesne miesiączkowanie, nagłe parcie na mocz lub kandydozę pochwy.

**[0046]** W dodatkowej realizacji, zwiększona tolerancja leczenia GA u będącego człowiekiem pacjenta cierpiącego na nawracającą postać stwardnienia rozsianego obejmuje zmniejszenie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

**[0047]** W dalszej realizacji, reakcja w miejscu wstrzyknięcia oznacza rumień, krwawienie, stwardnienie, stan zapalny, zgrubienie, ból, świąd, pokrzywkę lub pręgę, występujące natychmiast wokół miejsca wstrzyknięcia.

**[0048]** W realizacji, pojedynczy rzut kliniczny obejmuje epizod kliniczny zapalenia nerwu wzrokowego, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, mimowolne szybkie ruchy gałek ocznych, ślepotę, utratę równowagi, drżenie, bezład, zawroty głowy, niezgrabność kończyny, brak koordynacji, słabość jednej lub większej liczby kończyn, zmienione napięcie mięśniowe, sztywność mięśni, kurcze, mrowienie, parestezję, poczucie pieczenia, bóle mięśniowe, ból twarzy, nerwoból nerwu trójdzielnego, ostre bóle kłujące, ból piekący z mrowieniem, spowolnienie mowy, mowę zamazaną, zmiany w rytmie mowy, utrudnione połykanie, zmęczenie, problemy z pęcherzem (w tym parcie, częste oddawanie moczu, niepełne opróżnienie i nietrzymanie), problemy z jelitami (w tym zaparcie i nietrzymanie kału), impotencję, obniżenie pobudliwości seksualnej, utratę czucia, wrażliwość na ciepło, utratę pamięci krótkotrwałej, utratę koncentracji lub utratę zdolności do osądu lub rozumowania.

**[0049]** W innej realizacji, przed podaniem u pacjenta występuje co najmniej 1 zmiana patologiczna mózgu wykrywalna badaniem MRI i sugerująca stwardnienie rozsiane.

**[0050]** W jeszcze innej realizacji, zmiana patologiczna związana jest ze stanem zapalnym tkanki mózgu, uszkodzeniem osłonki mielinowej lub uszkodzeniem aksonów.

**[0051]** W dodatkowej realizacji, zmiana patologiczna to demielinizacyjne uszkodzenie istoty białej widoczne w badaniu MRI mózgu.

**[0052]** W dalszej realizacji, uszkodzenia istoty białej mają średnicę co najmniej 3 mm.

#### DEFINICJE

**[0053]** Stosowany tu termin „natychmiastowa reakcja organizmu po zastrzyku” (immediate post injection reaction, IRPR) odnosi się do reakcji, takiej jak palpacje, uczucie gorąca, nagłe zaczerwienienie twarzy, rzuty gorąca, tachykardia, duszność, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej i ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, która występuje natychmiast po zastrzyku. Reakcje mogą również obejmować osłabienie, ból pleców, zakażenie bakteryjne, dreszcze, torbiel, obrzęk twarzy, gorączkę, zespół grypowy, zakażenie, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia,

świąd w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywkę w miejscu wstrzyknięcia, pręgę w miejscu wstrzyknięcia, ból szyi, ból, migrenę, omdlenie, tachykardię, rozszerzenie naczyń, jadłowstręt, biegunkę, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenie żołądkowo-jelitowe, mdłości, wymioty, wybroczynę, obrzęk obwodowy, ból stawu, pobudzenie, niepokój, konsternacja, opadanie stopy, hipertonię, nerwowość, oczopląs, zaburzenie mowy, drżenie, zawroty głowy, zapalenie oskrzeli, duszność, kurcz krtani, nieżyt nosa, rumień, opryszczkę, świąd, wysypkę, guzek skórny, poty, pokrzywkę, ból ucha, zaburzenie wzroku, bolesne miesiączkowanie, nagłe parcie na mocz oraz kandydozę pochwy.

**[0054]** Stosowany tu termin „reakcja w miejscu wstrzyknięcia” (injection site reaction, ISR) odnosi się do reakcji takiej jak rumień, krwawienie, stwardnienie, stan zapalny, zgrubienie, ból, świąd, pokrzywka oraz pręga, występującej natychmiast wokół miejsca wstrzyknięcia.

**[0055]** Stosowany tu termin „tolerancja” odnosi się do poziomu dyskomfortu związanego z leczeniem GA. Tolerancja wiąże się z częstością i ciężkością reakcji po zastrzyku i reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Tolerancja ma wpływ na okres, przez jaki pacjent może stosować się do wymogów leczenia GA.

**[0056]** Stosowany tu termin „zmiany patologiczne dające wzmocnienie sygnału przez Gd”, odnosi się do zmian patologicznych wynikających z przerwania bariery krew-mózg obserwowanej w badaniach z zastosowaniem środków kontrastowych opartych na związkach gadolinu. Wzmocnienie sygnału przez gadolin informuje o wieku zmiany patologicznej, jako że zmiany patologiczne dające wzmocnienie sygnału przez Gd występują zazwyczaj w ciągu sześciu tygodni od pojawienia się zmiany patologicznej.

**[0057]** Stosowany tu termin „T<sub>1</sub>-zależne obrazy MRI” odnosi się do obrazu uzyskanego metodą rezonansu magnetycznego, na którym wzmocniono kontrast T<sub>1</sub>, dzięki czemu można zwizualizować zmiany patologiczne. Nieprawidłowe obszary na T<sub>1</sub>-zależnym obrazie MRI są „hipointensywne” i wyglądają jak ciemne plamy. Plamy te oznaczają ogólnie starsze zmiany patologiczne.

**[0058]** Stosowany tu termin „T<sub>2</sub>-zależny obraz MRI”, odnosi się do obrazu uzyskanego metodą rezonansu magnetycznego, na którym wzmocniono kontrast T<sub>2</sub>, dzięki czemu można zwizualizować zmiany patologiczne. Zmiany patologiczne na obrazach T<sub>2</sub>-zależnych reprezentują nową aktywność zapalną.

**[0059]** Stosowany tu termin „dawka jednostkowa” odnosi się do fizycznie oddzielnych jednostek nadających się jako dawka do pojedynczego zastosowania u leczonego pacjenta, zawierających w terapeutycznie skutecznej ilości substancję czynną wraz z wymaganym nośnikiem farmaceutycznym np., strzykawką.

**[0060]** Stosowany tu termin „klinicznie izolowany zespół” (clinically isolated syndrome, CIS) odnosi się do 1): pojedynczego rzutu klinicznego sugerującego MS i 2) co najmniej jednej zmiany patologicznej sugerującej MS. Przykładowo, pacjent posiada co najmniej 1 zmianę patologiczną mózgu wykrywalną badaniem MRI i sugerującą stwardnienie rozsiane. Dodatkowym przykładem będzie zmiana patologiczna związana ze stanem zapalnym tkanki mózgu, uszkodzeniem osłonki mielinowej lub uszkodzeniem aksonów. Innym przykładem będzie zmiana patologiczna w postaci demielinizacyjnego uszkodzenia istoty białej widocznego w badaniu MRI mózgu. W kolejnym przykładzie, uszkodzenia istoty białej mają średnicę co najmniej 3 mm.

**[0061]** Termin „pojedynczy rzut kliniczny” stosowany jest jako synonim „pierwszego epizodu klinicznego”, „pierwszego rzutu klinicznego” oraz „pierwszego zdarzenia klinicznego”, który, na przykład, objawia się jako epizod kliniczny zapalenia nerwu wzrokowego, niewyraźnego widzenia, podwójnego widzenia, mimowolnych szybkich ruchów gałek ocznych, ślepoty, utraty równowagi, drżenia, bezład, zawrotów głowy, niezgrabności kończyny, braku koordynacji, słabości jednej lub większej liczby kończyn, zmienionego napięcia mięśniowego, sztywności mięśni, kurczy, mrowienia, parestezji, poczucia pieczenia, bólów mięśniowych, bólu twarzy, nerwobólu nerwu trójdzielnego, ostrych bólów kłujących, bólu piekącego z mrowieniem, spowolnienia mowy, mowy zamazanej, zmian w rytmie mowy, utrudnionego połykania, zmęczenia, problemów z pęcherzem (w tym parcia, częstego oddawania moczu, niepełnego opróżnienia i nietrzymania), problemów z jelitami (w tym zaparcia i nietrzymania kału), impotencji, obniżenia pobudzenia seksualnego, utraty czucia, wrażliwości na ciepło, utraty pamięci krótkotrwałej, utraty koncentracji lub utraty zdolności do osądu lub rozumowania.

**[0062]** Stosowane tu kryteria, zdefiniowane przez Posera i in. *Neurology*, marzec 1983, 13 (3): 227-230, wykorzystywane do określenia czy pacjent spełnia warunek odpowiadający klinicznie potwierdzonemu stwardnieniu rozsianemu (CDMS), są następujące:

- dwa rzuty i dowody kliniczne dwóch oddzielnych zmian patologicznych lub
- dwa rzuty; dowody kliniczne jednej zmiany patologicznej i dowody parakliniczne innej, oddzielnej zmiany patologicznej.

**[0063]** Rzut (nazywany tu również zaostrzeniem, reaktywacją lub nawrotem choroby) definiowany jest klinicznie jako nagłe pojawienie się lub nasilenie objawu lub objawów dysfunkcji neurologicznej, z obiektywnym jego potwierdzeniem lub bez.

**[0064]** Dowody kliniczne zmiany patologicznej definiowane są jako oznaki dysfunkcji neurologicznej wykazane w badaniu neurologicznym. Nieprawidłowa oznaka stanowi dowód kliniczny nawet wówczas, gdy już nie występuje, lecz została zarejestrowana w przeszłości przez kompetentnego lekarza badającego.

**[0065]** Dowody parakliniczne zmiany patologicznej definiowane są jako wykazane za pomocą różnych testów i procedur występowanie zmiany patologicznej OUN, która nie dała oznak klinicznych, lecz która mogła spowodować objawy w przeszłości lub nie. Takie dowody można uzyskać z testu gorącej kąpeli, badania reakcji wywołanych, neuroobrazowania oraz oceny neurologicznej przeprowadzanej przez specjalistę. Testy te uważa się za uzupełnienie badania neurologicznego a nie za procedury laboratoryjne.

**[0066]** Stosowany tu termin „glatiramoid” odnosi się do złożonej mieszaniny soli (octanów) syntetycznych polipeptydów, niejednorodnych, jeśli chodzi o masę cząsteczkową i sekwencję.

**[0067]** Niniejszy wynalazek został zilustrowany w poniższej części Przykłady. Część ta podana jest w celu ułatwienia zrozumienia wynalazku, lecz w zamierzeniu nie ogranicza w żaden sposób wynalazku, którego zakres przedstawiono w zastrzeżeniach patentowych podanych niżej, i nie powinna być rozumiana jako taka.

### **Szczegóły doświadczeń**

#### **Przykład 1**

**[0068]** Przeprowadzono wielonarodowe, wielośrodkowe, randomizowane badanie fazy III w grupach



równoległych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nawracająco-zwalniającym (RRMS) w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji octanu glatirameru (GA) podawanego w zastrzykach podskórnych 40 mg/ml trzy razy na tydzień w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, z podwójnie ślełą próbą.

### **Metody**

**[0069]** Badanie zaprojektowano w taki sposób, by wybrać trzy dni w tygodniu na zastrzyk. W ciągu każdego siedmiu dni podawano trzy zastrzyki i między każdym zastrzykiem musiał być co najmniej jeden dzień przerwy.

### **Czas trwania badania**

#### **[0070]**

- Faza przesiewowa: 1. miesiąc
- Faza kontrolowana placebo (Placebo Controlled, PC): 12 miesięcy z podawaniem dawki 40 mg/ml, lub identycznie wyglądającego placebo, trzy razy na tydzień w zastrzyku podskórnym.
- Faza otwarta (Open Label, OL) stanowiąca przedłużenie badania: wszyscy pacjenci kontynuują leczenie GA w dawce 40 mg/ml, podawanym trzy razy na tydzień, do momentu aż środek ten w tej dawce zostanie dopuszczony do obrotu do leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nawracająco-zwalniającym (RRMS) lub do momentu, aż prace rozwojowe nad tą dawką do leczenia MS zostaną zatrzymane przez sponsora.

### **Populacja biorąca udział w badaniu**

**[0071]** Pacjenci z RRMS

### **Liczba pacjentów**

**[0072]** 1350 pacjentów

### **Cel(e) badania**

**[0073]** Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji octanu glatirameru (GA) podawanego w zastrzyku w dawce 40 mg/ml trzy razy na tydzień w porównaniu z placebo w badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby.

### **Schemat badania**

**[0074]** Kwalifikujących się pacjentów randomizuje się w stosunku 2:1 (40 mg:placebo) i przypisuje do jednej z trzech następujących grup:

1. 40 mg GA, podskórnym, trzy razy na tydzień (900 pacjentów)
2. Identycznie wyglądające placebo, trzy razy na tydzień (450 pacjentów)

**[0075]** Podczas fazy PC, pacjenci poddawani są ocenie w ośrodkach badawczych w ogółem 7 zaplanowanych wizytach w miesiącach: -1. (badanie przesiewowe), 0. (wizyta wyjściowa), 1., 3., 6., 9. i 12. (koniec fazy PC).

**[0076]** Pacjenci, którzy z powodzeniem ukończyli badanie, otrzymują możliwość przejścia do fazy otwartej stanowiącej przedłużenie badania, w której wszyscy pacjenci będą kontynuować leczenie GA w dawce 40 mg/ml. Leczenie to kontynuuje się do momentu aż GA w dawce 40 mg/ml zostanie dopuszczony do obrotu w celu leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nawracająco-zwalniającym (RRMS) lub do momentu aż prace rozwojowe nad tym schematem dawkowania zostaną zatrzymane przez sponsora.

**[0077]** Wizyta kończąca fazę PC służyć będzie jako wizyta wyjściowa fazy OL. Faza ta obejmować będzie zaplanowane wizyty przeprowadzane co 3 miesiące przez pierwsze 12 miesięcy, a następnie zaplanowane wizyty co 6 miesięcy i zostaną zakończone wizytą kończąca.

**[0078]** W trakcie badania dokonuje się następujących ocen (niezależnie od przypisanego leczenia) w określonych punktach czasowych:

- podczas każdej wizyty w ramach badania dokonuje się pomiarów oznak życiowych;
- w miesiącach –1. (faza przesiewowa), 0. (wizyta wyjściowa) 6., 12. (koniec fazy PC) a następnie co 6 miesięcy przeprowadza się badanie fizykalne. Dodatkowo, badanie fizykalne przeprowadzone zostanie podczas wizyty kończącej fazę OL;
- przeprowadza się następujące kliniczne testy laboratoryjne bezpieczeństwa:
  - o pełna morfologia (CBC) z wzorem odsetkowym podczas wszystkich zaplanowanych wizyt w fazie PC, a następnie co 12 miesięcy. Dodatkowo test ten zostanie przeprowadzony podczas wizyty kończącej fazę OL;
  - o badanie biochemiczne surowicy (w tym elektrolity, kreatynina, mocznik i enzymy wątrobowe) i analiza moczu - podczas wszystkich zaplanowanych wizyt w fazie PC a następnie co 12 miesięcy. Dodatkowo test ten zostanie przeprowadzony podczas wizyty kończącej fazę OL;
  - o badanie surowicy (badanie stężenia gonadotropiny kosmówkowej, 3-hCG, u kobiet zdolnych do poczęcia przeprowadza się w miesiącach –1. (faza przesiewowa), 0. (wizyta wyjściowa), 12. (koniec fazy PC) a następnie co 12 miesięcy. Dodatkowo test ten zostanie przeprowadzony podczas wizyty kończącej fazę OL;
- EKG przeprowadza się w miesiącach –1. (faza przesiewowa), 0. (wizyta wyjściowa), 12. (koniec fazy PC) a następnie co 12 miesięcy. Dodatkowo badanie EKG zostanie przeprowadzone podczas wizyty kończącej fazę OL;
- prześwietlenie klatki piersiowej wykonuje się w miesiącu –1. (faza przesiewowa), jeśli nie zostało wykonane w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową;
- zdarzenia niepożądane (Adverse Events, AE) monitoruje się przez cały okres badania;
- równocześnie przyjmowane leki monitoruje się przez cały okres badania;
- oceny neurologiczne, w tym badanie neurostatusu [układy czynnościowe (Functional Systems, FS), rozszerzona skala stanu niepełnosprawności (EDSS), indeks sprawności chodzenia (Ambulation Index, AI)] przeprowadza się w miesiącach –1. (faza przesiewowa), 0. (wizyta wyjściowa), 3., 6., 9., 12. (koniec fazy PC) a następnie co 6 miesięcy. Dodatkowo, badanie neurologiczne przeprowadza się podczas wizyty kończącej fazę OL;
- ogólny stan zdrowia ocenia się za pomocą ankiety Euro-QoL (EQ5D) w miesiącach 0. (wizyta wyjściowa) i 12. (koniec fazy PC);
- dodatkowe parametry jakości życia ocenia się za pomocą ankiety WPAI (pogorszenie wydajności pracy i aktywności) w miesiącach 0. (wizyta wyjściowa), 3., 6., 9. i 12. (koniec fazy PC);
- wszyscy pacjenci poddawani są badaniu MRI w miesiącach 0. (13-7 dni przed wizytą wyjściową), 6. i 12. (koniec fazy PC). W zależności od wyników fazy PC, sponsor może zdecydować o przeprowadzeniu badania MRI podczas wizyty kończącej fazę OL;
- Nawroty są potwierdzane/monitorowane przez cały okres trwania badania.

**[0079]** Badania dodatkowe:

- próbki krwi do oznaczenia przeciwciał anty-GA pobierane są od wszystkich pacjentów w miesiącach 0. (wizyta wyjściowa), 1., 3., 6., 9., 12. (koniec fazy PC), 18. i 24.;
- próbki krwi do oceny proliferacji limfocytów krwi obwodowej w odpowiedzi na GA, jak również innych parametrów immunologicznych, pobierane są od podgrupy pacjentów w miesiącach 0. (wizyta wyjściowa), 1., 3., 6. i 12. (koniec fazy PC);
- próbki krwi do analizy farmakogenetycznej (PGx) pobierane są od wszystkich pacjentów dwukrotnie podczas badania, korzystnie w miesiącach 0. (wizyta wyjściowa) i 1.

**[0080]** Dopuszczalnym leczeniem nawrotu stwardnienia rozsianego będzie podawany dożylnie metyloprednizolon 1 g/dobę przez do 5 kolejnych dni.

**Kryteria uzyskiwania ponownej zgody**

**[0081]** W przypadku potwierdzonego rozpoznania nawrotu MS (jak zdefiniowano w protokole), lub w przypadku zwiększenia liczby punktów w skali EDSS o 1,5 punktu lub większego, utrzymującego się przez co najmniej 3 miesiące podczas fazy kontrolowanej placebo, podejmuje się następujące działania:

- przypomina się pacjentowi o istnieniu obecnie dostępnych leków/terapii MS i możliwości zakończenia udziału w badaniu;
- prosi się pacjenta ponownie o podpisanie Formularza świadomej zgody, jeśli zdecyduje się on na dalszy udział w badaniu w tej samej grupie leczniczej.

**[0082]** Personel sponsora, jak również zewnętrzny niezależny komitet monitorujący dane (data monitoring committee, DMC), ściśle monitorują badanie przez cały jego przebieg, celem zapewnienia dobra pacjentów.

**Włączanie do/Wykluczanie z badania**Kryteria włączenia do badania:**[0083]**

- pacjenci muszą mieć potwierdzone i udokumentowane rozpoznanie MS zgodnie ze skorygowanymi kryteriami McDonalda (Ann Neurol 2005: 58:840-846), z nawracająco-zwalniającym przebiegiem choroby;
- zdolność poruszania się pacjentów w skali EDSS oceniana musi być na 0-5,5 punktu zarówno podczas wizyty przesiewowej jak i wyjściowej;
- 30 dni przed wizytą przesiewową (miesiąc -1.) i między wizytą przesiewową (miesiąc -1.) i wizytą wyjściową (miesiąc 0.) pacjenci nie mogą mieć nawrotu choroby, ich stan neurologiczny musi być stabilny i nie mogą być poddawani leczeniu kortykosteroidami [dożylnie (IV), domięśniowo (IM) i/lub doustnie (per os, PO)] ani ACTH;
- pacjenci musieli doświadczyć jednego spośród takich jak:
  - o co najmniej jeden udokumentowany nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy przed wizytą przesiewową, lub
  - o co najmniej dwa udokumentowane nawroty w ciągu 24 miesięcy przed wizytą przesiewową, lub
  - o jeden udokumentowany nawrót choroby w okresie od 12 do 24 miesięcy przed wizytą

przesiewową z co najmniej jedną udokumentowaną zmianą patologiczną dającą wzmocnienie sygnału przez Gd na obrazie T<sub>1</sub>-zależnym w badaniu MRI przeprowadzonym w ciągu 12 miesięcy przed wizytą przesiewową;

- pacjenci muszą być w wieku od 18 do 55 lat, włącznie;
- kobiety zdolne do poczęcia muszą stosować dopuszczalną metodę kontroli urodzeń [dopuszczalne metody kontroli urodzeń w niniejszym badaniu obejmują: sterylizację chirurgiczną, wkładki wewnątrzmaciczne, doustne środki antykoncepcyjne, plaster antykoncepcyjny, długo działający środek antykoncepcyjny do wstrzykiwania, wazektomię partnera lub metodę dwubarierową (prezerwatywa lub kapturek dopochwowy ze środkiem plemnikobójczym)];
- pacjenci, przed wzięciem udziału w badaniu, muszą być w stanie podpisać i opatrzyć datą Formularz świadomej zgody;
- pacjenci muszą chcieć i być w stanie postępować zgodnie z wymogami protokołu przez cały okres trwania badania.

Kryteria wykluczenia z badania:

**[0084]**

- pacjenci z postępującymi postaciami MS;
- stosowanie leków doświadczalnych lub badanych, i/lub udział w badaniach klinicznych leków w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową;
- stosowanie leku immunosupresyjnego (w tym mitoksantronu (Novantrone®) lub środków cytotoksycznych w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową;
- uprzednie stosowanie natalizumabu (Tysabri®) lub jakichkolwiek przeciwciał monoklonalnych w ciągu 2 lat przed wizytą przesiewową;
- stosowanie kładrybiny w ciągu 2 lat przed wizytą przesiewową;
- uprzednie leczenie środkami immunomodulującymi (w tym IFNβ 1a i 1b i immunoglobulin dożylnie (IVIg)) w ciągu 2 miesięcy przed wizytą przesiewową;
- uprzednie stosowanie GA lub dowolnego innego glatiramoidu;
- przewlekłe (trwające przez ponad 30 kolejnych dni) ogólnoustrojowe (dożylne, doustne lub domięśniowe) leczenie kortykosteroidami w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową;
- uprzednie naświetlanie całego ciała lub całkowite naświetlanie węzłów chłonnych;
- uprzednie leczenie komórkami macierzystymi, autologiczny lub allogeniczny przeszczep szpiku kostnego;
- znane zakażenie wirusem ludzkiego niedoboru odporności (HIV);
- ciąża lub karmienie piersią;
- pacjenci z istotnym klinicznie lub niestabilnym stanem medycznym lub chirurgicznym, który uniemożliwiłby bezpieczny ich udział w badaniu przez cały okres jego trwania, w oparciu o wywiad medyczny, badania fizykalne, EKG, nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych i prześwietlenie klatki piersiowej. Stany takie obejmować mogą choroby wątroby, nerek lub choroby metaboliczne, chorobę ogólnoustrojową, ostre zakażenie, aktualną lub niedawno przebytą (5 lat wcześniej) chorobę nowotworową, ciężkie zaburzenie psychiczne, nadużywanie środków psychoaktywnych i/lub alkoholu w wywiadzie oraz alergię, które, zgodnie z oceną badacza, mogłyby być szkodliwe.

- znana wrażliwość na gadolin;
- niemożność skutecznego przeprowadzenia badania MRI;
- znana nadwrażliwość na mannitol będący składnikiem leków.

**Droga podawania i postać dawkowania:****[0085]**

- octan glatirameru 40 mg w 1 ml do zastrzyków podskórnych w ampułkostrzykawce (pre-filled syringe, PFS), podawany trzy razy na tydzień;
- identycznie wyglądające placebo do wstrzykiwania (mannitol w 1 ml wody do wstrzykiwań) do zastrzyków podskórnych w ampułkostrzykawce (PFS).

**Punkty końcowe:**Pierwszorzędowy punkt końcowy:**[0086]**

- ogólna liczba potwierdzonych nawrotów w ciągu 12-miesięcznej fazy PC.

Drugorzędowy punkt końcowy:**[0087]**

- liczba nowych zmian patologicznych obserwowanych na obrazach  $T_2$ -zależnych po 12 miesiącach (koniec fazy PC) w porównaniu z obrazem wyjściowym;
- łączna liczba ulegających wzmocnieniu zmian patologicznych na  $T_1$ -zależnych obrazach uzyskanych w miesiącach 6. i 12. (koniec fazy PC);
- zanik mózgu definiowany jako procentowa zmiana w objętości mózgu po 12 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej (koniec fazy PC).

**[0088] Objaśniające punkty końcowe:** poniższe oceny prezentowane są w sposób objaśniający.

- Czas, jaki upłynął do pierwszego, potwierdzonego nawrotu choroby w fazie kontrolowanej placebo.
- Odsetek pacjentów, u których nie doszło do nawrotu choroby w fazie kontrolowanej placebo.
- Ogólna liczba potwierdzonych nawrotów w fazie kontrolowanej placebo, w przypadku których pacjenci wymagali hospitalizacji i/lub dożylnego podawania steroidów.
- Odsetek pacjentów z potwierdzoną przez EDSS progresją w fazie kontrolowanej placebo (progresja o co najmniej 1 punkt w EDSS utrzymująca się przez co najmniej 3 miesiące).
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych po 12 miesiącach (koniec fazy kontrolowanej placebo) w liczbie punktów w skali EDSS.
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych po 12 miesiącach (koniec fazy kontrolowanej placebo) w indeksie sprawności chodzenia.
- Całkowita objętość zmian patologicznych obserwowanych na obrazach  $T_2$ -zależnych po 12 miesiącach (koniec fazy kontrolowanej placebo).
- Liczba nowych, hipointensywnych zmian patologicznych na wzmocnionych obrazach  $T_1$ -zależnych po 12 miesiącach (koniec fazy kontrolowanej placebo) w porównaniu z obrazem wyjściowym.
- Całkowita objętość hipointensywnych zmian patologicznych na wzmocnionych obrazach  $T_1$ -zależnych po 12 miesiącach (koniec fazy kontrolowanej placebo).
- Zanik mózgu definiowany jest jako procentowa zmiana po 12 miesiącach w stosunku do wartości

wyjściowych (koniec fazy kontrolowanej placebo) w znormalizowanej objętości substancji szarej i znormalizowanej objętości substancji białej.

- Ogólny stan zdrowia, według ankiety EuroQoL (EQ5D).
- Ocena wpływu ogólnego stanu zdrowia i ciężkości objawów na pracę, przy użyciu ankiety WPAI-GH.

Punkty końcowe (bezpieczeństwo i tolerancja):

### **Bezpieczeństwo**

#### **[0089]**

- Działania niepożądane
- Oznaki życiowe
- EKG
- Parametry klinicznych testów laboratoryjnych

### **Tolerancja**

#### **[0090]**

- Odsetek pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu, przyczyna przerwania udziału w badaniu oraz czas, jaki upłynął do momentu ich wycofania.
- Odsetek pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu z uwagi na działania niepożądane oraz czas, jaki upłynął do momentu ich wycofania.

### **Kwestie statystyczne**

**[0091]** Wielkość próby badanej ustala się w oparciu o następujące założenia:

- liczba potwierdzonych nawrotów w ciągu jednego roku u indywidualnego pacjenta odpowiada rozkładowi Poissona z częstością dla indywidualnego pacjenta stanowiącą parametr  $\lambda$ , gdzie częstości dla indywidualnego pacjenta  $\lambda$  mają rozkład wykładniczy ze średnią  $1/\theta$ , a  $\theta$  oznacza częstość nawrotów w populacji w ujęciu rocznym. Podejście to modeluje ogólną liczbę potwierdzonych nawrotów jako odpowiadającą rozkładowi Poissona z wariancją większą od średniej;
- oczekiwana częstość nawrotów w ujęciu rocznym w populacji pacjentów nieleczonych wynosi  $\theta=0,35$  nawrotu rocznie;
- leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień zmniejsza częstość nawrotów w populacji pacjentów w ujęciu rocznym o co najmniej 30% w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Oznacza to, że oczekiwana częstość nawrotów w ujęciu rocznym w populacjach leczonych GA wynosi co najwyżej  $\theta=0,245$  nawrotu rocznie.

**[0092]** Dodatkowo, przy obliczaniu wielkości próby badanej uwzględniono również:

- 15% pacjentów przestających uczestniczyć w badaniu w okresie leczenia. Ten odsetek pacjentów przestających uczestniczyć w badaniu uwzględnia się w obliczeniach z założeniem, że średnio pacjent, który przestaje uczestniczyć w badaniu dostarcza danych z 6 miesięcy ekspozycji na leczenie.

**[0093]** Metoda Bonferroni'ego w modyfikacji Hochberga (step-up) stosowana jest do zachowania dla doświadczenia błędu typu I w porównaniach wielu grup leczenia z grupą otrzymującą placebo a wartości p dla IAs oblicza się z zastosowaniem funkcji wydatkowania błędu O'Brien-Fleminga.

**[0094]** Symulacja badania z uwzględnieniem powyższych założeń z zastosowaniem regresji Poissona

z quasi-wiarygodnością (wariancja większa od średniej) (SAS<sup>®</sup> PROC GENMOD) wykazała, że całkowita liczba pacjentów wynosząca 1350 (900 pacjentów w grupie otrzymującej 40 mg GA i 450 pacjentów w grupie otrzymującej placebo) daje badaniu w przybliżeniu 90% moc wykrycia istotnej różnicy w ogólnej liczbie potwierdzonych nawrotów, jak to opisano powyżej.

**[0095]** Analiza ogólnej liczby potwierdzonych nawrotów w okresie badania opiera się na regresji Poissona z quasi-wiarygodnością (wariancja większa od średniej) z korektą pod kątem wartości wyjściowych.

**[0096]** Analiza liczby nowych zmian patologicznych obserwowanych na obrazach T<sub>2</sub>-zależnych po 12 miesiącach oraz łącznej liczby dających wzmocnienie zmian patologicznych na obrazach T<sub>1</sub>-zależnych uzyskiwanych w miesiącach 6. i 12. opiera się na regresji dwumianowej ujemnej z korektą pod kątem wartości wyjściowych.

**[0097]** Analiza zaniku mózgu opierać się będzie na analizie kowariancji (ANCOVA).

### **Wyniki**

Pierwszorzędowy punkt końcowy

**[0098]** Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, zmniejsza częstość nawrotów w ujęciu rocznym w populacji pacjentów co najmniej o 30% w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg, jeśli chodzi o zmniejszenie częstości nawrotów w ujęciu rocznym w populacji pacjentów.

Drugorzędowe punkty końcowe

### **[0099]**

- Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, istotnie zmniejsza liczbę nowych zmian patologicznych obserwowanych po 12 miesiącach na obrazach T<sub>2</sub>-zależnych. Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg, jeśli chodzi o zmniejszenie liczby nowych zmian patologicznych obserwowanych po 12 miesiącach na obrazach T<sub>2</sub>-zależnych.
- Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, istotnie zmniejsza łączną liczbę zmian patologicznych dających wzmocnienie na obrazach T<sub>1</sub>-zależnych uzyskanych w miesiącach 6. i 12. Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg, jeśli chodzi o zmniejszenie łącznej liczby zmian patologicznych dających wzmocnienie na obrazach T<sub>1</sub>-zależnych uzyskanych w miesiącach 6. i 12.
- Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, istotnie zmniejsza zanik mózgu, definiowany jako procentowa zmiana objętości mózgu, po 12 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych. Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg w zmniejszeniu zaniku mózgu, definiowanym jako procentowa zmiana objętości mózgu, po 12 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych.

Objaśniające punkty końcowe

### **[0100]**

- Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, istotnie wydłuża czas do

pierwszego potwierdzonego nawrotu choroby w fazie kontrolowanej placebo. Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg, jeśli chodzi o wydłużenie czasu do momentu pierwszego potwierdzonego nawrotu choroby w fazie kontrolowanej placebo.

- Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, istotnie zwiększa odsetek pacjentów bez nawrotu choroby w fazie kontrolowanej placebo. Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg, jeśli chodzi o zwiększenie odsetka pacjentów bez nawrotu choroby w fazie kontrolowanej placebo.
- Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, istotnie zwiększa odsetek pacjentów bez nawrotu choroby w fazie kontrolowanej placebo. Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg, jeśli chodzi o zwiększenie odsetka pacjentów bez nawrotu choroby w fazie kontrolowanej placebo.
- Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, istotnie zmniejsza ogólną liczbę potwierdzonych nawrotów w fazie kontrolowanej placebo, przy których pacjenci wymagali hospitalizacji i/lub dożylnego podawania steroidów. Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg, jeśli chodzi o zmniejszenie ogólnej liczby potwierdzonych nawrotów w fazie kontrolowanej placebo, przy których pacjenci wymagali hospitalizacji i/lub dożylnego podawania steroidów.
- Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, istotnie zmniejsza progresję monitorowanej metodą MRI aktywności choroby u pacjenta. Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg, jeśli chodzi o zmniejszenie progresji monitorowanej metodą MRI aktywności choroby u pacjenta.
- Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, istotnie zmniejsza całkowitą objętość zmian patologicznych obserwowanych po 12 miesiącach na obrazach  $T_2$ -zależnych. Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg, jeśli chodzi o zmniejszenie całkowitej objętości zmian patologicznych obserwowanych po 12 miesiącach na obrazach  $T_2$ -zależnych.
- Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, istotnie zmniejsza liczbę nowych, hipointensywnych zmian patologicznych obserwowanych po 12 miesiącach na wzmocnionych obrazach  $T_1$ -zależnych w porównaniu z obrazem wyjściowym. Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg, jeśli chodzi o zmniejszenie liczby nowych, hipointensywnych zmian patologicznych obserwowanych po 12 miesiącach na wzmocnionych obrazach  $T_1$ -zależnych w porównaniu z obrazem wyjściowym.
- Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, istotnie zmniejsza całkowitą objętość hipointensywnych zmian patologicznych obserwowanych po 12 miesiącach na wzmocnionych obrazach  $T_1$ -zależnych. Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na



tydzień, jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg, jeśli chodzi o zmniejszenie całkowitej objętości hipointensywnych zmian patologicznych obserwowanych po 12 miesiącach na wzmocnionych obrazach T<sub>1</sub>-zależnych.

- Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, istotnie zmniejsza zanik mózgu definiowany procentową zmianą po 12 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych w znormalizowanej objętości substancji szarej i znormalizowanej objętości substancji białej. Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg, jeśli chodzi o zmniejszenie zaniku mózgu definiowanego procentową zmianą po 12 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych w znormalizowanej objętości substancji szarej i znormalizowanej objętości substancji białej.
- Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, istotnie zmniejsza stopień niepełnosprawności w skali EDSS. Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg, jeśli chodzi o zmniejszenie stopnia niepełnosprawności w skali EDSS.
- Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, istotnie zmniejsza odsetek pacjentów z potwierdzoną w skali EDSS progresją w fazie kontrolowanej placebo (progresja o co najmniej 1 punkt w skali EDSS, utrzymująca się przez co najmniej 3 miesiące). Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg, jeśli chodzi o zmniejszenie odsetka pacjentów z potwierdzoną w skali EDSS progresją w fazie kontrolowanej placebo (progresja o co najmniej 1 punkt w skali EDSS, utrzymująca się przez co najmniej 3 miesiące).
- Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, istotnie zmniejsza zmianę po 12 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych (koniec fazy kontrolowanej placebo) liczby punktów w skali EDSS. Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg, jeśli chodzi o zmniejszenie zmiany po 12 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych (koniec fazy kontrolowanej placebo) liczby punktów w skali EDSS.
- Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, istotnie zmniejsza zmianę po 12 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych (koniec fazy kontrolowanej placebo) w indeksie sprawności chodzenia. Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg, jeśli chodzi o zmniejszenie zmiany po 12 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych (koniec fazy kontrolowanej placebo) w indeksie sprawności chodzenia.
- Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, istotnie zmniejsza stopień niepełnosprawności zmierzony za pomocą ankiety EuroQoL (EQ5D). Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg, jeśli chodzi o zmniejszenie stopnia niepełnosprawności zmierzonego za pomocą ankiety EuroQoL (EQ5D).
- Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, istotnie zmniejsza stopień niepełnosprawności zmierzony za pomocą ankiety dotyczącej wpływu ogólnego stanu zdrowia na

wydajność pracy i aktywność (WPAI-GH). Leczenie GA w dawce 40 mg, podskórnie, trzy razy na tydzień, jest skuteczne co najmniej jak podskórne, codzienne podawanie GA w dawce 20 mg, jeśli chodzi o zmniejszenie stopnia niepełnosprawności zmierzonej za pomocą ankiety dotyczącej wpływu ogólnego stanu zdrowia na wydajność pracy i aktywność (WPAI-GH).

### **Omówienie**

**[0101]** Istotną wadą terapii GA jest konieczność codziennych zastrzyków, co może być niekomfortowe. Ponadto, we wszystkich badaniach klinicznych, reakcje w miejscu wstrzyknięcia obserwowane były jako najczęstsze reakcje niepożądane i zgłaszane przez większość pacjentów otrzymujących GA. W badaniach kontrolowanych, odsetek pacjentów zgłaszających te reakcje, co najmniej jednokrotnie, był wyższy po leczeniu GA (70%) niż zastrzykach z placebo (37%). Większość powszechnie zgłaszanych reakcji w miejscu wstrzyknięcia, które były częściej zgłaszane przez pacjentów leczonych GA w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, stanowiły rumień, ból, zgrubienie, świąd, obrzęk, stan zapalny i nadwrażliwość.

**[0102]** Jednakże, w obecnej terapii GA występuje kilka przeszkód i ograniczeń potencjalnych metod, które mają na celu usunięcie tychże wad. Podskórne dostarczanie leku jest ograniczone, po pierwsze przez dopuszczalną objętość zastrzyku. Typowo dopuszcza się nie więcej niż 1 do 2 ml roztworu (Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. Drug Deliv Technol, czerwiec 2009; 9(6):38-42). Po drugie, zachodzi możliwość rozkładu leku w miejscu wstrzyknięcia, który prowadzi do zmniejszenia dostępności biologicznej. Po trzecie, z uwagi na właściwości fizykochemiczne leku, silnie działające leki mogą zostać miejscowo uwięzione w przestrzeni śródmiąższowej, co może prowadzić do dalszego zlokalizowanego podrażnienia, wytrącenia leku i zależnych od stężenia działań niepożądanych (Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. Drug Deliv Technol, czerwiec 2009; 9(6):38-42). Na koniec, z uwagi na złożone zachowanie farmakokinetyczne leku, zmienność w częstości podawania jest niemożliwa do przewidzenia i wymaga badań empirycznych. Na przykład, chociaż kontrolowane badania kliniczne wykazały skuteczność IFN $\beta$ -1b w leczeniu MS, to na stosowanie się pacjenta do wymogów terapii, skuteczność i tolerancję wpływ ma zastosowany schemat dawkowania. Zwykle zwiększenie dawki TFN $\beta$ -1b jest niewystarczające do zwiększenia skuteczności, częstość podawania również musi się zwiększyć (Luca Durelli, J Neurol (2003) 250 [supl. 4]).

**[0103]** Odpowiednio, niniejsze zgłoszenie ujawnia skuteczny schemat dawkowania GA z niską częstością u pacjentów cierpiących na nawracającą postać stwardnienia rozsianego, w tym pacjentów, którzy doświadczyli pierwszego epizodu klinicznego i w badaniu MRI wykazują cechy odpowiadające stwardnieniu rozsianemu. W oparciu o efekty schematu dawkowania we wspomnianych badaniach, oczekuje się, że podawanie trzech zastrzyków podskórnych w okresie siedmiu dni z co najmniej jednym dniem przerwy między każdym zastrzykiem będzie skuteczne również w leczeniu pacjentów, którzy doświadczyli klinicznie izolowanego zespołu (CIS). Stwierdzenie to oparte jest na fakcie, że w międzynarodowym zgłoszeniu patentowym w trybie PCT nr PCT/US2008/013146 (patrz międzynarodowe opublikowane zgłoszenie patentowe nr WO 2009/070298 jak również opublikowany opis patentowy St. Zjedn. Ameryki nr US 2009-0149541 A1) wykazano skuteczność zastrzyku podskórnego w dawce 20 mg/dobę.

### Zastrzeżenia patentowe

1. Lek zawierający octan glatirameru do zastosowania w leczeniu pacjenta cierpiącego na stwardnienie rozlane nawracająco-zwalniające lub który doświadczył pierwszego epizodu klinicznego i u którego występuje wysokie ryzyko rozwinięcia się klinicznie potwierdzonego stwardnienia rozlanego, który jest przeznaczony do podawania w schemacie trzech zastrzyków podskórnych octanu glatirameru w dawce 40 mg co siedem dni, z co najmniej jednym dniem przerwy między każdym zastrzykiem podskórnym.
2. Octan glatirameru do zastosowania w schemacie trzech zastrzyków podskórnych octanu glatirameru w dawce 40 mg co siedem dni z co najmniej jednym dniem przerwy między każdym zastrzykiem podskórnym, do zastosowań w leczeniu pacjenta cierpiącego na stwardnienie rozlane nawracająco-zwalniające lub który doświadczył pierwszego epizodu klinicznego i u którego występuje wysokie ryzyko rozwinięcia się klinicznie potwierdzonego stwardnienia rozlanego.
3. Lek do zastosowania według zastrz. 1 lub octan glatirameru do zastosowania według zastrz. 2, znamienny tym, że leczenie obejmuje zmniejszenie częstości nawrotów, zmniejszenie średniej łącznej liczby zmian patologicznych dających wzmocnienie sygnału przez Gd w mózgu pacjenta, zmniejszenie średniej liczby nowych zmian patologicznych mózgu pacjenta obserwowanych na obrazach T<sub>2</sub>-zależnych, zmniejszenie łącznej liczby dających wzmocnienie zmian patologicznych na obrazach T<sub>1</sub>-zależnych, zmniejszenie zaniku mózgu u pacjenta, wydłużenie czasu do potwierdzonego nawrotu choroby u pacjenta, zmniejszenie ogólnej liczby potwierdzonych nawrotów choroby u pacjenta, zmniejszenie progresji monitorowanej metodą MRI aktywności choroby u pacjenta, zmniejszenie całkowitej objętości zmian patologicznych obserwowanych na obrazach T<sub>2</sub>-zależnych u pacjenta, zmniejszenie liczby nowych hypointensywnych zmian patologicznych na wzmocnionych obrazach T<sub>1</sub>-zależnych u pacjenta, zmniejszenie całkowitej objętości hipointensywnych zmian patologicznych na wzmocnionych obrazach T<sub>1</sub>-zależnych, zmniejszenie stopnia niepełnosprawności w skali EDSS u pacjenta, zmniejszenie zmiany liczby punktów w skali EDSS u pacjenta, zmniejszenie zmiany w indeksie sprawności chodzenia u pacjenta, zmniejszenie stopnia niepełnosprawności zmierzonego za pomocą ankiety EuroQoL (EQ5D) u pacjenta, lub zmniejszenie stopnia niepełnosprawności zmierzonego za pomocą ankiety dotyczącej wpływu ogólnego stanu zdrowia na wydajność pracy i aktywność (WPAI-GH) u pacjenta.
4. Lek do zastosowania według zastrz. 1, lub octan glatirameru do zastosowania według zastrz. 2, znamienny tym, że częstość natychmiastowej reakcji organizmu po zastrzyku lub reakcji w miejscu wstrzyknięcia w odniesieniu do częstości doświadczanej przy codziennym podskórnym podawaniu 20 mg octanu glatirameru jest zmniejszona.
5. Lek do zastosowania według zastrz. 1 lub octan glatirameru do zastosowania według zastrz. 2, znamienny tym, że tolerancja u pacjenta w odniesieniu do codziennego podskórnego podawania

octanu glatirameru w dawce 20 mg jest zwiększona, przy czym zwiększona tolerancja obejmuje zmniejszoną częstość natychmiastowej reakcji organizmu po zastrzyku lub zmniejszoną częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia, każda w odniesieniu do częstości doświadczanej przy codziennym, podskórnym podawaniu octanu glatirameru w dawce 20 mg.

**6.** Lek lub octan glatirameru, do zastosowania według zastrz. 4 albo 5, znamieny tym, że natychmiastowa reakcja organizmu po zastrzyku to palpacje, uczucie gorąca, nagłe zaczerwienienie twarzy, rzuty gorąca, tachykardia, duszność, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, osłabienie, ból pleców, zakażenie bakteryjne, dreszcze, torbiel, obrzęk twarzy, gorączka, zespół grypowy, zakażenie, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia, pręga w miejscu wstrzyknięcia, ból szyi, ból, migrena, omdlenie, tachykardia, rozszerzenie naczyń, jadłowstręt, biegunka, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenie żołądkowo-jelitowe, mdłości, wymioty, wybroczyna, obrzęk obwodowy, ból stawu, pobudzenie, niepokój, konsternacja, opadanie stopy, hipertonia, nerwowość, oczopląs, zaburzenie mowy, drżenie, zawroty głowy, zapalenie oskrzeli, duszność, kurcz krtani, nieżyt nosa, rumień, opryszczka, świąd, wysypka, guzek skórny, poty, pokrzywka, ból ucha, zaburzenie wzroku, bolesne miesiączkowanie, nagłe parcie na mocz lub kandydoza pochwy.

**7.** Lek lub octan glatirameru, do zastosowania według zastrz. 4 albo 5, znamieny tym, że reakcja w miejscu wstrzyknięcia to rumień, krwawienie, stwardnienie, stan zapalny, zgrubienie, ból, świąd, pokrzywka lub pręga, pojawiające się natychmiast wokół miejsca wstrzyknięcia.

**8.** Lek do zastosowania według któregośkolwiek z zastrz. 1 albo 3-8, znamieny tym, że lek to kompozycja farmaceutyczna zawierająca 40 mg/ml octanu glatirameru.

**9.** Lek do zastosowania według któregośkolwiek z zastrz. 1 albo 3-8 lub octan glatirameru do zastosowania według któregośkolwiek z zastrz. 2-7, znamieny tym, że leczenie obejmuje zmniejszenie częstości nawrotów u pacjenta.

**10.** Lek do zastosowania według któregośkolwiek z zastrz. 1 albo 3-8 do zastosowania w celu zmniejszenia częstości nawrotów u będącego człowiekiem pacjenta cierpiącego na nawracająco-zwalniające stwardnienie rozsiane.

**11.** Octan glatirameru do zastosowania według któregośkolwiek z zastrz. 2-7 do zmniejszania częstości nawrotów u będącego człowiekiem pacjenta cierpiącego na stwardnienie rozsiane nawracająco-zwalniające.

**12.** Lek do zastosowania według któregośkolwiek z zastrz. 1 albo 3-8 do zastosowania w leczeniu będącego człowiekiem pacjenta, który doświadczył pierwszego epizodu klinicznego i u którego występuje wysokie ryzyko rozwinięcia się klinicznie potwierdzonego stwardnienia rozsianego.

**13.** Octan glatirameru do zastosowania według któregośkolwiek z zastrz. 2-7 do leczenia będącego człowiekiem pacjenta, który doświadczył pierwszego epizodu klinicznego i u którego występuje wysokie ryzyko rozwinięcia się klinicznie potwierdzonego stwardnienia rozsianego.

**14.** Lek do zastosowania według któregośkolwiek z zastrz. 1, 3-9, 10 albo 12, lub octan glatirameru do zastosowania według któregośkolwiek z zastrz. 2-7, 9, 11 albo 13, znamieny tym, że pacjent

doświadczyl pierwszego epizodu klinicznego i występuje u niego wysokie ryzyko rozwinięcia się klinicznie potwierdzonego stwardnienia rozsianego i przy czym pacjent ma co najmniej 1 zmianę patologiczną mózgu wykrywalną badaniem MRI sugerującą stwardnienie rozsiane.

**15.** Lek do zastosowania według któregośkolwiek z zastrz. 1, 3-10, 12 albo 14, lub octan glatirameru do zastosowania według któregośkolwiek z zastrz. 2-7, 9, 11 albo 13-14, znamienny tym, że octan glatirameru podaje się samodzielnie z zastosowaniem ampułkostrzykawki.

## ODNIESIENIA LITERATUROWE CYTOWANE W OPISIE

Ta lista odniesień literaturowych cytowanych przez zgłaszającego podana jest wyłącznie dla informacji czytającego. Nie stanowi ona części europejskiego dokumentu patentowego. Chociaż dokonano wszelkich starań w celu zebrania tych odniesień, to nie można wykluczyć błędów lub pominięć a Europejski Urząd Patentowy zrzeka się wszelkiej odpowiedzialności w tym zakresie.

### Dokumenty patentowe cytowane w opisie

- US 20020055466 A1, R. Aharoni [0012]
- US 20050014694 A1, V. Wee Yong [0012]
- US 20020077278 A1, Young [0012]
- US 20030004099 A1 [0012]
- US 20020037848 A1, Eisenbach-Schwartz [0012]
- US 6514938 B1, Gad [0012]
- WO 0160392 A, Gilbert [0012]
- 
- WO 0027417 A, Aharoni [0012]
- WO 0197846 A, Moses [0012]
- US 20070161566 A1 [0012]
- US 2008013146 W [0103]
- WO 2009070298 A [0103]
- US 20090149541 A1 [0103]

### Literatura niepatentowa cytowana w opisie

- *Multiple sclerosis: its diagnosis, symptoms, types and stages*, 2003, albany.net/.about .tjc/multiple-sclerosis.html [0007]
- *What are the Types of Multiple Sclerosis?*, 2005, <imagine.com/multiple-sclerosis/types-of-ms.asp?mode=1> [0007]
- *Types of Multiple Sclerosis (MS)*, 2005, themc-fox.com/multiple-sclerosis/types-of-ms/types-of-multiple-sclerosis.htm [0008]
- Copaxone. Physician's Desk Reference. Medical Economics Co., Inc, 2005, 3115 [0009]
- Copaxone. Full Prescribing Information. FDA Marketing Label, February 2009 [0011]
- **G. COMI i in.** 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 Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2001, tom 49, 290-297 [0013]
- **POSER i in.** *Neurology*, marzec 1983, tom 13 (3), 227-230 [0062]
- *Ann Neurol*, 2005, tom 58, 840-846 [0083]
- **KANSARA V; MITRA A; WU Y.** Subcutaneous Delivery. *Drug Deliv Technol*, czerwiec 2009, tom 9 (6), 38-42 [0102]
- **LUCA DURELLI.** *J Neurol*, 2003, tom 250 (4) [0102]