

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 347**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

A61K 38/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10160099 .7**

96 Fecha de presentación: **15.04.2010**

97 Número de publicación de la solicitud: **2275086**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2011**

54 Título: **Formulación de volumen reducido de acetato de glatirámico y procedimientos de administración**

30 Prioridad:
29.01.2010 US 337011 P
20.07.2009 US 271340 P
15.07.2009 US 271009 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2012

73 Titular/es:
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.
5 Basel Street, P.O. Box 3190
49131 Petach-Tikva

72 Inventor/es:
Altman, Ayelet;
Saltkill, Doris;
Tomlinson, Dalton L y
El-Gad, Tomer

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 383 347 T3

DESCRIPCIÓN

Formulación de volumen reducido de acetato de glatirámico y procedimientos de administración

A lo largo de esta solicitud se hace referencia a diversas publicaciones mediante números arábigos entre paréntesis. La cita completa de la referencia correspondiente aparece al final de la memoria descriptiva, antes de las reivindicaciones.

Antecedentes de la invención

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, debilitante del sistema nervioso central (SNC) con un curso o recidivante-remitente (RR) o progresivo que conduce al deterioro neurológico y la discapacidad. En el momento del diagnóstico inicial, la EMRR es la forma más común de la enfermedad (1) que se caracteriza por episodios agudos impredecibles de disfunción neurológica (recidivas), seguidos de una recuperación variable y periodos de estabilidad clínica. La gran mayoría de los pacientes con EMRR desarrollan en último término la enfermedad progresiva secundaria (PS) con o sin recidivas superpuestas. Alrededor del 15 % de los pacientes desarrollan un deterioro constante de su función neurológica desde el principio; esta forma se denomina EM progresiva primaria (PP). También se considera que los pacientes que han experimentado un único acontecimiento clínico (síndrome clínicamente aislado o "SCA") y que muestran diseminación de lesiones en escáneres por resonancia magnética nuclear (RMN) subsiguientes de acuerdo con los criterios de McDonald tienen EM recidivante (2).

Cada vez existen más pruebas de estudios de patofisiología, patología, clínicos y de RMN de que el daño axonal y la inflamación asociada son característicos de la EM y pueden aparecer temprano en el curso de la enfermedad. Se cree que una confluencia de elementos debe estar presente para que se produzca la EM: predisposición genética, desregulación inmunitaria y uno o más factores ambientales. Aunque la prevalencia varía considerablemente en todo el mundo, la EM es la causa más común de discapacidad neurológica crónica en adultos jóvenes (3, 4). Anderson et al. calcularon que había aproximadamente 350.000 pacientes diagnosticados por médicos con EM en Estados Unidos en 1990 (aprox. 140 por 100.000 habitantes) (5). Se calcula que aproximadamente 2,5 millones de individuos están afectados en todo el mundo (6). En general, se ha observado una tendencia hacia una prevalencia y una incidencia crecientes de la EM en todo el mundo, aunque los motivos de esta tendencia no se comprenden totalmente (5).

Los enfoques de tratamiento actuales consisten en i) tratamiento de los síntomas ii) tratamiento de recidivas agudas con corticoesteroides y iii) tratamiento destinado a modificar el curso de la enfermedad. Los tratamientos aprobados actualmente se dirigen a los procesos inflamatorios de la enfermedad. Se considera que la mayoría de ellos actúan como inmunomoduladores, pero sus mecanismos de acción no se han elucidado completamente. También se usan agentes citotóxicos o inmunosupresores en algunos pacientes tras el fracaso de los tratamientos convencionales.

Inyección de acetato de glatirámico

El acetato de glatirámico (AG) es el principio activo del Copaxone[®], un producto comercializado indicado para la reducción de la frecuencia de las recidivas en pacientes con EMRR. El acetato de glatirámico consiste en las sales de acetato de polipéptidos sintéticos que contienen cuatro aminoácidos naturales: L-ácido glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina. El peso molecular promedio del acetato de glatirámico es de entre 5.000 y 9.000 daltons. El medicamento comercializado, Copaxone[®], contiene 20 mg de acetato de glatirámico y 40 mg de manitol en 1,0 ml de agua para inyectables.

Aunque se ha investigado ampliamente, el mecanismo de acción del AG en seres humanos sigue siendo incierto y ha sido objeto de varias revisiones recientes (7, 8, 9, 10). De acuerdo con los datos de farmacología clínicos y preclínicos acumulados en las últimas cuatro décadas de investigación, parece que el mecanismo de acción del AG se ocupa de los mecanismos patológicos principales que dirigen la EM, es decir, antiinflamación, remielinización y neuroprotección (prevención de pérdida axonal) (11).

Los datos disponibles actualmente sugieren que, tras la inyección subcutánea (sc), el AG se une a moléculas HLA de clase II (DR) sobre células presentadoras de antígeno en los ganglios linfáticos. Como consecuencia, el AG puede bloquear la activación de linfocitos T que reaccionan con mielina o convertir estas células en anérgicas. Además, el AG induce linfocitos Th2 específicos de AG que atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) y producen la supresión inespecífica como resultado del reconocimiento cruzado de antígenos de mielina. Estas células segregan tanto citocinas antiinflamatorias como factores neurotróficos y, por lo tanto, inducen funciones tanto antiinflamatorias como neuroprotectoras (12).

La experiencia clínica con el AG consiste en la información obtenida a partir de ensayos clínicos completados y en curso y a partir de la experiencia posterior a su comercialización. El programa clínico incluye tres estudios a doble ciego, controlados con placebo en sujetos con EMRR tratados con 20 mg/día de AG (13, 14, 15). Se observó una reducción significativa del número de recidivas, en comparación con el placebo. En el mayor estudio controlado, la tasa de recidiva se redujo en un 32 % desde 1,98 con placebo a 1,34 con AG 20 mg. El AG 20 mg ha demostrado también efectos beneficiosos sobre el placebo en parámetros de RMN pertinentes a la EMRR. Se demostró un efecto significativo en la mediana acumulada del número de lesiones realizadas con Gd durante 9 meses de

tratamiento (11 lesiones en el grupo de 20 mg en comparación con 17 lesiones bajo placebo).

El programa clínico con AG también incluye un estudio a doble ciego en sujetos con EM crónica-progresiva (16), un estudio a doble ciego controlado con placebo en pacientes progresivos primarios (17), un estudio a doble ciego controlado con placebo en pacientes con SCA (20, 21) y numerosos estudios abiertos y de uso compasivo, principalmente en EMRR. El uso clínico del AG se ha revisado y publicado ampliamente en la bibliografía actual (18, 19, 22, 23).

Los datos de seguridad acumulados para el AG en ensayos clínicos indican que el medicamento es seguro y se tolera bien. Sin embargo, una reacción denominada reacción inmediata posterior a la inyección (RIPI) que consiste en uno o más de los siguientes síntomas: vasodilatación, dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia se comunicó para el 31 % de los pacientes con AG frente al 13 % con placebo. Reacciones adversas adicionales comunicadas por pacientes tratados con AG 20 mg con una incidencia al menos un 2 % mayor que con placebo, fueron dolor, náuseas, ansiedad, erupción, dolor de espalda, escalofríos, edema facial, reacción local, linfadenopatía, vómitos, aumento de peso, temblor, trastornos de la piel, trastorno ocular, candidiasis vaginal y atrofia del sitio de inyección.

En todos los ensayos clínicos, se observó que las reacciones en el sitio de inyección eran las reacciones adversas más frecuentes y las comunicaron la mayoría de los pacientes que recibieron AG. En estudios controlados, la proporción de pacientes que comunicaron estas reacciones, al menos una vez, fue mayor después del tratamiento con inyecciones de AG (70 %) que de placebo (37 %). Las reacciones en el sitio de inyección más comunes comunicadas, que se comunicaron con más frecuencia en pacientes con AG frente a los tratados con placebo, fueron eritema, dolor, masas, prurito, edema, inflamación e hipersensibilidad.

La reducción del número y/o la intensidad de las reacciones en el sitio de inyección con el fin de promover el cumplimiento y mejorar la calidad de vida del paciente sigue siendo un problema con el tratamiento con AG. Sin embargo, para un medicamento compuesto por péptidos y cuyo mecanismo de acción no se entiende, los efectos de cualquier modificación no pueden predecirse fácilmente. Las modificaciones de la formulación puede afectar a la eficacia de forma impredecible. Para acomodar una dosis requerida indicada en un volumen de inyección limitado, un fármaco de polipéptido debe administrarse a concentraciones altas. Esto, por sí solo, constituye un problema significativo cuando se trabaja con péptidos de solubilidad baja tales como el acetato de glatirámico, que se describe como "escasamente soluble" (27). Además, las disoluciones de polipéptidos concentradas son propensas a presentar problemas adicionales. Tales formulaciones padecen un periodo de validez escaso, una turbidez inaceptable, cambios de pH, degradación química incluyendo hidrólisis y agregación (tanto reversible como irreversible) y aumentos de la viscosidad; todas las cuales reducen potencialmente su periodo de validez y su biodisponibilidad (25).

La administración de fármacos mediante inyección subcutánea da lugar al suministro del fármaco a la zona intersticial bajo la piel. El entorno líquido del espacio intersticial es esencialmente el del plasma, aunque las proteínas que lo constituyen están a una concentración menor. Este medio fisiológico pueden entrar en conflicto con las características de solubilidad del fármaco peptídico concentrado (26). Después de la inyección, la interacción del fármaco administrado con el entorno intersticial determina el patrón de absorción del péptido. Las características de la formulación, en particular la concentración, el volumen de inyección y el pH, influyen en la tasa de difusión y absorción por el paciente. Dado que el intersticio también comprende una matriz fibrosa de colágeno y glucosaminoglucanos, actúa como una barrera para la difusión y la permeabilidad del fármaco. Como consecuencia, los fármacos suministrados en forma concentrada al espacio intersticial pueden ser sensibles a la degradación enzimática en el sitio de inyección, a la precipitación y/o agregación en el líquido intersticial y a mecanismos endocíticos/fagocíticos (26). Por lo tanto, para un medicamento peptídico tal como el acetato de glatirámico, se requieren pruebas clínicas para determinar si cualquier modificación puede reducir eficazmente el número y la intensidad de las reacciones en el sitio de inyección mientras sigue manteniendo sustancialmente la eficacia terapéutica.

El documento WO 2006/029036 divulga dosis unitarias de 1 ml que contienen 20 mg de acetato de glatirámico y 40 mg de manitol.

El documento US 2007/161566 divulga dosis unitarias de 1 ml que contienen 40 mg de acetato de glatirámico y 40 mg de manitol.

Sumario de la invención

Esta invención proporciona un procedimiento para reducir la frecuencia de las recidivas en un paciente humano afectado de esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR) que comprende administrar al paciente mediante inyección subcutánea 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol.

La invención también proporciona un procedimiento para reducir la frecuencia de las recidivas en un paciente humano que experimentó un primer episodio clínico coherente con la esclerosis múltiple y que tiene al menos una lesión coherente con la esclerosis múltiple que comprende administrar al paciente mediante inyección subcutánea

0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol.

Esta invención también proporciona un dispositivo de ayuda para la inyección que comprende:

- 5 una primera envoltura exterior con una primera cavidad interna y una primera y una segunda abertura dispuestas de forma opuesta y
una segunda envoltura exterior conectada de manera que puede moverse y retirarse con la primera envoltura exterior, teniendo la segunda envoltura exterior una segunda cavidad interna con al menos una primera abertura orientada hacia la segunda abertura de la primera envoltura exterior;
un botón configurado para iniciar una inyección;
- 10 un elemento de cierre de la inyección configurado para evitar el inicio de una inyección en ausencia de una fuerza de compresión predeterminada entre el segundo conjunto y el primer conjunto;
un elemento de almacenamiento de energía de inyección configurado para absorber y retener una cantidad predeterminada de energía de inyección aplicada a una jeringuilla situada dentro de al menos una de las cavidades primera y segunda durante una inyección;
- 15 un activador de inyección configurado para aplicar, tras el inicio de una inyección, la energía de inyección a la jeringuilla con el fin de desplazar una cantidad predeterminada de materia desde dentro de la jeringuilla;
un indicador de cierre de la inyección configurado para indicar a un usuario si el elemento de cierre de la inyección está en estado cerrado;
- 20 un indicador de finalización de la inyección configurado para indicar a un usuario cuándo se ha desplazado la cantidad de materia predeterminada desde dentro de la jeringuilla; y, o bien
i) un director de la atención configurado para dirigir la atención de un usuario hacia el indicador de finalización de la inyección, o bien
ii) un elemento de agarre exterior formado de un material mas blando que la segunda cubierta exterior y dispuesto en la superficie externa de la segunda envoltura exterior; y rebordes formados en una superficie exterior del elemento de agarre exterior con el fin de incrementar la fricción entre el elemento de agarre exterior y una mano de un ser humano, o
iii) un color del indicador de cierre de la inyección se configura para que contraste sustancialmente con un color de al menos una de la primera envoltura y la segunda envoltura exteriores, y el indicador de cierre de la inyección se configura para estar sustancialmente oculto de la vista de un usuario en presencia de la cantidad predeterminada de fuerza de compresión entre la segunda cubierta y la primera cubierta exteriores.
- 30

Esta invención proporciona una jeringuilla precargada con 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol.

- 35 Esta invención también proporciona una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol para su uso en la reducción de la frecuencia de las recaídas en un paciente humano afectado de esclerosis múltiple recidivante, remitente (EMRR).

Esta invención proporciona adicionalmente una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol para su uso en la reducción de la frecuencia de recaídas en un paciente humano que experimentó un primer episodio clínico coherente con la esclerosis múltiple y que tiene al menos una lesión coherente con la esclerosis múltiple.

- 40 Esta invención proporciona también una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol para su uso en la reducción de la frecuencia de recaídas en un paciente humano que experimentó un primer episodio clínico coherente con la esclerosis múltiple y que presenta un riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD).

- 45 Esta invención proporciona una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol para su uso en la reducción de la frecuencia de recaídas en un paciente humano que experimentó un primer episodio clínico coherente con la esclerosis múltiple y que tiene al menos dos lesiones asintomáticas en las RMN características de la esclerosis múltiple.

- 50 Esta invención proporciona además un uso de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente humano afectado de esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR).

Esta invención proporciona además un uso de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente humano que experimentó un primer episodio clínico coherente con la esclerosis múltiple y que tiene al menos una lesión coherente con la esclerosis múltiple.

- 5 Esta invención proporciona también una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol para su uso en el tratamiento de un paciente humano que experimentó un primer episodio clínico coherente con la esclerosis múltiple y que se ha determinado que presenta un riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD).

- 10 Esta invención proporciona un uso de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente humano que experimentó un primer episodio clínico coherente con la esclerosis múltiple y que tiene al menos dos lesiones asintomáticas en las RMN características de la esclerosis múltiple.

- 15 Esta invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un paciente humano afectado de esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR) que comprende una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol.

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un paciente humano que experimentó un primer episodio clínico coherente con la esclerosis múltiple y que tiene al menos una lesión coherente con la esclerosis múltiple que comprende una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol.

- 20 Esta invención proporciona un procedimiento para tratar a un paciente que padece una forma recidivante de esclerosis múltiple que comprende administrar periódicamente al paciente mediante inyección subcutánea una dosis de 20 mg de una composición farmacéutica, en el que la inyección subcutánea se administra por inyección automática y en el que la composición farmacéutica comprende 20 mg de acetato de glatirámico en 0,5 ml de disolución, para de este modo tratar al paciente.

- 25 Esta invención proporciona una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol para su uso en la reducción de la frecuencia de las reagudizaciones clínicas o la reducción del número y el volumen de lesiones cerebrales activas en las RMN en un paciente humano afectado de esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR).

- 30 Esta invención proporciona también una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol para su uso en el retraso de la aparición de la esclerosis múltiple clínicamente definida o en la reducción del número y el volumen de lesiones cerebrales activas en las RMN en un paciente humano que experimentó un único acontecimiento desmielinizante y que se considera que presenta riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.

- 35 Esta invención proporciona un uso de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol para reducir la frecuencia de las reagudizaciones clínicas o reducir el número y el volumen de lesiones cerebrales activas en las RMN en un paciente humano afectado de esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR).

- 40 Esta invención proporciona también un uso de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol para retrasar la aparición de la esclerosis múltiple clínicamente definida o reducir el número y el volumen de las lesiones cerebrales activas en las RMN en un paciente humano que experimentó un único acontecimiento desmielinizante y que se considera que presenta riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.

- 45 Esta invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un paciente humano afectado de esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR) que comprende una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol.

Esta invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un paciente humano que experimentó un único episodio desmielinizante y que se considera que presenta riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida que comprende una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol.

- 50 **Breve descripción de las figuras**

Figura 1.

Gráfica de las puntuaciones totales de EAV inmediata total diarias para la población IDT

Figura 2.

Gráfica de las puntuaciones totales de EAV inmediata total diarias para la población PP.

Figura 3.

Gráfica de las puntuaciones totales de EAV a los 5 minutos total diarias para la población IDT.

Figura 4 (A-D).

- 5 Gráficas de las puntuaciones de RLSI a los 5 minutos diarias promedio para la población IDT; edema (A), enrojecimiento (B), prurito (C) y bultos (D) fueron los 4 síntomas considerados como RLSI durante el estudio.

Figura 5 (A-D).

Gráficas de las puntuaciones de RLSI a las 24 horas diarias promedio para la población IDT; edema (A), enrojecimiento (B), prurito (C) y bultos (D) fueron los 4 síntomas considerados como RLSI durante el estudio.

10 **Figura 6.**

Diseño de un dispositivo de autoinyección para 0,5 ml de Copaxone®.

Figura 7 (A-D).

Instrucciones de uso para el dispositivo de auto-inyección.

Figura 8.

- 15 Empaquetado para el dispositivo de autoinyección.

Descripción detallada de la invención

- Esta invención proporciona un procedimiento para reducir la frecuencia de las recidivas en un paciente humano afectado de esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR) que comprende administrar al paciente mediante inyección subcutánea 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámero y 20 mg de manitol.

- La invención también proporciona un procedimiento para reducir la frecuencia de las recidivas en un paciente humano que experimentó un primer episodio clínico coherente con la esclerosis múltiple y que tiene al menos una lesión coherente con la esclerosis múltiple que comprende administrar al paciente mediante inyección subcutánea 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámero y 20 mg de manitol.

De acuerdo con cualquier realización de los procedimientos divulgados en el presente documento, el pH de la disolución farmacéutica acuosa es de 5,5 a 7,0.

De acuerdo con cualquier realización de los procedimientos divulgados en el presente documento, los 20 mg de acetato de glatirámero no forman agregados de polipéptido en los 0,5 ml de disolución farmacéutica acuosa.

- 30 De acuerdo con cualquier realización de los procedimientos divulgados en el presente documento, los 20 mg de acetato de glatirámero no precipitan en el entorno subcutáneo después de la inyección.

De acuerdo con cualquier realización de los procedimientos divulgados en el presente documento, los 20 mg de acetato de glatirámero se absorben por el paciente después de la inyección subcutánea.

- 35 De acuerdo con cualquier realización de los procedimientos divulgados en el presente documento, los 20 mg de acetato de glatirámero en 0,5 ml de disolución se absorben por el paciente al menos tan fácilmente con 20 mg de acetato de glatirámero en 1 ml de disolución.

De acuerdo con cualquier realización de los procedimientos divulgados en el presente documento, los 20 mg de acetato de glatirámero en 0,5 ml de disolución se coinyectan con un vasodilatador.

- 40 De acuerdo con cualquier realización de los procedimientos divulgados en el presente documento, los 20 mg de acetato de glatirámero en 0,5 ml de disolución se coinyectan con un vasoconstrictor.

De acuerdo con cualquier realización de los procedimientos divulgados en el presente documento, los 20 mg de acetato de glatirámero en 0,5 ml de disolución se coinyectan con una enzima modificadora de la matriz extracelular.

- 45 De acuerdo con cualquier realización de los procedimientos divulgados en el presente documento, la inyección subcutánea se administra en la parte posterior superior del brazo, en la zona del estómago fuera de una zona de 2 pulgadas (5,08 cm) en torno al ombligo, en el cuadrante posterior-exterior superior de las nalgas o en la zona frontal y exterior del muslo 2 pulgadas (5,08 cm) por encima de la rodilla y 2 pulgadas (5,08 cm) por debajo de la ingle.

De acuerdo con cualquier realización de los procedimientos divulgados en el presente documento, el dolor asociado con la inyección subcutánea se reduce con relación al dolor asociado con la inyección subcutánea de 1,0 ml de una disolución farmacéutica acuosa de 20 mg de acetato de glatirámico y 40 ml de manitol.

- 5 En una realización de los procedimientos divulgados, el dolor es la valoración del dolor por la inyección total comunicada por el paciente en una escala analógica visual (EAV) que se produce inmediatamente después de la inyección.

En una realización adicional de los procedimientos divulgados, la valoración del dolor por la inyección total comunicada por el paciente se reduce aproximadamente en un 27 %.

- 10 En otra realización de los procedimientos divulgados, el dolor es la valoración del dolor por la inyección total comunicada por el paciente en una escala analógica visual (EAV) experimentado cinco minutos después de la inyección subcutánea.

En una realización adicional de los procedimientos divulgados, la valoración del dolor por la inyección total experimentado cinco minutos después de la inyección subcutánea comunicada por el paciente se reduce aproximadamente en un 31 %.

- 15 En otra realización de los procedimientos divulgados, el dolor es la presencia de dolor inmediato después de la inyección subcutánea.

En otra realización más de los procedimientos divulgados, la presencia de dolor inmediato se reduce aproximadamente en un 19 %.

- 20 En una realización de los procedimientos divulgados, el dolor es la presencia de dolor cinco minutos después de la inyección subcutánea.

En una realización adicional de los procedimientos divulgados, la presencia de dolor cinco minutos después de la inyección subcutánea se reduce aproximadamente en un 19 %.

- 25 En otra realización más de los procedimientos divulgados, el número total o la intensidad total de las reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) se reduce con relación al número total o la intensidad total de RLSI asociadas con la inyección subcutánea de 1,0 ml de una disolución farmacéutica acuosa de 20 mg de acetato de glatirámico y 40 mg de manitol.

En una realización adicional de los procedimientos divulgados, el número total o la intensidad total de las reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) cinco minutos después la inyección subcutánea se reduce.

- 30 En otra realización más de los procedimientos divulgados, el número total de las reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) cinco minutos después la inyección subcutánea se reduce aproximadamente en un 24 %.

En una realización adicional de los procedimientos divulgados, la intensidad total de las reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) cinco minutos después la inyección subcutánea se reduce aproximadamente en un 29 %.

En una realización de los procedimientos divulgados, el número total o la intensidad total de las reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) 24 horas después la inyección de glatirámico se reduce.

- 35 En otra realización de los procedimientos divulgados, el número total de las reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) 24 horas después la inyección subcutánea se reduce aproximadamente en un 23 %.

En otra realización más de los procedimientos divulgados, la intensidad total de las reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) 24 horas después la inyección subcutánea se reduce aproximadamente en un 25 %.

- 40 De acuerdo con cualquier realización de los procedimientos divulgados en el presente documento, la puntuación de reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) a los cinco minutos diaria se reduce con relación a la puntuación de RLSI a los 5 minutos diaria asociada con la inyección subcutánea de 1,0 ml de una disolución farmacéutica acuosa de 20 mg de acetato de glatirámico y 40 mg de manitol.

- 45 De acuerdo con cualquier realización de los procedimientos divulgados en el presente documento, la puntuación de reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) a las 24 horas diaria se reduce con relación a la puntuación de RLSI a las 24 horas diaria asociada con la inyección subcutánea de 1,0 ml de una disolución farmacéutica acuosa de 20 mg de acetato de glatirámico y 40 mg de manitol.

En una realización adicional de los procedimientos divulgados, las reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) comprenden enrojecimiento, prurito y formación de un bulto.

- 50 En otra realización más de los procedimientos divulgados, el porcentaje de pacientes que no comunican reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) 5 minutos después de la inyección se incrementa con relación al porcentaje de

pacientes que no comunican RLSI 5 minutos después de la inyección subcutánea de 1,0 ml de una disolución farmacéutica acuosa de 20 mg de acetato de glatirámico y 40 mg de manitol.

En una realización adicional de los procedimientos divulgados, el porcentaje de pacientes que no comunican reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) se incrementa 3 veces.

- 5 En una realización de los procedimientos divulgados, el porcentaje de pacientes que no comunican reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) 24 horas después de la inyección se incrementa con relación al porcentaje de pacientes que no comunican RLSI 24 horas después de la inyección subcutánea de 1,0 ml de una disolución farmacéutica acuosa de 20 mg de acetato de glatirámico y 40 mg de manitol.

- 10 En una realización adicional de los procedimientos divulgados, el porcentaje de pacientes que no comunican reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) se incrementa aproximadamente en un 50 %.

De acuerdo con cualquier realización de los procedimientos divulgados en el presente documento, los 0,5 ml de disolución farmacéutica acuosa están en una jeringuilla precargada.

- 15 En otra realización más de los procedimientos divulgados, la administración se realiza mediante un dispositivo automático de inyección subcutánea que contiene la jeringuilla precargada y un medio para iniciar la inyección subcutánea, completar la inyección subcutánea e indicar al usuario que se ha completado la inyección subcutánea de los 0,5 ml de disolución farmacéutica acuosa.

- 20 En una realización adicional de los procedimientos divulgados, los 0,5 ml de disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol es al menos tan eficaz como 1,0 ml de una disolución farmacéutica acuosa de 20 mg de acetato de glatirámico y 40 mg de manitol en la reducción de la frecuencia de las recidivas en un paciente humano afectado de esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR).

Esta invención también proporciona un dispositivo de ayuda para la inyección que comprende:

- una primera envoltura exterior con una primera cavidad interna y una primera y una segunda abertura dispuestas de forma opuesta y
- 25 una segunda envoltura exterior conectada de manera que puede moverse y retirarse con la primera envoltura exterior, teniendo la segunda envoltura exterior una segunda cavidad interna con al menos una primera abertura orientada hacia la segunda abertura de la primera envoltura exterior;
- un botón configurado para iniciar una inyección;
- un elemento de cierre de la inyección configurado para evitar el inicio de una inyección en ausencia de una fuerza de compresión predeterminada entre el segundo conjunto y el primer conjunto;
- 30 un elemento de almacenamiento de energía de inyección configurado para absorber y retener una cantidad predeterminada de energía de inyección aplicada a una jeringuilla situada dentro de al menos una de las cavidades primera y segunda durante una inyección;
- un activador de inyección configurado para aplicar, tras el inicio de una inyección, la energía de inyección a la jeringuilla con el fin de desplazar una cantidad predeterminada de materia desde dentro de la jeringuilla;
- 35 un indicador de cierre de la inyección configurado para indicar a un usuario si el elemento de cierre de la inyección está en estado cerrado;
- un indicador de finalización de la inyección configurado para indicar a un usuario cuándo se ha desplazado la cantidad de materia predeterminada desde dentro de la jeringuilla; y, o bien
- 40 i) un director de la atención configurado para dirigir la atención de un usuario hacia el indicador de finalización de la inyección, o bien
- ii) un elemento de agarre exterior formado de un material mas blando que la segunda cubierta exterior y dispuesto en la superficie externa de la segunda envoltura exterior; y rebordes formados en una superficie exterior del elemento de agarre exterior con el fin de incrementar la fricción entre el elemento de agarre exterior y una mano de un ser humano, o
- 45 iii) un color del indicador de cierre de la inyección se configura para que contraste sustancialmente con un color de al menos una de la primera envoltura y la segunda envoltura exteriores, y el indicador de cierre de la inyección se configura para estar sustancialmente oculto de la vista de un usuario en presencia de la cantidad predeterminada de fuerza de compresión entre la segunda cubierta y la primera cubierta exteriores.

En una realización adicional del dispositivo divulgado, el dispositivo de ayuda para la inyección comprende además:

- 50 un indicador de almacenamiento de fuerza de inyección configurado para indicar al usuario si al menos la

cantidad predeterminada de energía de inyección está almacenada en el elemento de almacenamiento de energía de inyección.

En otra realización del dispositivo divulgado, el dispositivo de ayuda para la inyección comprende además:

- 5 un elemento de agarre exterior de un material más blando que la segunda envoltura exterior y dispuesto en una superficie exterior de la segunda envoltura exterior; y

rebordes formados en una superficie exterior del elemento de agarre exterior con el fin de incrementar la fricción entre el elemento de agarre exterior y una mano de un ser humano.

- 10 En otra realización más del dispositivo divulgado, un color del indicador de cierre de la inyección se configura para contrastar sustancialmente con un color de al menos una de la primera envoltura exterior y la segunda envoltura exterior y

el indicador de cierre de la inyección se configura para que esté sustancialmente oculto de la vista del usuario en presencia de la cantidad predeterminada de fuerza de compresión entre la segunda envoltura exterior y la primera envoltura exterior.

- 15 En una realización adicional del dispositivo divulgado, un color del director de atención se configura para contrastar sustancialmente con un color de componentes situados próximos y

una forma del director de la atención se configura para dirigir la atención de un usuario hacia el indicador de finalización de la inyección.

- 20 Esta invención proporciona una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámero y 20 mg de manitol. De acuerdo con cualquier realización de los procedimientos divulgados en el presente documento, los 20 mg de acetato de glatirámero no forman agregados de polipéptido en los 0,5 ml de disolución farmacéutica acuosa. En una realización adicional, la disolución farmacéutica acuosa tiene un pH de 5,5-7,0. En otra realización, la disolución farmacéutica acuosa está en una jeringuilla precargada.

- 25 Esta invención también proporciona una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámero y 20 mg de manitol para su uso en la reducción de la frecuencia de las recaídas en un paciente humano afectado de esclerosis múltiple recidivante, remitente (EMRR).

- 30 Esta invención proporciona adicionalmente una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámero y 20 mg de manitol para su uso en la reducción de la frecuencia de recaídas en un paciente humano que experimentó un primer episodio clínico coherente con la esclerosis múltiple y que tiene al menos una lesión coherente con la esclerosis múltiple.

- 35 Esta invención proporciona también una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámero y 20 mg de manitol para su uso en la reducción de la frecuencia de recaídas en un paciente humano que experimentó un primer episodio clínico coherente con la esclerosis múltiple y que se ha determinado que presenta un riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD).

Esta invención proporciona una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámero y 20 mg de manitol para su uso en la reducción de la frecuencia de recaídas en un paciente humano que experimentó un primer episodio clínico coherente con la esclerosis múltiple y que tiene al menos dos lesiones asintomáticas en las RMN características de la esclerosis múltiple.

- 40 Esta invención proporciona además un uso de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámero y 20 mg de manitol en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente humano afectado de esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR).

- 45 Esta invención proporciona además un uso de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámero y 20 mg de manitol en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente humano que experimentó un primer episodio clínico coherente con la esclerosis múltiple y que tiene al menos una lesión coherente con la esclerosis múltiple.

- 50 Esta invención proporciona también una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámero y 20 mg de manitol para su uso en el tratamiento de un paciente humano que experimentó un primer episodio clínico coherente con la esclerosis múltiple y que se ha determinado que presenta un riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD).

Esta invención proporciona un uso de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámero y 20 mg de manitol en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente humano que experimentó un primer episodio clínico coherente con la esclerosis múltiple y que tiene al menos dos

lesiones asintomáticas en las RMN características de la esclerosis múltiple.

Esta invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un paciente humano afectado de esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR) que comprende una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol.

- 5 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un paciente humano que experimentó un primer episodio clínico coherente con la esclerosis múltiple y que tiene al menos una lesión coherente con la esclerosis múltiple que comprende una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol.

- 10 Esta invención proporciona un procedimiento para tratar a un paciente que padece una forma recidivante de esclerosis múltiple que comprende administrar periódicamente al paciente mediante inyección subcutánea una dosis de 20 mg de una composición farmacéutica, en el que la inyección subcutánea se administra por inyección automática y en el que la composición farmacéutica comprende 20 mg de acetato de glatirámico en 0,5 ml de disolución, para de este modo tratar al paciente.

- 15 En una realización de los procedimientos divulgados, la inyección de 20 mg de acetato de glatirámico en 0,5 ml de disolución es tan eficaz como la inyección de 20 mg de acetato de glatirámico en 1 ml de disolución.

En otra realización de los procedimientos divulgados, los 20 mg de acetato de glatirámico en 0,5 ml de disolución tienen un pH equivalente al de 20 mg de acetato de glatirámico en 1 ml de disolución.

En otra realización más de los procedimientos divulgados, los 20 mg de acetato de glatirámico son completamente solubles en 0,5 ml de disolución.

- 20 Esta invención proporciona una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol para su uso en la reducción de la frecuencia de las reagudizaciones clínicas o la reducción del número y el volumen de las lesiones cerebrales activas en las RMN en un paciente humano afectado de esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR).

- 25 Esta invención proporciona también una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol para su uso en el retraso de la aparición de la esclerosis múltiple clínicamente definida o en la reducción del número y el volumen de las lesiones cerebrales activas en las RMN en un paciente humano que experimentó un único acontecimiento desmielinizante y que se considera que presenta riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.

- 30 Esta invención proporciona un uso de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol para reducir la frecuencia de las reagudizaciones clínicas o reducir el número y el volumen de las lesiones cerebrales activas en las RMN en un paciente humano afectado de esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR).

- 35 Esta invención proporciona también un uso de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol para retrasar la aparición de la esclerosis múltiple clínicamente definida o reducir el número y el volumen de las lesiones cerebrales activas en las RMN en un paciente humano que experimentó un único acontecimiento desmielinizante y que se considera que presenta riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.

- 40 Esta invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un paciente humano afectado de esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR) que comprende una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol.

Esta invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un paciente humano que experimentó un único episodio desmielinizante y que se considera que presenta riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida que comprende una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol.

- 45 Una realización del uso, la dosis unitaria o la composición farmacéutica divulgados en el presente documento, adaptados para inyección subcutánea, en los que los 20 mg de acetato de glatirámico se absorben por el paciente después de la inyección subcutánea.

- 50 Otra realización del uso, la dosis unitaria o la composición farmacéutica divulgados en el presente documento, adaptados para la inyección subcutánea en la parte posterior superior del brazo, en la zona del estómago fuera de una zona de 2 pulgadas (5,08 cm) en torno al ombligo, en el cuadrante posterior-exterior superior de las nalgas o en la zona frontal y exterior del muslo 2 pulgadas (5,08 cm) por encima de la rodilla y 2 pulgadas (5,08 cm) por debajo de la ingle.

Definiciones

Como se usa en el presente documento, un paciente que presenta riesgo de desarrollar EM (es decir, EM clínicamente definida) es un paciente que presenta cualquiera de los factores de riesgo conocidos para la EM. Los factores de riesgo conocidos para la EM incluyen cualquiera de un síndrome clínicamente aislado (SCA), un sólo ataque que sugiera EM sin una lesión, la presencia de una lesión (en cualquiera del SNC, el SNP o las vainas de mielina) sin un ataque clínico, factores ambientales (situación geográfica, clima, dieta, toxinas, luz solar) (31, 32, 33), la genética (variación de genes que codifican el HLA-DRB1, el IL7R-alfa y el IL2R-alfa) (34, 35) y componentes inmunológicos (infección vírica, tal como por el virus de Epstein-Barr, linfocitos T CD4+ de alta avidez, linfocitos T CD8+, anti-NF-L, antiCSF114(Glc)) (36, 37, 38).

- 10 Como se usa en el presente documento, *síndrome clínicamente aislado* (SCA) se refiere a 1) un sólo ataque clínico (que en el presente documento se usa indistintamente con "primer acontecimiento clínico" y "primer acontecimiento desmielinizante") que sugiera EM (esclerosis múltiple), que, por ejemplo, se presente como un episodio de neuritis óptica, visión borrosa, diplopía, movimientos oculares involuntarios rápidos, ceguera, pérdida de equilibrio, temblores, ataxia, vértigo, torpeza en una extremidad, falta de coordinación, debilidad de una o más extremidades, alteración del tono muscular, rigidez muscular, espasmos, hormigueo, parestesia, sensación urente, dolores musculares, dolor facial, neuralgia del trigémino, dolor punzantes agudos, dolor urente con hormigueo, bradilalia, mala articulación de las palabras, cambios en el ritmo del habla, disfagia, fatiga, problemas de vejiga (incluyendo urgencia, frecuencia, vaciado incompleto e incontinencia), problemas intestinales (incluyendo estreñimiento y pérdida del control del intestino), impotencia, disminución de la excitación sexual, pérdida de sensibilidad, hipersensibilidad al calor, pérdida de memoria a corto plazo, pérdida de la concentración o pérdida del juicio o el razonamiento y 2) al menos una lesión que sugiera EM. En un ejemplo específico, el diagnóstico del SCA se basaría en un sólo ataque clínico y al menos dos lesiones que sugieren EM que midan 6 mm o más de diámetro.

Escala analógica visual (EAV):

- 25 Como se usa en el presente documento, la EAV es un instrumento de medida que intenta medir una característica que se cree que varía en un continuo de valores y que no puede medirse de manera directa fácilmente. La cantidad de dolor que siente un paciente varía en un continuo desde "sin dolor" a "el peor dolor posible". Desde la perspectiva del paciente este espectro parece continuo; su dolor no realiza saltos discretos, como sugeriría una clasificación de nada, leve, moderado e intenso. La EAV es una línea horizontal, de 100 mm de longitud, delimitada por los términos descriptores anteriores en cada extremo. El paciente marca en la línea el punto que cree que representa su percepción de su situación actual. La puntuación de EAV se determina midiendo en milímetros desde el extremo de la izquierda de la línea hasta el punto que marca el paciente.

Como se usa en el presente documento, "dolor por la inyección total comunicado por el paciente" se refiere a dolor que se produce después de la inyección registrado en una EAV de 100 mm, donde 0 mm representa "sin dolor" y 100 mm representa "el peor dolor posible".

- 35 Como se usa en el presente documento, "presencia de dolor inmediato" se refiere a si el dolor está presente inmediatamente después de la inyección, en la que las puntuaciones de dolor registradas se dicotomizan en sin dolor=0 (si la puntuación de EAV es de 0-4 mm) o dolor=1 (si la puntuación de EAV es de 5-100 mm).

RLSI:

- 40 Reacciones locales en el sitio de inyección que se manifiestan como enrojecimiento, prurito, edema y/o bultos en el sitio de inyección.

Como se usa en el presente documento "inyección subcutánea" se refiere a la administración en la zona intersticial subyacente a la dermis de la piel.

Recidivas:

- 45 Las recidivas (también denominadas "reagudizaciones" o "reagudizaciones clínicas") se caracterizan por la manifestación de síntomas de disfunción neurológica, que aparecen después de un periodo de 30 días de estabilidad o mejora y que duran más de 24 horas (sin infección, sin fiebre). El número de recidivas se analiza usando un modelo de regresión logística controlando el tratamiento y edad.

- 50 La "tasa de recidiva" es el número de recidivas confirmadas por unidad de tiempo. La "tasa de recidiva anualizada" es el valor medio del número de recidivas confirmadas por cada paciente multiplicado por 365 y dividido por el número de días con el fármaco del estudio por cada paciente.

Formas de esclerosis múltiple: Existen cinco etapas de enfermedad y/o tipos de EM distintos:

- 1) esclerosis múltiple benigna;
- 2) esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR);

- 3) esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS);
- 4) esclerosis múltiple progresiva recidivante (EMPR); y
- 5) esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP)

5 La esclerosis múltiple benigna es un diagnóstico retrospectivo que se caracteriza por 1-2 reagudizaciones con recuperación completa, sin discapacidad duradera y sin progresión de la enfermedad durante 10-15 años después de la aparición inicial. Sin embargo, la esclerosis múltiple benigna puede progresar hacia otras formas de esclerosis múltiple.

10 Los pacientes que padecen EMRR experimentan reagudizaciones o recidivas esporádicas, así como periodos de remisión. Las lesiones y las pruebas de la pérdida axonal pueden o no ser visibles en las RMN de pacientes con EMRR.

La EMPS pueda evolucionar a partir de la EMRR. Los pacientes afectados por EMPS presentan recidivas, un grado decreciente de recuperación durante las remisiones, remisiones menos frecuentes y déficits neurológicos más pronunciados que los pacientes con EMRR. En las RMN de pacientes con EMPS puede observarse hipertrofia de los ventrículos, que es un marcador de la atrofia del cuerpo caloso, el centro de la línea media y la médula espinal.

15 La EMPP se caracteriza por una progresión constante de déficits neurológicos crecientes sin ataques o remisiones claros. En la RMN de pacientes con EMPP son evidentes lesiones cerebrales, daño difuso de la médula espinal y pruebas de la pérdida axonal. La EMPP presenta periodos de reagudizaciones agudas al mismo tiempo que progresa a lo largo de un curso de déficits neurológicos crecientes sin remisiones. En las RMN de pacientes que padecen EMPP se evidencian lesiones (28).

20 Un síndrome clínicamente aislado (SCA) es un sólo ataque monosintomático compatible con la EM, tal como neuritis óptica, síntomas del tronco encefálico y mielitis parcial. En general, se considera que los pacientes con SCA que experimentan un segundo ataque clínico presentan esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD). Más del 80 por ciento de los pacientes con un SCA y lesiones en las RMN evolucionan hacia el desarrollo de EM, mientras que aproximadamente el 20 por ciento presentan un proceso autolimitado (29, 30).

25 La esclerosis múltiple pueden presentarse con neuritis óptica, visión borrosa, diplopía, movimientos oculares involuntarios rápidos, ceguera, pérdida de equilibrio, temblores, ataxia, vértigo, torpeza en una extremidad, falta de coordinación, debilidad de una o más extremidades, alteración del tono muscular, rigidez muscular, espasmos, hormigueo, parestesia, sensación urente, dolores musculares, dolor facial, neuralgia del trigémino, dolores punzantes agudos, dolor urente con hormigueo, bradilalia, mala articulación de las palabras, cambios en el ritmo del habla, disfagia, fatiga, problemas de vejiga (incluyendo urgencia, frecuencia, vaciado incompleto e incontinencia), problemas intestinales (incluyendo estreñimiento y pérdida del control del intestino), impotencia, disminución de la excitación sexual, pérdida de sensibilidad, hipersensibilidad al calor, pérdida de memoria a corto plazo, pérdida de la concentración o pérdida del juicio o el razonamiento.

Forma recidivante de la esclerosis múltiple:

35 El término EM recidivante incluye:

- 1) pacientes con EMRR;
- 2) pacientes con EMPS y recidivas superpuestas; y
- 3) pacientes con SCA que muestran diseminación de lesiones en escáneres por RMN de acuerdo con los criterios de McDonald.

40 Como se usa en el presente documento, las formas recidivantes de la esclerosis múltiple incluyen: esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR), caracterizada por episodios agudos impredecibles de disfunción neurológica (recidivas), seguidos de recuperación variable y periodos de estabilidad clínica;

EM Progresiva Secundaria (EMPS), en la que los pacientes que tienen EMRR desarrollan deterioro continuo con o sin recidivas superpuestas; y

45 Esclerosis múltiple recidivante-progresiva primaria (EMRPP) o esclerosis múltiple recidivante-progresiva (EMRP), una forma poco frecuente en la que los pacientes que desarrollan un deterioro progresivo desde el principio pueden desarrollar también recidivas más adelante.

Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" en el contexto de un valor o intervalo numérico significa $\pm 10\%$ del valor o intervalo numérico mencionado o reivindicado.

50 Como se usa en el presente documento, "lesiones cerebrales activas en las RMN" se refiere a lesiones cerebrales activas identificadas en escáneres por resonancia magnética nuclear (RMN).

Ejemplo 1:**Evaluación del dolor por la inyección comunicado por el sujeto asociado con inyecciones de una formulación de 20 mg/0,5 ml de AG**

Se llevó a cabo un ensayo con un sólo cruce de grupos, de dos ramas, aleatorizado, multicéntrico, para comparar el dolor comunicado por el sujeto con 20 mg/1,0 ml de AG (F1) frente a 20 mg/0,5 ml de AG (F2). También se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad de la formulación F2. Los sujetos recibieron ambas dosis una vez al día de manera cruzada, a lo largo de una duración total del tratamiento de cinco (5) semanas. Se registró el dolor por la inyección comunicado por el sujeto en un registro diario. El criterio de valoración principal fue la diferencia en el dolor por la inyección producido inmediatamente después de la inyección comunicado por el sujeto diariamente, para las dos formulaciones de AG (F1 frente a F2), registrado en una EAV de 100 mm. Los objetivos secundarios incluían:

- Comparar el dolor por la inyección comunicado por el sujeto asociado con inyecciones de F1 frente a F2 5 minutos después de la inyección.
- Comparar la presencia o ausencia de reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) y el grado de intensidad comunicados por el sujeto con inyecciones de F1 frente a F2 en el periodo de 5 minutos posterior a la inyección.
- Comparar la presencia o ausencia de RLSI y el grado de intensidad comunicados por el sujeto con inyecciones de F1 frente a F2 producidas en el periodo de 24 horas posterior a la inyección.

Procedimientos

Durante la selección, se proporcionó a todos los sujetos (y/o cuidadores, si procedía) información sobre la inyección manual, la rotación de sitio y el tratamiento de las reacciones en el sitio de inyección. El estudio consistió en un periodo de preinclusión de siete días anterior a un periodo de tratamiento de catorce días con F1 o F2 (periodo 1) y cruce a un periodo de catorce días adicional con el tratamiento alternativo (periodo 2). Se realizaron cuatro visitas del estudio planeadas: visita 1 (selección), visita 2, visita 3 y visita 4 (final del estudio).

Se aleatorizaron 148 sujetos en la secuencia F1/F2 (n=76) o en la secuencia F2/F1 (n=72). Un total de 147 (99,3 %) sujetos recibieron la medicación del estudio y se analizaron como la población de seguridad; un total de 144 (97,3 %) sujetos cumplieron los requisitos para la población con intención de tratar (ITT) y 139 (93,9 %) sujetos para la población por protocolo (PP). De los 148 sujetos aleatorizados, 142 (95,9 %) sujetos completaron el estudio. Los motivos para la interrupción fueron la revocación del consentimiento (5 [3,4 %] sujetos) y la infracción del protocolo (1 [0,7 %] sujeto). Cinco sujetos fueron excluidos de la población PP debido a desviaciones del protocolo de incumplimiento del tratamiento, consumo de medicación prohibida y no satisfacción de los criterios de inclusión.

Fundamentos para la población, la dosis y el diseño del estudio

La finalidad del ensayo era proporcionar datos comparativos entre una nueva formulación de 20 mg/0,5 ml (F2) de AG y el perfil conocido de la formulación de 20 mg/1,0 ml (F1) comercializada actualmente. Este estudio se realizó en sujetos con EMRR que han sido tratados con la formulación de AG (F1) comercializada actualmente durante un mínimo de 90 días.

Este estudio se diseñó para comparar el dolor comunicado por el sujeto asociado con la inyección de la formulación de 20 mg/1,0 ml de AG (F1) frente a una nueva formulación de 20 mg/0,5 ml de AG (F2) inmediatamente después y a los cinco minutos después de las inyecciones. Adicionalmente, el estudio comparó la presencia de reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI), la intensidad de las RLSI presentes y los acontecimientos adversos. Se reunieron pruebas para evaluar la seguridad de la formulación de 20 mg/0,5 ml.

Se eligió el diseño cruzado del estudio para permitir que cada sujeto idóneo usara la formulación de 20 mg/1,0 ml y la de 20 mg/0,5 ml durante periodos de tiempo comparables. La duración de dos semanas de cada periodo cruzado fue de amplitud suficiente para determinar si existen las diferencias entre las dos formulaciones, definidas por los resultados del estudio. Cada sujeto sirvió como su propio control, reduciendo de este modo la variabilidad de sujeto e incrementando la potencia estadística en la comparación de las dos formulaciones. Este estudio no pudo realizarse a ciegas debido a la capacidad del sujeto para detectar las diferencias en el volumen de cada formulación. El hecho de que este estudio no se realizara a ciegas era una limitación conocida.

Población del estudio

Se incluyeron 148 sujetos que cumplían los criterios de inclusión/exclusión.

Criterios de inclusión

Los sujetos deben haber cumplido todos los criterios de inclusión siguientes para ser idóneos para el estudio:

- Sujetos de > 18 años de edad con un diagnóstico de EMRR.

- Que se inyecten en la actualidad 20 mg/0,1 ml de AG al día por vía subcutánea (SC) durante un mínimo de 90 días utilizando el autoject®2 para jeringuilla de vidrio o mediante una técnica de inyección manual.
- Que estén dispuestos a cambiar del autoject®2 para jeringuilla de vidrio a una técnica de inyección manual o continuar con una técnica de inyección manual durante el curso del estudio.
- 5 • Que estén dispuestos y puedan recibir formación sobre una rotación de la inyección de siete sitios. El sujeto debe estar dispuesto a cumplir un plan de cinco rotaciones de sitio de inyección como mínimo durante el estudio.
- Que estén dispuestos y puedan completar todos los procedimientos y evaluaciones relacionados con el estudio.
- 10 • Que estén dispuestos a continuar siguiendo la preparación habitual del sitio de inyección y las técnicas de tratamiento de las RLSI complementarias rutinarias.
- Estar dispuestos y poder proporcionar el consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión

- Los sujetos que cumplieran cualquiera de los criterios de exclusión siguientes no eran idóneos para participar en el estudio:
- 15 • Que usan actualmente o se trataron con otro tratamiento inmunomodulador (TIM) junto con AG en los 30 días anteriores a la selección para este estudio.
 - 20 • Que usan actualmente ciclos intermitentes o pulsados de corticoesteroides por cualquier vía de administración en los 30 días anteriores a la selección para este estudio (los corticoesteroides están prohibidos durante el estudio).
 - Que usan actualmente un fármaco en fase de investigación clínica o que usan un tratamiento con cualquier otro agente en fase de investigación clínica en los 30 días anteriores a la selección para este estudio.
 - Presencia o antecedentes de necrosis cutánea.
 - Afecciones dermatológicas extensas conocidas que pudieran constituir un factor de confusión.
 - 25 • Que estén embarazadas o que estén planeando quedarse embarazadas o en periodo de lactancia.
 - Cualquier estado físico que impida la posibilidad de que se les inyecte en la rotación de cinco (5) sitios como mínimo.
 - Que no estén dispuestos o no sean capaces de cumplimentar un registro diario.
 - 30 • Uso de cualquier otra medicación parenteral [p. ej., intramuscular (IM), SC, intravenosa (IV), etc.], actualmente o en los últimos 30 días anteriores a la selección para este estudio.
 - Cualquier otra afección médica o psiquiátrica que haría que el sujeto fuera inadecuado para esta investigación, determinado por el investigador.
 - Participación previa en este estudio.

Interrupción temprana del tratamiento

- 35 Se completó una visita de final del estudio para todos los sujetos que interrumpieron su participación en el estudio prematuramente. Esto incluyó sujetos que se seleccionaron y recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio, incluyendo el periodo de preinclusión.

Criterios para la interrupción temprana del tratamiento

- Los siguientes acontecimientos / criterios se consideraron motivo suficiente para que un paciente interrumpiera la medicación del estudio:
- 40 • El paciente revocó el consentimiento
 - El patrocinador pidió la retirada del sujeto
 - Petición del médico de atención primaria o del investigador

- Infracción/incumplimiento del protocolo
- Pérdida de seguimiento/fracaso en la reincorporación
- Acontecimiento adverso (AA)
- Embarazo
- 5 • Muerte
- Fracaso del tratamiento
- Otros

10 Si un sujeto con interrupción temprana rechazó continuar en el estudio de acuerdo con las visitas programadas y existía un AA en la última visita, se realizó el seguimiento del sujeto hasta que la afección médica volvió a la situación inicial o se consideró estable o crónica. Si un sujeto se retiró debido a AA, se cumplimentaron las secciones de AA apropiadas del formulario de informe del caso (FIC) y se informó inmediatamente al responsable o monitor clínico de cualquier retirada.

15 En caso de manifestarse un grado intenso de intolerancia al fármaco del estudio y/o una reagudización en curso, se permitió que el sujeto interrumpiera su participación prematuramente a discreción del investigador y se realizó el seguimiento del sujeto hasta la estabilización de las afecciones anteriormente mencionadas. Los sujetos que se retiraron del estudio antes de tiempo se reemplazaron a discreción del patrocinador.

Disposición de los sujetos

20 La tabla 1 resume la disposición de los sujetos en el estudio. Se aleatorizaron los 148 sujetos seleccionados en la secuencia F1/F2 (n=76) o en la secuencia F2/F1 (n=72). En total, completaron el estudio 142 (95,9 %) sujetos. Seis (4,1 %) sujetos interrumpieron su participación en el estudio; 5 [3,4 %] sujetos debido a la revocación del consentimiento y 1 [0,7 %] sujeto debido a una infracción del protocolo (el sujeto 19/03 se aleatorizó a pesar de no cumplir los criterios de inclusión).

Tabla 1: Disposición de los sujetos, Sujetos seleccionados

	Secuencia F1/F2 (N=76)	Secuencia F2/F1 (N=72)	Total (N=148)
Seleccionados [1]	76	72	148
Aleatorizados [n (%)]	76 (100,0)	72 (100,0)	148 (100,0)
Seguridad [n (%)] [2]	76 (100,0)	71 (98,6)	147 (99,3)
Población con intención de tratar [n (%)] [3]	73 (96,1)	71 (98,6)	144 (97,3)
Población por protocolo [n (%)] [4]	70 (92,1)	69 (95,8)	139 (93,9)
Completaron el estudio [n (%)]	73 (96,1)	69 (95,8)	142 (95,9)
Interrumpieron su participación en el estudio [n (%)]	3 (3,9)	3 (4,2)	6 (4,1)
Motivo principal para la interrupción [n (%)]			
Infracción/incumplimiento del protocolo	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (0,7)
Otros	3 (3,9)	2 (2,8)	5 (3,4)

F1 = formulación de 20 mg/1,0 ml de AG;

F2 = formulación de 20 mg/0,5 ml de AG;

AG = acetato de glatirámico.

Nota: El número de seleccionados se usó para el porcentaje de número de aleatorizados. El número de aleatorizados se usó como el denominador para todos los demás porcentajes.

[1] Sujetos seleccionados se refiere a aquellos sujetos que se seleccionaron y habían firmado un consentimiento informado.

[2] La población de seguridad incluía a todos los sujetos que recibieron al menos una inyección después de la selección.

[3] La población con IDT consistió en todos los sujetos aleatorizados con al menos una observación posterior al estado inicial, donde el estado inicial se considera el final del periodo justo anterior al periodo 1.

[4] La población por protocolo consistió en todos los sujetos que completaron ambos periodos del estudio sin desviaciones/infracciones del protocolo importantes.

Datos demográficos de los sujetos

La tabla 2 resume los datos demográficos para la población de seguridad. En general, la población era predominantemente de mujeres (81,0 %) y blancas (90,5 %). La media de edad de la población era de 46,0 años con el intervalo entre 22 y 71 años. Los grupos de sujetos que recibieron la secuencia F1/F2 y la secuencia F2/F1 eran comparables en las características demográficas.

Tabla 2: Datos demográficos, Población de seguridad

		Secuencia F1/F2 (N=76)	Secuencia F2/F1 (N=71)	Total (N=147)
Edad (años)	N	76	71	147
	Media	45,1	46,9	46,0
	Desviación estándar	10,64	9,64	10,17
	Mediana	45,0	48,0	47,0
	Mínimo, Máximo	24,71	22,63	22,71
Sexo [n (%)]	Masculino	15 (19,7 %)	13 (18,3 %)	28 (19,0 %)
	Femenino	61 (80,3 %)	58 (81,7 %)	119 (81,0 %)
Raza [n (%)]	Asiáticos / Orientales	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)
	Negros o estadounidenses de origen africano	2 (2,6 %)	4 (5,6 %)	6 (4,1 %)
	Blancos	71 (93,4 %)	62 (87,3 %)	133 (90,5 %)
	Otros	3 (3,9 %)	4 (5,6 %)	7 (4,8 %)
Peso (kg)	N	76	71	147
	Media	85,6	77,4	81,6
	Desviación estándar	20,07	20,82	20,78
	Mediana	85,5	76,0	80,0
	Mínimo, Máximo	40, 137	48, 128	40, 137
Altura (cm)	N	76	71	147
	Media	167,1	167,1	167,1
	Desviación estándar	9,36	8,22	8,80
	Mediana	165,0	166,1	165,0
	Mínimo, Máximo	150,196	152,191	150, 196

F1 = formulación de 20 mg/1,0 ml de AG;

F2 = formulación de 20 mg/0,5 ml de AG;

AG=acetato de glatirámico

Medicamentos en fase de investigación clínica/Fármacos del estudioTratamientos administrados

- 10 La inyección de AG es una disolución transparente, de incolora a ligeramente amarilla, estéril, apirógena para inyección subcutánea. Se suministra como una PFS (jeringuilla precargada por sus siglas en inglés) de un sólo uso. El medicamento comercializado, Copaxone®, contiene 20 mg de AG y 40 mg de manitol en 1,0 ml de agua para inyectables. El medicamento en fase de investigación clínica (IMP por sus siglas en inglés) probado contiene 20 mg de AG y 20 mg de manitol en 0,5 ml de agua para inyectables. AG es el nombre usado para designar el principio activo del Copaxone®.
- 15 Es la sal de acetato de una mezcla de polipéptidos sintéticos compuesta por cuatro aminoácidos: L-alanina, L-ácido glutámico, L-lisina y L-tirosina en una proporción determinada y con un peso molecular promedio de 5.000 - 9.000 daltons.

Descripción de los medicamentos en fase de investigación clínica/Fármacos del estudio

En este estudio se usaron dos concentraciones de inyección de AG:

- 20 Formulación 1 (F1): inyección de 20 mg/1,0 ml de AG comercializado como Copaxone®, y
- Formulación 2 (F2): inyección de 20 mg/0,5 ml de AG (F2).

Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Israel, fue responsable de la fabricación del Copaxone®, de acuerdo con los principios de buenas prácticas de fabricación (BPF) y las directrices aplicables a los IMP.

El empaquetado, el etiquetado y la distribución de la medicación del estudio y los suministros fueron realizados por:

Aptuit

10245 Hickman Mills Drive

Kansas City, MO 64137

- 5 El fármaco del estudio se empaquetó y se envió en cajas de almacenamiento adecuadas. El fármaco del estudio se examinó inmediatamente después de su llegada al centro del estudio. Si los suministros de fármaco parecían estar dañados, se contactó con el patrocinador inmediatamente. Los kits individuales de los sujetos no deberían estar abiertos. El cierre hermético a prueba de manipulaciones debería mantenerse intacto hasta que se abriera el kit al proporcionar al sujeto el fármaco del estudio e instrucciones.
- 10 Cada envío de suministros de fármaco para el estudio contenía un formulario de envío para ayudar a mantener registros del inventario actuales y precisos. Cuando se recibía un envío, el investigador/coordinador/farmacéutico acusó su recibo. Los suministros de fármaco deben guardarse en una zona de almacenamiento segura, de acceso limitado, refrigerada (2 °C-8 °C) y de temperatura controlada. Sólo el personal autorizado tenía acceso al fármaco del estudio en los centros del estudio.
- 15 Los fármacos del estudio se dispensaron al sujeto en el centro de estudio por una persona autorizada por el investigador del estudio en cada visita programada. Se proporcionaron al sujeto instrucciones relativas al almacenamiento del fármaco del estudio. El sujeto devolvió todo el fármaco del estudio no usado en cada visita. El investigador o la persona designada por él fue responsable de realizar el recuento del fármaco del estudio.

Procedimiento de asignación de sujetos a los grupos de tratamiento

- 20 Los sujetos se asignaron aleatoriamente en una proporción de asignación de 1:1 a una de las dos secuencias de fármacos; los fármacos del estudio se distribuyeron al paciente en el orden de la secuencia (F1/F2 o F2/F1). Se realizó una aleatorización por bloques estratificada a lo largo del estudio de acuerdo con una programación generada por ordenador para garantizar que los sujetos se distribuían equitativamente entre las secuencias de fármacos.

Selección de dosis del estudio

- El uso clínico de AG a dosis de 20 mg/ml (20 mg acetato de glatirámico y 40 mg de manitol en 0,1 ml de agua para inyectables) una vez al día está indicado para reducir la frecuencia de las recaídas en sujetos con EMRR. Sin embargo, en ensayos clínicos de AG se observó que las reacciones en el sitio de inyección, incluido el dolor, eran las reacciones adversas más frecuentes y que las comunicaban la mayoría de los sujetos que recibían AG. Por lo tanto, este estudio se diseñó para comprobar si la reducción del volumen de inyección daría lugar a una diferencia en el dolor asociado con la inyecciones y las reacciones en el sitio de inyección. Por eso, la formulación probada contenía 20 mg de AG y 20 mg de manitol en 0,5 ml de agua para inyectables.
- 30

Selección de los plazos y las dosis para cada sujeto

- Los sujetos se inyectaron manualmente AG (F1 o F2) una vez al día durante 14 días de tratamiento y después cambiaron a la otra formulación durante otros 14 días de tratamiento. No hubo instrucciones específicas relativas a los plazos de dosificación.
- 35

Medicaciones anteriores y concomitantes

Se registraron todas las medicaciones concomitantes tomadas hasta 30 días antes de la selección.

Medicaciones anteriores:

- 40 Las medicaciones anteriores se referían a cualquier medicación tomada antes de la primera inyección de la medicación del estudio. No se permitieron las medicaciones siguientes 30 días antes de la selección:
 - tratamientos inmunomoduladores (IMT por sus siglas en inglés);
 - corticosteroides por cualquier vía;
 - agentes o fármacos en fase de investigación clínica; y
- 45
 - cualquier otra medicación parenteral (p. ej., IM, SC, IV, etc.)

Los medicamentos anteriores para la población de seguridad se resumen en la tabla 3 que figura a continuación. Todos los sujetos aleatorizados habían recibido medicamentos anteriores. Debido al diseño, todos los sujetos estaban tomando acetato de glatirámico (GA) antes de su entrada en el estudio. Inadvertidamente, el paciente 11/02

tenía la fecha de finalización del AG indicada en el mismo día de comienzo del fármaco del estudio, lo que dio lugar a que el AG no se incluyera como medicación anterior, sino como medicación concomitante.

Tabla 3: Medicamentos anteriores, Población de seguridad

Clase de fármaco Término preferido [n (%)]	Secuencia F1/F2 (N=76)	Secuencia F2/F1 (N=71)	Total (N=147)
Cualquier medicación anterior	76 (100,0 %)	71 (100,0 %)	147 (100,0 %)
Antibióticos	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)
Clorhidrato de clindamicina	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)
Simpaticomiméticos de acción central	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Clorhidrato de metilfenidato	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Modafinilo	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Derivados de triazol e imidiazol	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)
Lotrisona	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)
Otros antieméticos	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)
Prometazina	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)

F1 = formulación de 20 mg/1,0 ml de AG;

F2 = formulación de 20 mg/0,5 ml de AG

Nota: Las medicaciones anteriores se codificaron usando el Diccionario de Medicamentos de la OMS (versión 200809).

n = número de sujetos que comunicaron el uso de medicación y denominador para porcentajes de los recuentos de la población de seguridad.

Nota: Para el acetato de glatirámico, el paciente 20-06 devolvió toda la medicación del estudio un día después de la selección y revocó el consentimiento. Por lo tanto, este paciente no se incluye en el recuento para uso anterior de acetato de glatirámico, ya que no existe fecha de suspensión. El 100 % de los pacientes tomaban acetato de glatirámico (AG) antes de entrar en el estudio. Inadvertidamente, el paciente 11-02 tenía la fecha de finalización del AG indicada en el mismo día de comienzo del fármaco del estudio, lo que dio lugar a que el AG no se incluyera como medicación anterior, sino como medicación concomitante.

Medicaciones concomitantes

Las medicaciones concomitantes se referían a cualquier medicación tomada después de la primera inyección de la medicación del estudio, incluidas las medicaciones que comenzaron antes de la entrada en el estudio y continuaron en el estudio. Se permitieron todas las medicaciones, a excepción de aquellas medicaciones enumeradas a continuación.

Las medicaciones concomitantes siguientes no se permitieron durante el estudio:

- tratamientos inmunomoduladores (IMT);
- corticoesteroides por cualquier vía;
- agentes o fármacos en fase de investigación clínica; y
- cualquier otra medicación parenteral (p. ej., IM, SC, IV, etc.)

La tabla 4 resume las medicaciones concomitantes usadas durante el estudio por >5 % de los sujetos de la población de seguridad. Las clases de fármacos usadas con más frecuencia fueron complejos multivitamínicos (27,8 % durante el uso de cada formulación), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (21,5 % durante AG 20 mg/1,0 ml y 22,9 % durante AG 20 mg/0,5 ml), otros antidepresivos (26,4 % durante AG 20 mg/1,0 ml y 25,7 % durante AG 20 mg/0,5 ml), derivados de benzodiacepina (21,2 % durante AG 20 mg/1,0 ml y 22,9 % durante AG 20 mg/0,5 ml) y derivados del ácido propiónico (21,5 % durante el uso de cada formulación).

Tabla 4: Medicaciones concomitantes (usadas por >5 % de los sujetos), Población de seguridad

Clase de fármaco	Periodo de preinclusión	AG 20 mg/1,0 ml	AG 20 mg/0,5 ml
Término preferido [n (%)]	(N=147)	(N=144)	(N=144)
Cualquier medicación concomitante	144 (98,0 %)	141 (97,9 %)	141 (97,9 %)
Inhibidores de ECA, Solos	13 (8,8 %)	12 (8,3 %)	12 (8,3 %)
Lisinopril	8 (5,4 %)	7 (4,9 %)	7 (4,9 %)
Anilidas	18 (12,2 %)	19 (13,2 %)	20 (13,9 %)
Paracetamol	10 (6,8 %)	10 (6,9 %)	10 (6,9 %)
Derivados de benzodiacepina	34 (23,1 %)	32 (22,2 %)	33 (22,9 %)
Alprazolam	12 (8,2 %)	12 (8,3 %)	12 (8,3 %)
Clonazepam	9 (6,1 %)	9 (6,3 %)	9 (6,3 %)
Calcio	22 (15,0 %)	22 (15,3 %)	22 (15,3 %)
Calcio	15 (10,2 %)	15 (10,4 %)	15 (10,4 %)
Simpaticomiméticos de acción central	26 (17,7 %)	23 (16,0 %)	23 (16,0 %)
Modafinilo	18 (12,2 %)	14 (9,7 %)	14 (9,7 %)
Complejos multivitamínicos, Otras combinaciones	41 (27,9 %)	40 (27,8 %)	40 (27,8 %)
Complejos multivitamínicos	41 (27,9 %)	40 (27,8 %)	40 (27,8 %)
Otros analgésicos y antipiréticos	23 (15,6 %)	23 (16,0 %)	23 (16,0 %)
Gabapentina	23 (15,6 %)	23 (16,0 %)	23 (16,0 %)
Otros antidepresivos	39 (26,5 %)	38 (26,4 %)	37 (25,7 %)
Clorhidrato de bupropión	10 (6,8 %)	10 (6,9 %)	10 (6,9 %)
Clorhidrato de duloxetina	13 (8,8 %)	13 (9,0 %)	12 (8,3 %)
Otros antiepilépticos	22 (15,0 %)	20 (13,9 %)	20 (13,9 %)
Topiramato	8 (5,4 %)	7 (4,9 %)	7 (4,9 %)
Otros agentes de acción central	22 (15,0 %)	20 (13,9 %)	20 (13,9 %)
Baclofeno	16 (10,9 %)	14 (9,7 %)	14 (9,7 %)
Otros agentes modificadores de los lípidos	30 (20,4 %)	30 (20,8 %)	30 (20,8 %)
Aceite de pescado	26 (17,7 %)	26 (18,1 %)	26 (18,1 %)
Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina	24 (16,3 %)	22 (15,3 %)	22 (15,3 %)
Ácido acetilsalicílico	20 (13,6 %)	18 (12,5 %)	18 (12,5 %)
Derivados del ácido propiónico	32 (21,8 %)	31 (21,5 %)	31 (21,5 %)
Ibuprofeno	27 (18,4 %)	26 (18,1 %)	26 (18,1 %)
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	33 (22,4 %)	31 (21,5 %)	33 (22,9 %)
Fluoxetina	11 (7,5 %)	11 (7,6 %)	11 (7,6 %)
Tiazidas, Solas	8 (5,4 %)	9 (6,3 %)	9 (6,3 %)
Hidroclorotiazida	8 (5,4 %)	9 (6,3 %)	9 (6,3 %)
Hormonas tiroideas	18 (12,2 %)	18 (12,5 %)	18 (12,5 %)
Levotiroxina sódica	12 (8,2 %)	12 (8,3 %)	12 (8,3 %)
Vitamina D y análogos	27 (18,4 %)	27 (18,8 %)	28 (19,4 %)
Ergocalciferol	25 (17,0 %)	25 (17,4 %)	26 (18,1 %)

ECA = enzima convertidora de angiotensina;

AG = acetato de glatirámico

Recuento y cumplimiento

- 5 Los registros de recuento del fármaco del estudio se mantuvieron en el centro en todo momento. Se registraron el número de identificación del sujeto, la fecha, el código del lote, la fecha de caducidad y la cantidad de fármaco del estudio dispensada y la fecha y la cantidad de fármaco del estudio devuelta por el sujeto. El fármaco del estudio devuelto se apuntó en los formularios de inventario apropiados.

Al final del estudio, todos los fármacos del estudio no usados se devolvieron al patrocinador o al representante del

patrocinador para su destrucción. Las pruebas documentadas de la destrucción se pusieron a disposición del centro y la dirección clínica. Los suministros adicionales no tuvieron que devolverse.

- 5 Se pidió al sujeto que devolviera todas las jeringuillas de fármaco del estudio no usadas en la caja original al centro del estudio en cada visita. El cumplimiento del régimen de dosificación se determinó realizando el recuento del fármaco del estudio devuelto. El número de jeringuillas devueltas se contó y se registró por personal del centro. El número del sujeto, el número de aleatorización, la cantidad de fármaco del estudio devuelta por el sujeto y la fecha de visita se registraron por el personal del centro.

- 10 El cumplimiento del régimen de dosificación para cada periodo se determinó realizando el recuento de las jeringuillas de fármaco del estudio no usadas devueltas. El cumplimiento se calculó como el número real de inyecciones usadas (dispensadas menos devueltas) dividido entre el número de inyecciones esperadas (número de días del periodo) por 100 %. Se consideró que los sujetos con un cumplimiento ≥ 75 % cumplieron el tratamiento.

El cumplimiento de la medicación fue bastante alto en este ensayo, siendo el porcentaje de sujetos con un cumplimiento del 100 % igual al 94,4 % de los que seguían la dosis de 20 mg/0,5 ml y del 91,7 % para los que seguían la dosis de 20 mg/ 1,0 ml de AG.

15 Desarrollo del estudio

Periodos de estudio

Se observó y se evaluó a los sujetos de acuerdo con la siguiente programación de evaluación del estudio de la tabla 5.

Tabla 5: Programación de evaluación

	Selección y periodo de preinclusión ¹ (1 semana + 2 días)	Periodo 1 (2 semanas + 3 días)	Periodo 2 (2 semanas + 3 días)	Final del estudio/Interrupción temprana
	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
Procedimiento del estudio	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
Consentimiento informado ² y demografía	X			
Antecedentes médicos y uso de medicamentos	X			
Criterios de idoneidad	X			
Aleatorización	X			
Exploración física y neurológica estándar	X			X
Constantes vitales ³ , peso y altura	X	X ⁴	X ⁴	X ⁴
Evaluaciones analíticas previas ⁵	X ⁶		X	X
Revisión/Formación sobre la técnica de inyección manual	X	X	X	
Distribución/Revisión del diario	X	X	X	
Fármaco dispensado	X	X	X	
Días de inyección del estudio	X ⁷	X ⁷	X ⁷	
El sujeto cumplimenta el diario	X	X	X	
Revisión/recuperación del diario y recuento del fármaco	X	X	X	
Registro de medicaciones concomitantes	X	X	X	X
Registro de AA		X	X	X

¹ El inicio del periodo de preinclusión fue el día en que se tomó la primera dosis del fármaco del estudio. El periodo de preinclusión fue durante siete días + 2 días.

² El consentimiento se produjo antes del desarrollo de ninguna actividad o evaluación del estudio.

³ Las constantes vitales incluyeron: temperatura, pulso, tensión arterial

⁴ El peso se midió en la visita 1 y en la visita 4. La altura sólo se midió en la visita 1 (selección)

⁵ Las evaluaciones analíticas previas incluyeron: hematología, bioquímica clínica y análisis de orina

⁶ Incluida prueba de embarazo en orina para mujeres en edad fértil

⁷ De ser posible, la primera inyección de fármaco del estudio para cada periodo de tratamiento debía vigilarse en la clínica, junto con la revisión de las páginas del diario cumplimentadas para el primer día.

Fuente: Apéndice 16.1

Plan del estudio detallado

Visita 1-Selección

Antes de realizar ninguna actividad/evaluación del estudio, se informó a fondo al sujeto sobre todos los aspectos del estudio, incluidas las visitas y actividades del estudio programadas, y debió firmar el consentimiento informado. Se dio al sujeto una copia firmada del consentimiento informado.

Los procedimientos de selección consistieron en:

- Firma por los sujetos del consentimiento informado escrito aprobado por la Junta de Revisión Institucional (JRI) antes de que se realizara ningún procedimiento del estudio.
- Asigna al sujeto de un número de estudio.
- Obtener y registrar los antecedentes médicos del sujeto, incluida la documentación del diagnóstico de la EMRR.
- Registrar todas las medicaciones usadas en los últimos 30 días, incluidas aquellas para la EM. Registrar la indicación, la dosis, el programa de administración de dosis y la fecha de inicio/fin o si continúa.
- Registrar las constantes vitales (temperatura, pulso, tensión arterial), incluidos altura y peso.
- Completar la exploración física, incluyendo: aspecto general, piel, cabeza, ojos, oídos, nariz y garganta (cabeza, ojos y ORL), pulmones, corazón, abdomen y sistema musculoesquelético.
- Completar la exploración neurológica estándar, que debe incluir lo siguiente: estado mental, pupilas y fondo de ojo, nervios craneales, exploración motora, marcha (si no está en silla de ruedas), reflejos de coordinación y función sensorial.
- Extraer sangre y recoger orina para pruebas analíticas clínicas. Las mujeres en edad fértil se someten a un análisis de β -GCH en la orina para detectar un embarazo. Las mujeres embarazadas no pueden incluirse en el estudio.
- Instruir al sujeto en lo siguiente:
 - Técnica de inyección manual. Se instruyó a los sujetos para que continuaran usando su procedimiento habitual para prepararse para una inyección, tal como el uso de hielo o calor antes de o inmediatamente después de la inyección. El personal del centro explica la importancia de no variar su técnica de inyección durante las próximas 5 semanas,
 - Rotación de siete días, siete sitios de inyección (una rotación de un mínimo de cinco sitios de inyección), y
 - Cumplimentar el diario.
- Aleatorizar a los sujetos para que reciban el fármaco del estudio durante el periodo de preinclusión. La aleatorización se determinó de acuerdo con un esquema de aleatorización generado por ordenador. El kit de fármaco del estudio con numeración más baja disponible en el centro se asignó como el número de aleatorización al sujeto. Esta información se registró en un cuaderno de seguimiento del recuento del fármaco y en el FIC.
- Proporcionar al sujeto el fármaco del estudio (10 jeringuillas precargadas [PFS] de F1). A cada sujeto se le asignó el kit de fármaco del estudio de numeración más baja disponible en el centro.
- Proporcionar al sujeto el diario.
- Si es posible, vigilar al sujeto al administrarse manualmente su primera dosis del fármaco del estudio en la clínica y cumplimentar su diario.
- Instruir al sujeto para que contacte con la clínica en caso de cualquier cambio en su estado médico o de la aparición de cualquier AA.
- Programar la vuelta del sujeto a la clínica siete días después de la visita de hoy (+2 días) y que devuelva su diario cumplimentado y el fármaco del estudio no usado.

La visita 1 (selección) y el primer día de dosificación para el periodo de preinclusión podrían producirse el mismo día. Si el primer día de dosificación no pudiera realizarse durante la visita de selección, el primer día de dosificación debe realizarse dentro de los dos primeros días desde la visita de selección. El primer día de dosificación se recogió en el FIC (periodo de preinclusión).

Periodo de preinclusión:

El periodo de preinclusión fue de siete (+ dos) días. Durante el periodo de preinclusión, los sujetos se trataron con F1. El primer día del periodo de preinclusión fue el primer día de dosificación con el fármaco del estudio y continuó durante siete días. Los procedimientos del periodo de preinclusión para el sujeto consisten en:

- 5
 - Inyección diaria de la medicación del estudio
 - Cumplimentación diaria del diario del sujeto

Visita 2 -Periodo 1:

La visita 2 se produjo siete (+ dos) días después de la fecha de primer día de dosificación en el periodo de preinclusión.

10 Los procedimientos de la visita 2 consistieron en:

- Registrar las constantes vitales (temperatura, pulso, tensión arterial).
- Recoger y revisar el diario cumplimentado con el sujeto. Si faltaba algún punto de datos, se revisaron las instrucciones para cumplimentar el diario con el sujeto.
- Revisar con el sujeto su técnica de inyección manual y la rotación de siete sitios.

15

- Registrar cualquier interrupción en la dosificación del fármaco del estudio. Recontar y registrar el número de jeringuillas no usadas que se dispensaron en la visita 1.

- Registrar todas las medicaciones concomitantes y acontecimientos adversos.
- Proporcionar al sujeto el fármaco del estudio para el periodo 1 (20 PFS de F1 o F2).
- Proporcionar al sujeto el diario para el periodo 1.

20

- Si es posible, vigilar al sujeto al administrarse manualmente su primera dosis del fármaco del estudio, para el periodo 1, en la clínica y al cumplimentar su diario.

- Instruir al sujeto para que contacte con la clínica en caso de cualquier cambio en su estado médico o de la aparición de cualquier AA.

25

- Programar la vuelta del sujeto a la clínica 14 días después de la visita de hoy (+ tres días) y que devuelva su diario cumplimentado y el fármaco del estudio no usado.

Periodo 1, (14 días):

Los procedimientos del periodo uno (1) para el sujeto consistieron en:

- Inyecciones del fármaco del estudio diarias.
- Cumplimentación diaria del diario del sujeto.

30 *Visita 3 - Periodo 2:*

La visita 3 se produjo 14 (+ tres) días después de que comenzara la visita 2/periodo 1.

Los procedimientos de la visita 3 consistieron en:

- Registrar las constantes vitales (temperatura, pulso, tensión arterial).
- Recoger y revisar el diario cumplimentado con el sujeto. Si faltaba algún punto de datos, se revisaron las instrucciones para cumplimentar el diario con el sujeto.
- Revisar con el sujeto su técnica de inyección manual y la rotación de siete sitios.

35

- Registrar todas las medicaciones concomitantes y acontecimientos adversos.

- Registrar cualquier interrupción en la dosificación del fármaco del estudio. Recontar y registrar el número de jeringuillas no usadas que se dispensaron en la visita 2.

40

- Proporcionar al sujeto el fármaco del estudio para el periodo 2 (20 PFS de F1 o F2).

- Proporcionar al sujeto el diario para el periodo 2.
- Si es posible, vigilar al sujeto al administrarse manualmente su primera dosis del fármaco del estudio, para el periodo 2, en la clínica y al completar su diario.
- Instruir al sujeto para que contacte con la clínica en caso de cualquier cambio en su estado médico o de la aparición de cualquier AA.
- Extraer sangre y recoger orina para pruebas analíticas clínicas.
- Programar la vuelta del sujeto a la clínica 14 días después de la visita de hoy (+3 días) y que devuelva su diario completado y el fármaco del estudio no usado.

Periodo 2 (14 días)

- Los procedimientos del periodo 2 para el sujeto consistieron en:
- Inyecciones del fármaco del estudio diarias.
- Cumplimentación diaria del diario del sujeto.

Visita 4 - Final del estudio o interrupción temprana:

La visita 4 se produjo 14 (+ tres) días después del comienzo del periodo 2 o en el momento de la interrupción temprana.

Los procedimientos de la visita 4/final del estudio o interrupción temprana consistieron en:

- Recoger y revisar el diario cumplimentado con el sujeto.
- Registrar todas las medicaciones concomitantes y acontecimientos adversos. Si todavía estaba en curso un AA, o estaba presente un nuevo AA en la visita de final del estudio, se realizó un seguimiento hasta que la afección médica volvió a la situación inicial o se consideró estable o crónica y se registró en los documentos originales del sujeto y en el FIC.
- Registrar las constantes vitales (temperatura, pulso, tensión arterial), incluido el peso.
- Completar la exploración física, incluyendo: aspecto general, piel, cabeza, oídos y ORL, pulmones, corazón, abdomen y sistema musculoesquelético.
- Completar la exploración neurológica estándar, que debe incluir lo siguiente: estado mental, pupilas y fondo de ojo, nervios craneales, exploración motora, marcha (si no está en silla de ruedas), coordinación, reflejos y función sensorial.
- Extraer sangre y recoger orina para pruebas analíticas clínicas.
- Registrar cualquier interrupción en la dosificación del fármaco del estudio. Recontar y registrar el número de jeringuillas no usadas que se dispensaron en la visita 3.

La interrupción temprana se definió como cualquier retirada del estudio antes de que finalizara el periodo completo del estudio.

Todos los motivos para la interrupción del tratamiento se documentaron en los documentos originales. Si existían múltiples motivos para la interrupción temprana, se registró el motivo principal del sujeto para la interrupción en el FIC. Si uno de los motivos para la interrupción temprana era un AA, se eligió esto como el motivo. Se informó al patrocinador de todos los sujetos que se retiraron por este motivo.

Si un sujeto se retiró debido a un acontecimiento adverso, se le realizó un seguimiento hasta que la afección médica volvió al estado inicial o se consideró estable o crónica.

Procedimientos de evaluación

Evaluaciones clínicas

Todos los centros del estudio recibieron formación sobre cómo formar a los sujetos para que cumplimentaran el registro diario, haciendo especial hincapié en la EAV. Esto contribuyó a garantizar la estandarización de la evaluación.

Criterio de valoración principal:

El criterio de valoración principal fue la diferencia en el dolor por la inyección comunicado por el sujeto diariamente producido inmediatamente después de la inyección para las dos formulaciones de AG registrado en una EAV de 100 mm, donde 0 mm representa "sin dolor" y 100 mm representa "el peor dolor posible". La EAV se puntuó (es decir, se midió) por cuatro evaluadores del centro. La coherencia entre los evaluadores se confirmó como sigue; cada uno de los cuatro evaluadores midió y registró independientemente cada una de las respuestas diarias y registró los descubrimientos en una hoja de puntuación separada. Los puntuadores proporcionaron respuestas en sucesión y presentaron sus hojas de puntuación a un miembro del equipo designado con el fin de hacer ciegas las puntuaciones entre los puntuadores. Cada puntuación se incluyó posteriormente en una lista y se envió a un estadístico para su análisis. El acuerdo global para los cuatro evaluadores basado en el coeficiente de correlación de concordancia de Lin fue del 0,99988 con un 95 % de IC en (0,99977, 0,99995) y la diferencia promedio entre las parejas de evaluadores fue de 0,3 mm. El criterio principal se basó en la diferencia de las valoraciones de dolor total entre F1 y F2.

Criterios de valoración secundarios:

- 15 • La diferencia en el dolor por la inyección comunicado por el sujeto diariamente producido cinco minutos después de la inyección para las dos formulaciones de AG registrado en una EAV de 100 mm, donde 0 mm representa "sin dolor" y 100 mm representa "el peor dolor posible". La EAV se puntuó (es decir, se midió) por un sólo individuo en un lugar del centro; las puntuaciones diarias a lo largo de cada periodo se promediaron para proporcionar las valoraciones de dolor totales. Este criterio de valoración secundario se basó en la diferencia en las clasificaciones de dolor total entre F1 y F2.
- 20 • La diferencia en las puntuaciones de presencia o ausencia de RLSI y el grado de intensidad que se produjeron durante el periodo de cinco minutos posterior a la inyección comunicadas por el sujeto, para las dos formulaciones, registradas diariamente en una escala ordinal de 4 puntos donde las opciones de respuesta eran "nada", "leve", "moderado" e "intenso". Las puntuaciones se registraron como "presente" o "ausente". Las RLSI que tienen que evaluarse incluyen: enrojecimiento, prurito, edema y bultos. Las puntuaciones diarias a lo largo de cada periodo se promediaron para proporcionar dos valoraciones de RLSI totales: grado de intensidad y presencia o ausencia de cada RLSI. Estos dos valoraciones de RLSI totales representan dos variables para cuantificar este criterio de valoración secundario.
- 25 • La diferencia en la presencia o ausencia de RLSI y el grado de intensidad que se produjeron ("en su peor momento") durante las 24 horas anteriores comunicadas por el sujeto, para las dos formulaciones, registradas diariamente en una escala ordinal de 4 puntos donde las opciones de respuesta eran "nada", "leve", "moderado" e "intenso". Las puntuaciones se registraron como "presente" o "ausente". Las RLSI evaluadas incluyen: enrojecimiento, prurito, edema y bultos. Las puntuaciones diarias a lo largo de cada periodo se promediaron para proporcionar dos valoraciones de RLSI totales: grado de intensidad y presencia o ausencia de cada RLSI. Estos dos valoraciones de RLSI totales representan dos variables para cuantificar este criterio de valoración secundario.
- 30
- 35

Criterios de valoración exploratorios:

- 40 • Las puntuaciones de presencia de dolor inmediatamente y 5 minutos después de la inyección promedio por formulación de fármaco del estudio. Las puntuaciones de dolor se dicotomizaron como sin dolor=0 (una puntuación de EAV de 0-4 mm) o dolor=1 (una puntuación de EAV de 5-100 mm). La puntuación de la presencia de dolor se promedió a lo largo del periodo para cada sujeto para los registros de dolor tanto inmediatos como a los 5 minutos.
- Las puntuaciones de RLSI totales a los 5 minutos y a las 24 horas promedio y las puntuaciones a los 5 minutos y a las 24 horas diarias para cada síntoma de RLSI individual por formulación de fármaco.
- 45 • El número de sujetos que no comunicaron síntomas a los 5 minutos y a las 24 horas posteriores a la inyección resumido en los siguientes intervalos de días: 0-3, 4-6, 7-9 y >9, por formulación de fármaco.
- La frecuencia de sujetos que comunican síntomas en cada sitio de inyección resumida por tipo de síntoma y formulación de fármaco.

Evaluación de la seguridad

- 50 Los acontecimientos adversos se registraron tan pronto como el sujeto firmó el formulario de consentimiento informado y a lo largo del estudio. Los acontecimientos adversos se revisaron y se actualizaron en cada visita posterior y durante cualquier contacto telefónico con el sujeto.

Acontecimiento adverso:

Un acontecimiento adverso (AA) se definió como cualquier suceso médico indeseado en un sujeto de un estudio

clínico al que se le ha administrado un medicamento y que no tiene necesariamente una relación causal con el tratamiento.

- 5 En el estudio, cualquier acontecimiento que tenga lugar después de que el sujeto del estudio clínico haya firmado el consentimiento informado del estudio se registró y se comunicó como un AA. Por lo tanto, un acontecimiento adverso podría ser cualquier signo (incluido un dato analítico anómalo), síntoma o enfermedad desfavorables y no deseados relacionados temporalmente con el uso de un medicamento en fase de investigación clínica, se considerara relacionado o no con el medicamento en fase de investigación clínica.

- 10 Una nueva afección o el empeoramiento de una afección preexistente se consideró un AA. Las afecciones crónicas estables tales como las artritis que estaban presentes antes de la entrada en el estudio y que no empeoraron durante el estudio no se consideraron AA. El empeoramiento de la enfermedad en estudio se midió por la impresión clínica del investigador y sólo se registró como un AA si el resultado era más grave de lo que cabría esperar normalmente del curso normal de la enfermedad en un sujeto en particular.

Un resultado anómalo de los procedimientos de diagnóstico, incluidos datos analíticos anómalos, se consideró un AA si:

- 15
- dio lugar a la retirada del sujeto por el investigador;
 - se asoció con un acontecimiento adverso grave (AAG);
 - se asoció con signos o síntomas clínicos;
 - se consideró por el médico clínicamente significativo.

La intensidad o gravedad del AA se se caracterizó como:

- 20
- Leve: AA que se tolera fácilmente.
- Moderado: AA lo suficientemente molesto como para interferir con la actividad diaria.
- Intenso: AA que impide las actividades diarias normales.

AA no marcado/inesperado:

- 25 Una reacción que no estaba incluida en la sección de reacciones adversas de la correspondiente información de seguridad de referencia por su especificidad, intensidad, resultado o frecuencia.

La relación de un AA con el fármaco del estudio se caracteriza de acuerdo con la tabla 6 que figura a continuación.

Tabla 6: Clasificación de AA con respecto al fármaco del estudio

TÉRMINO	DEFINICIÓN	ACLARACIÓN
Posibilidad no razonable	Esta categoría se aplica a aquellos acontecimientos adversos que, después de considerarse cuidadosamente, se deben claramente a causas ajenas (enfermedad, ambiente, etc.) o a aquellos acontecimientos adversos que, después de una cuidadosa consideración médica en el momento en que se evalúan, se consideran no relacionados con el fármaco probado.	Una experiencia adversa puede considerarse una posibilidad no razonable si se debe claramente a causas ajena o cuando (debe tener dos): ■ No sigue una secuencia temporal razonable desde la administración del fármaco probado. ■ Podría haberse producido fácilmente por el estado clínico del sujeto, factores ambientales o tóxicos u otras modalidades de tratamiento administradas al sujeto. ■ No sigue un patrón conocido de respuesta al fármaco probado. ■ No reaparece o empeora cuando se vuelve a administrar el fármaco.

(continuación)

TÉRMINO	DEFINICIÓN	ACLARACIÓN
Posibilidad razonable	Esta categoría se aplica a aquellos acontecimientos adversos para los cuales, después de una consideración médica cuidadosa en el momento en que se evalúan, no puede establecerse una relación con la administración del fármaco probado con certeza o no puede creerse con un grado alto de certeza que estén relacionados con el fármaco probado.	Una experiencia adversa puede considerarse posiblemente relacionada si o cuando (al menos dos de los siguientes): ■ Sigue una secuencia cronológica razonable desde la administración del fármaco. ■ No pudo explicarse de manera razonable mediante las características conocidas del estado clínico del sujeto, los factores ambientales o tóxicos u otras modalidades de tratamiento administradas al sujeto. ■ Desaparece o disminuye al suspender o reducir la dosis. Existen notables excepciones cuando un acontecimiento adverso no desaparece tras la interrupción del fármaco, aunque exista claramente una relación con el fármaco. ■ Sigue un patrón conocido de respuesta al fármaco probado.

Se realizó una determinación de la relación (en caso de haberla) entre un AA y el fármaco del estudio. Existía una relación causal si se realizó una determinación de que existía una posibilidad razonable de que el AA pudiera haber sido provocado por el fármaco.

- 5 Los AA se registraron tan pronto como el sujeto firmó el FCI y a lo largo del estudio. Los AA debieron revisarse y actualizarse en cada visita posterior y durante cualquier contacto telefónico con el sujeto.

- 10 Cualquier reacción en el sitio de inyección no recogida en el diario (es decir, cualquiera distinta de enrojecimiento, prurito, bultos, edema o dolor) pero comunicada por los sujetos se recogió como un AA y se siguió hasta su resolución. Si el sujeto comunicó uno de los acontecimientos mencionados en el diario, pero el investigador principal y/o el sujeto creyeron que había algo extraño en comparación con su reacción del sitio de inyección habitual, esto también se comunicó como un AA.

Con respecto a AA comunicados, se registró lo siguiente:

- fecha de aparición,
- descripción del AA,
- 15 • intensidad,
- gravedad,
- medidas adoptadas,
- relación con el fármaco del estudio,
- resultado del acontecimiento y
- 20 • fecha de resolución.

Acontecimiento adverso grave:

Un acontecimiento adverso grave (AAG) se define como un acontecimiento que

- fue mortal
- fue potencialmente mortal en el momento del acontecimiento
- 25 • dio lugar a una discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- constituyó una anomalía congénita/defecto de nacimiento

- requirió la hospitalización del paciente o la prolongación de una hospitalización existente para el tratamiento del AA, o producida como consecuencia del AA, a no ser que la hospitalización fuera para:
 - el tratamiento con esteroides IV de una recidiva, a menos que se tratara de un empeoramiento de la afección más allá de la progresión de la enfermedad esperada
- 5 ○ el tratamiento programado o previamente planificado para una afección preexistente que no había empeorado desde el comienzo del fármaco del estudio
- fue médicamente importante, es decir, definido como un acontecimiento que puede no haber sido potencialmente mortal de forma inmediata pero puso en riesgo al sujeto o puede haber requerido intervención médica o quirúrgica para evitar uno de los desenlaces enumerados anteriormente.

10 Los acontecimientos médicos importantes fueron aquellos que pueden no haber sido potencialmente mortales de forma inmediata, pero pueden haber puesto en riesgo al sujeto y pueden haber requerido una intervención para evitar uno de los otros desenlaces graves enumerados anteriormente. Acontecimientos tales como el tratamiento intensivo en el servicio de urgencias o en casa por broncoespasmo alérgico; discrasias sanguíneas o convulsiones

15 que no dan lugar a la hospitalización, dando como resultado un acontecimiento adverso suelen considerarse graves por este criterio.

La hospitalización del paciente o la prolongación de una hospitalización existente significan que fue necesario el ingreso hospitalario del paciente y/o la prolongación de la estancia hospitalaria para el tratamiento del AA o que se produjeron como consecuencia del acontecimiento. No se refiere a un ingreso hospitalario programado planeado

20 previamente para el tratamiento de una afección preexistente que no ha empeorado significativamente o a un procedimiento de diagnóstico. No se refiere tampoco a la hospitalización para el tratamiento con esteroides I.V. de una recidiva, a menos que se trate de un empeoramiento de la afección más allá de lo esperado por la progresión de la enfermedad.

Todos los embarazos, incluidos los embarazos normales sin un AA, hubieron de comunicarse a la OIC para incluirlos en la base de datos de seguridad. Los embarazos se siguieron para determinar el desenlace, incluyendo

25 abortos espontáneos o voluntarios, los detalles del parto, la presencia o ausencia de cualquier anomalía en el parto, anomalías congénitas o complicaciones para la madre y el recién nacido.

La OIC debió proporcionar los formularios de informe de embarazo y los formularios de seguimiento del embarazo. El procedimiento de informe sobre embarazos fue el mismo que el procedimiento de informe sobre AAG.

El término "potencialmente mortal" en la definición de "grave" se refiere a un acontecimiento en el que el paciente tuvo riesgo de morir en el momento del acontecimiento, no se refiere a un acontecimiento que hipotéticamente

30 podría haber provocado la muerte si hubiera sido más grave. Cualquier AA nuevo que se produzca después del periodo del estudio y se considere relacionado (posiblemente/probablemente) con el IMP o la participación en el estudio debería registrarse y comunicarse inmediatamente. El periodo del estudio a efectos de la comunicación de AAG se define como el periodo desde que el sujeto firma el formulario de consentimiento informado hasta 30 días

35 después de la última dosis.

Evaluaciones analíticas posteriores de seguridad:

Todas las pruebas analíticas clínicas, excepto la prueba de embarazo en orina, se realizaron por:

Physicians Reference Laboratory (PRL)

7800 West 110th Street

40 Overland Park, KS 66210

Las siguientes pruebas se realizan en la visita 1 (selección), la visita 3 y la visita 4/final del estudio.

- Bioquímica Sérica:

Glucosa, creatinina, bilirrubina total, NUS, AST(GOTS), ALT(GPTS), colesterol, proteínas totales, albúmina, sodio, potasio, cloro, calcio y fósforo.

- 45 • Hematología:

Recuento de glóbulos rojos (GR), hemoglobina, hematocrito, recuento de glóbulos blancos (GB) y fórmula leucocítica (referida en %) y recuento de plaquetas.

- Análisis de orina con tira reactiva:

Color, turbidez, densidad relativa, pH, proteínas, glucosa, cetonas, esterasa leucocitaria, nitrito, bilirrubina,

urobilinógeno y sangre.

- En la visita 1 (selección) se realizó la prueba de embarazo de β -GCH para mujeres en edad fértil.

Constantes vitales:

5 Las constantes vitales, incluidas la temperatura corporal, el pulso y la tensión arterial, se cumplimentaron en todas las visitas programadas. La altura y el peso se midieron en la selección y el peso se midió sólo al final del estudio.

Exploración física:

10 El investigador, o una persona designada por él cualificada, realizó y documentó una exploración física que incluía el aspecto general, la piel, cabeza, oídos y ORL, pulmones, corazón, abdomen y sistema musculoesquelético, en la visita 1 (selección) y en la visita 4 (final del estudio). Cualquier dato anómalo, evaluado por el investigador como clínicamente significativo, se registró en el apartado correspondiente del FIC (p. ej., acontecimiento adverso, antecedentes médicos).

Exploración neurológica estándar:

15 El investigador, o una persona designada por él cualificada, realizó y documentó una exploración neurológica estándar en la visita 1 (selección) y en la visita 4 (final del estudio). Las exploraciones incluyeron estado mental, pupilas y fondo de ojo, nervios craneales, exploración motora, marcha (si no está en silla de ruedas), coordinación, reflejos y función sensorial.

Cualquier dato anómalo, evaluado por el investigador como clínicamente significativo, se registró en el apartado correspondiente del FIC (p. ej., acontecimiento adverso, antecedentes médicos).

Metodología estadística

20 Este estudio comparó la tolerabilidad y la seguridad de dos formulaciones de AG para inyección SC; 20 mg/1,0 ml (F1) o 20 mg/0,5 ml (F2).

Procedimientos estadísticos y analíticos

25 Todos los análisis estadísticos descriptivos e inferenciales planeados se realizaron usando SAS® (SAS Institute Inc., Cary, NC), versión 8. Las pruebas estadísticas fueron de 2 colas, a no ser que se indique lo contrario y se estableció la significación estadística si el valor de $p \leq 0,05$ sin ajuste para pruebas múltiples. Se presentan los valores de p nominales para la comprobación de hipótesis y se indicaron con 3 cifras decimales.

La estadística descriptiva para las variables continuas consistió en N, media, mediana, desviación estándar (DE) y valores mínimo y máximo. Para las variables categóricas, se indican el número y el porcentaje (%) de cada categoría.

30 La situación inicial se definió como la última evaluación antes de la primera inyección de medicación del estudio. Para los análisis de los resultados clínicos, la situación inicial fue cualquier medida justo antes de comenzar el tratamiento del periodo 1 del estudio. Para la seguridad, la situación inicial se definió como las medidas evaluadas antes de comenzar el tratamiento del periodo de preinclusión (visita de selección no omitida).

Conjuntos de datos analizados:

35 Se resumieron y se analizaron datos de este estudio para las 3 poblaciones de análisis, a saber, la población de seguridad, la población con intención de tratar (IDT) y la población por protocolo (PP), definidas como sigue:

- Población de seguridad: la población de seguridad ($n=147$) consiste en todos los sujetos que recibieron al menos una inyección de cualquiera de las formulaciones.
- Población con intención de tratar (IDT): consiste en todos los sujetos aleatorizados con al menos una observación posterior al estado inicial, donde el estado inicial se considera el final del periodo de preinclusión justo antes del periodo 1 ($n=144$).
- Población por protocolo (PP): consiste en todos los sujetos que completan ambos periodos de tratamiento del estudio sin desviaciones/infracciones del protocolo importantes. Esta población se determinó antes de desvelar el código del tratamiento ($n=139$).

45 "Sujetos seleccionados" se refiere a aquellos sujetos que firmaron un consentimiento informado y se sometieron a evaluaciones previas de selección.

Se realizaron todos los análisis de eficacia principal y secundaria para la población IDT y la población PP. Se realizaron todos los análisis de seguridad para la población de seguridad.

Datos demográficos y características del estado inicial del sujeto:

Las variables demográficas y los antecedentes incluyeron la edad, el sexo, la raza, la altura y el peso y se resumieron usando estadística descriptiva. La edad se calculó como la parte entera de la fecha de la visita de selección menos la fecha de nacimiento, dividido entre 365,25 días por año. La altura y el peso se presentan en cm y kg.

La disposición de todos los sujetos aleatorizados se resumió por secuencia de tratamiento y sujetos totales en la tabla 1. Se presentan el número y el porcentaje de sujetos incluidos en cada población de estudio. También se presentan el número y el porcentaje de sujetos que completaron o se retiraron del estudio. Para los sujetos que se retiraron del estudio de forma prematura, se resumieron los motivos para la retirada.

Las violaciones/desviaciones del protocolo identificadas por los monitores y el tratamiento de los datos se analizaron antes de fijar los datos. El patrocinador realizó, antes de fijar los datos, una revisión de los datos que incluyó, pero no se limitó a, los criterios de inclusión/exclusión, el cumplimiento del fármaco y el diario y las medicaciones prohibidas para excluir sujetos de la población PP. A menos que se tomara una decisión documentada de la inclusión de infracciones/desviaciones del protocolo, no se permitió eliminar a ningún sujeto de los resúmenes estadísticos.

La exposición se definió como la duración del tratamiento y se calculó para el periodo de preinclusión, así como desde el día 1 (el día de la primera dosis para cada periodo) hasta la última dosis de cada periodo. La exposición total fue la suma de la exposición de ambos periodos, resumida de forma descriptiva y por formulación de fármaco.

La frecuencia y los porcentajes se usaron para resumir los grupos de medicación concomitante y anterior para la población de seguridad. Las medicaciones se codificaron usando el Diccionario de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (WHODD, por sus siglas en inglés), Versión 2008. Los sujetos con varias incidencias de un medicamento se contaron sólo una vez.

Se obtuvieron los antecedentes médicos de cada sujeto y se incluyeron en una lista en función del grupo de secuencia de formulaciones de fármaco.

Gestión de los abandonos o datos que faltan:

En general, los datos se resumieron y se analizaron "como se observaron" sin imputarlos. Se realizó un análisis de sensibilidad para confirmar el análisis "como se observó" como sigue:

- Se usó un enfoque de LOCF (imputación de la última observación realizada, por sus siglas en inglés) para imputar los datos para todos los puntos temporales posteriores al estado inicial con los datos que faltan dentro de un periodo para los periodos 1 y 2, para el criterio de valoración clínico principal. Los valores iniciales no se imputaron.

Estudios multicéntricos:

Todos los centros del estudio se agruparon debido a que la aleatorización de sujetos se basó en muchos centros, incluyendo la mayoría de los centros de 6 a 12 sujetos. Los sujetos se aleatorizaron por bloques de acuerdo con una programación generada por ordenador para garantizar que los sujetos se distribuirán equitativamente entre las secuencias de fármacos.

Dado el número de centros investigadores (23 centros que eran idóneos para su inclusión, 21 centros que incluyeron al menos un sujeto) con relación al número de sujetos incluidos (N=148), no se planeó la estratificación del resumen y los análisis por centro (y, por tanto, el agrupamiento de los centros investigadores no fue aplicable).

Criterio de valoración clínico principal:

El criterio de valoración clínico principal fue la valoración del dolor por la inyección total producido inmediatamente después de la inyección (es decir, puntuación de dolor total inmediato). La hipótesis nula fue que no hubiera diferencia entre las 2 formulaciones de fármaco del estudio.

El análisis principal para probar la puntuación de dolor total inmediato se basó en el modelo de análisis de varianza (ANOVA) para un estudio cruzado de 2 tratamientos con el tratamiento, la secuencia y el periodo como términos de efecto fijo y un término de efecto aleatorio del sujeto dentro de la secuencia. Se presenta el intervalo de confianza del 95 % correspondiente para la diferencia de puntuaciones de los tratamientos.

Criterios de valoración clínicos secundarios:

Los resultados clínicos también se evaluaron mediante los siguientes criterios secundarios:

- Diferencia entre las dos formulaciones de fármaco del estudio en la valoración del dolor por la inyección total producido cinco minutos después de la inyección entre las dos formulaciones de fármaco del estudio.

- Diferencia entre las dos formulaciones de fármaco del estudio en la valoración de la intensidad de RLSI por la inyección totales producidas durante el periodo de cinco minutos posterior a la inyección entre las dos formulaciones de fármaco del estudio.
- 5 • Diferencia entre las dos formulaciones de fármaco del estudio en la manifestación (es decir, presencia) de RLSI por la inyección totales durante el periodo de cinco minutos posterior a la inyección entre las dos formulaciones de fármaco del estudio.
- Diferencia entre las dos formulaciones de fármaco del estudio en la valoración de la intensidad de RLSI por la inyección totales producidas durante las 24 horas anteriores después de la inyección entre las dos formulaciones de fármaco del estudio.
- 10 • Diferencia entre las dos formulaciones de fármaco del estudio en la manifestación (es decir, presencia) de RLSI por la inyección totales durante las 24 horas anteriores después de la inyección entre las dos formulaciones de fármaco del estudio.

Además de los resúmenes usando estadística descriptiva para todos los criterios de valoración clínicos, se analizaron los criterios secundarios usando la técnica de ANOVA descrita anteriormente para el análisis del criterio de valoración clínico principal. Dado que el criterio de valoración principal no tenía una distribución normal, se empleó el mismo procedimiento no paramétrico para los criterios de valoración secundarios. En caso necesario, se realizaron procedimientos de análisis categóricos apropiados. Se proporcionan gráficas para la representación visual de las puntuaciones de dolor diarias y la presencia/ausencia y la intensidad de RLSI, por formulación de fármaco del estudio.

20 *Análisis exploratorio:*

- Puntuaciones totales de presencia de dolor inmediato promedio por formulación de fármaco del estudio.
- Puntuaciones totales de presencia de dolor a los 5 minutos promedio por formulación de fármaco del estudio.
- Puntuaciones diarias a los 5 minutos promedio para cada síntoma individual de RLSI por formulación de fármaco. También se proporcionan gráficas de puntuaciones diarias medias en la figura 4(A-D).
- 25 • Puntuaciones diarias a las 24 horas promedio para cada síntoma individual de RLSI por formulación de fármaco. También se proporcionan gráficas de puntuaciones diarias medias en la figura 5(A-D).

Análisis de tolerabilidad:

La tolerabilidad se basó en comparaciones entre grupos en sujetos que interrumpieron prematuramente su participación en el estudio debido a AA, dolor o reacciones en el sitio de inyección y anomalías analíticas. Además, si los datos lo justificaban, se aplicó el algoritmo del límite de producto de Kaplan-Meier para computar el tiempo en las curvas de interrupción de la participación, la mediana del tiempo de los acontecimientos y el intervalo de confianza del 95 % para la mediana para cada formulación de fármaco del estudio.

Análisis de seguridad:

35 Todos los resúmenes y análisis de seguridad se realizaron usando la población de seguridad e incluyeron AA, pruebas analíticas clínicas, exploraciones físicas y neurológicas y evaluaciones previas de las constantes vitales. La evaluación previa inicial de todos los parámetros de seguridad fue la evaluación previa de selección.

40 Acontecimientos adversos: Los AA se clasificaron por clase de órgano o sistema (COS) y término preferido usando el Diccionario Médico para Actividades de Registro Farmacéutico (MedDRA), versión 11.1 y la incidencia resumida por formulación de fármaco del estudio. La incidencia de los sujetos con AA, AA relacionados con el fármaco del estudio y AAG (si había) se resumieron por formulación de fármaco del estudio de acuerdo con el término preferido y la COS para todos los acontecimientos adversos derivados del tratamiento (AADT). Los AADT se asignaron a la formulación de fármaco recibida durante el periodo en el se produjeron (incluido el de preinclusión). Además, los AADT de manifestación más frecuente, que se manifestaron en al menos el 5 % en cualquiera de las formulaciones de fármaco del estudio se presentan por COS y término preferido por formulación de fármaco del estudio.

45 Un AA relacionado con el tratamiento se definió como un AA considerado posiblemente o probablemente relacionado con el fármaco del estudio por un investigador. Se seleccionaron las manifestaciones más intensa de cada término preferido y la manifestación más relacionada de cada término preferido para cada sujeto.

Cualquier AA que comenzara en la selección no se registró en la página de AA, sino que se añadió, en su lugar, a los antecedentes médicos.

50 Pruebas analíticas clínicas: Las evaluaciones analíticas previas, incluidas pruebas de hematología y bioquímica, se resumieron usando estadística descriptiva, por formulación de fármaco del estudio en el estado inicial (selección) y

en cada punto temporal de evaluación, incluidos los cambios del estado inicial, durante el estudio.

Constantes vitales: Las constantes vitales, incluidas la tensión arterial, la frecuencia del pulso y la temperatura, se resumieron usando estadísticas descriptivas, por formulación de fármaco del estudio en el estado inicial (selección) y en cada punto temporal de evaluación, incluidos los cambios del estado inicial, durante el estudio.

- 5 **Exploraciones físicas:** El recuento y el porcentaje de los cambios en la exploración física desde el estado inicial se resumieron para: aspecto general, piel, cabeza, ojos, oídos, nariz y garganta (cabeza, ojos y ORL), pulmones, corazón, abdomen y sistema musculoesquelético.

- 10 **Exploraciones neurológicas:** Los cambios en la exploración neurológica desde el estado inicial se resumieron en una tabla de variación desde el estado inicial para: estado mental, pupilas y fondo de ojo, nervios craneales, exploración motora, marcha (si no está en silla de ruedas), reflejos de coordinación y función sensorial.

Fundamentos para el tamaño de la muestra:

- 15 En un estudio anterior (PM020) en sujetos que usaban un dispositivo autoject®2 para jeringuilla de vidrio para la administración de dosis de 20 mg/0,1 ml de Copaxone®, se usaron la media y la desviación estándar para las valoraciones de valor promediadas para un periodo de 4 días inmediatamente posterior a la inyección diaria para calcular el tamaño de la muestra para este estudio. Este estudio promedia inyecciones a lo largo de un periodo de 14 días. Usando la media de 1,69 y la desviación estándar de 0,81 del estudio PM020, un tamaño de efecto del 18 % y una prueba de la t de dos colas para medias de muestra correlacionadas con un valor de alfa de 0,05 y una potencia del 80 %, se necesitan aproximadamente 60 sujetos por grupo de secuencia de fármacos (120 en total). Teniendo en cuenta un 10 % de tasa de abandono, entonces se necesitaron un total de al menos 132 pacientes para el estudio.

- 20 **Aleatorización:**

Después de que un sujeto cumpla los criterios de idoneidad, se le asignó una secuencia de tratamiento, basándose en un procedimiento de aleatorización empleando una proporción de asignación de 1:1, con bloques estratificados por centros. El esquema de aleatorización se preparó por la OIC.

Una vez aprobada la inclusión del sujeto, se le asignó un número de ID de sujeto (número de sujeto).

- 25 **Resultados**

Medida del cumplimiento del tratamiento

- 30 En total, el 99,56 % de los sujetos cumplieron el tratamiento durante la dosis del 20 mg/1,0 ml de AG y el 99,46 % de los sujetos cumplieron el tratamiento durante el uso de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG. El porcentaje de sujetos que mostraron un 100 % de cumplimiento fue poco mayor durante la dosis de 20 mg/0,5 ml (94,4 %) que durante la dosis de 20 mg/1,0 ml (91,7 %) de AG. Un sujeto (16/06) que recibía la dosis de 20 mg/1,0 ml de AG presentó un cumplimiento >100 % (106 %) debido a la administración por error de una inyección la mañana de la cita de la visita 4; no obstante, esto no se consideró una sobredosis.

Criterio de valoración clínico principal

- 35 La tabla 7 presenta el análisis de las puntuaciones de dolor totales de EAV inmediata promedio para la población con IDT. La puntuación de dolor total de EAV inmediata media fue de 11,89 después de la administración de la dosis de 20 mg/1,0 ml de AG y fue del 8,64 después de la administración de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG. Esto indica que se experimentó menos dolor después de la inyección de 20 mg/0,5 ml de AG en comparación con la inyección de 20 mg/1,0 ml de AG.

- 40 Al comparar los 2 tratamientos, las puntuaciones de EAV clasificadas difirieron en 21,1 (IC 95 %: 13,4, 28,8) observaciones; esta diferencia en las clasificaciones fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) a favor de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG, aunque ninguno de los grupos tuvo un nivel de dolor alto de media, ya que la escala EAV varía de 0 a 100.

Tabla 7: Análisis de las puntuaciones totales de EAV inmediata promedio, Población IDT

		AG 20 mg/1,0 ml (N=144)	AG 20 mg/0,5 ml (N=144)	Valor de P [a]
EAV - Puntuaciones inmediatas	N	143	144	
	Media	11,89	8,64	
	Desviación estándar	14,375	10,825	
	Mediana	6,29	4,69	
	Mínimo, Máximo	(0,7, 73,3)	(0,7, 72,1)	

(continuación)

	AG 20 mg/1,0 ml (N=144)	AG 20 mg/0,5 ml (N=144)	Valor de P [a]
Media de los mínimos cuadrados [a]	154,7	133,6	Periodo: 0,9261
IC del 95 %	(141,0, 168,3)	(120,0, 147,2)	Secuencia: 0,6271
			Tratamiento: <0,0001
Comparación de F1 y F2 [b]			
Diferencia de la media MC [a]	21,1		
IC del 95 % para la diferencia	(13,4, 28,8)		
Valor de P	0,0001		

F1 = formulación de 20 mg/1,0 ml de AG;

F2 = formulación de 20 mg/0,5 ml de AG;

AG = acetato de glatirámico;

ITT = Intención de tratar;

Media MC = media de los mínimos cuadrados

[a] Modelo ANOVA con la puntuación de EAV promedio clasificada por medias como la respuesta; secuencia, periodo y tratamiento como efectos fijos y sujeto dentro de la secuencia como efecto aleatorio. Se usaron datos clasificados debido a la no normalidad.

[b] Comparación de la formulación de fármaco de 20 mg/1,0 ml de AG con la formulación de fármaco de 20 mg/0,5 ml de AG.

La figura 1 presenta la gráfica de las puntuaciones totales de EAV inmediata total diarias para la población IDT.

Se realizó un análisis de sensibilidad de las puntuaciones totales de EAV inmediata promedio usando la imputación de la última observación realizada (LOCF) para sujetos con interrupción temprana en la población IDT. Se observaron resultados similares en este análisis de sensibilidad con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) entre las dos formulaciones de AG a favor de la dosis de 20 mg/0,5 ml.

También se realizó el análisis de las puntuaciones totales de EAV inmediata promedio para la población PP. La puntuación total de EAV inmediata media para la población PP fue de 11,44 después de la administración de la dosis de 20 mg/1,0 ml de AG y fue de 8,31 después de la administración de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG. En la comparación de los dos tratamientos, las puntuaciones de EAV clasificadas difirieron en 20,4 (IC del 95 %: 12,7, 28,0) observaciones; esta diferencia en las clasificaciones fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) a favor de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG.

En la figura 2 se presenta la gráfica de las puntuaciones totales de EAV inmediata total diarias para la población PP. En comparación con la población IDT, se observaron resultados similares en la población PP con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) en la 2 formulaciones de AG a favor de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG.

Criterios de valoración clínicos secundarios

Puntuación de dolor total a los cinco minutos

La tabla 8 presenta el análisis de las puntuaciones totales de EAV a los 5 minutos promedio para la población IDT. La puntuación de dolor total de EAV media fue de 17,19 a los 5 minutos después de la administración de la dosis de 20 mg/1,0 ml de AG y fue de 11,85 a los 5 minutos después de la administración de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG. En la comparación de los 2 tratamientos, las puntuaciones de EAV clasificadas difirieron en 27,2 (IC del 95 %: 20,2, 34,3) observaciones; esta diferencia en las clasificaciones fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) a favor de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG.

La figura 3 presenta la gráfica de las puntuaciones totales de EAV a los 5 minutos total diarias para la población IDT.

Se observaron resultados similares para la población PP con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) en las 2 formulaciones de AG a favor de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG.

Tabla 8: Análisis de las puntuaciones totales de EAV a los 5 minutos promedio, Población IDT

		AG 20 mg/1,0 ml (N=144)	AG 20 mg/0,5 ml (N=144)	Valor de P [a]
EAV - Puntuaciones a los 5 minutos	N	143	144	
	Media	17,19	11,85	
	Desviación estándar	18,583	14,112	
	Mediana	10,14	7,18	
	Mínimo, Máximo	(0,7, 84,4)	(0,6, 83,3)	

(continuación)

	AG 20 mg/1,0 ml (N=144)	AG 20 mg/0,5 ml (N=144)	Valor de P [a]
Media de los mínimos cuadrados [a]	157,6	130,4	Periodo: 0,3104
IC del 95 %	(144,1, 171,2)	(116,9, 143,9)	Secuencia: 0,7218 Tratamiento: <0,0001
Comparación de F1 y F2 [b]			
Diferencia de la media MC [a]	27,2		
IC del 95 % para la diferencia	(20,2, 34,3)		
Valor de P	<,0001		

IC = intervalo de confianza;

F1 = formulación de 20 mg/1,0 ml de AG;

F2 = formulación de 20 mg/0,5 ml de AG;

AG = acetato de glatirámico;

ITT = Intención de tratar;

Media MC = media de los mínimos cuadrados;

[a] Modelo ANOVA con la puntuación de EAV a los 5 minutos promedio clasificada por medias como la respuesta; secuencia, periodo y tratamiento como efectos fijos y sujeto dentro de la secuencia como efecto aleatorio. Se usaron datos clasificados debido a la no normalidad.

[b] Comparación de la formulación de fármaco de 20 mg/1,0 ml de AG con la formulación de fármaco de 20 mg/0,5 ml de AG.

Fuente: Tabla 14.2.2.2

Puntuaciones de presencia de RLSI a los cinco minutos

5 La tabla 9 presenta el análisis de las puntuaciones de presencia total de RLSI a los 5 minutos promedio para la población IDT. Las puntuaciones de presencia total de RLSI podían variar de 0 a 4 para un sujeto individual, en función de cuántos de los siguientes síntomas se experimentaran - enrojecimiento, prurito, edema y bultos. La puntuación de presencia total de RLSI media fue de 1,85 a los 5 minutos después de la administración de la dosis de 20 mg/1,0 ml de AG y fue de 1,41 a los 5 minutos después de la administración de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG. En la comparación de los 2 tratamientos, las puntuaciones de EAV clasificadas difirieron en 35,0 (IC del 95 %: 25,4, 44,6) observaciones; esta diferencia en las clasificaciones fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) a favor de la

10 dosis de 20 mg/0,5 ml de AG.

Se observaron resultados similares para la población PP con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) en las 2 formulaciones de AG a favor de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG.

Tabla 9: Análisis de las puntuaciones de presencia total de RLSI a los 5 minutos promedio, Población IDT

		AG 20 mg/1,0 ml (N=144)	AG 20 mg/0,5 ml (N=144)	Valor de P [a]
Puntuaciones de presencia de RLSI a los 5 minutos	N	143	144	
	Media	1,85	1,41	
	Desviación estándar	0,988	0,991	
	Mediana	1,79	1,28	
	Mínimo, Máximo	(0,0, 4,0)	(0,0, 3,7)	
	Media de los mínimos cuadrados [a]	161,3	126,2	Periodo: 0,6382
	IC del 95 %	(147,9, 174,7)	(112,9, 139,6)	Secuencia: 0,5195 Tratamiento: <0,0001
	Comparación de F1 y F2 [b]			
	Diferencia de la media MC [a]	35,0		
	IC del 95 % para la diferencia	(25,4, 44,6)		
	Valor de P	<,0001		

(continuación)

IC=intervalo de confianza;

F1 = formulación de 20 mg/1,0 ml de AG;

F2 = formulación de 20 mg/0,5 ml de AG;

AG=acetato de glatirámico;

ITT=Intención de tratar;

Media MC=media de los mínimos cuadrados;

RLSI=reacción local en el sitio de inyección

[a] Modelo ANOVA con la puntuación de presencia de RLSI a los 5 minutos promedio clasificada por medias como la respuesta; secuencia, periodo y tratamiento como efectos fijos y sujeto dentro de la secuencia como efecto aleatorio. Se usaron datos clasificados debido a la no normalidad.

[b] Comparación de la formulación de fármaco de 20 mg/1,0 ml de AG con la formulación de fármaco de 20 mg/0,5 ml de AG.

Fuente: Tabla 14.2.5.1

Puntuaciones de intensidad de RLSI a los cinco minutos

La tabla 10 presenta el análisis de las puntuaciones de intensidad total de RLSI a los 5 minutos promedio para la población IDT. Las puntuaciones de intensidad total de RLSI podían variar de 0 a 12 para un sujeto individual, en función de la intensidad (valoración de 0 a 3) de cada uno de los siguientes síntomas experimentados - enrojecimiento, prurito, edema y bultos. La puntuación de intensidad total de RLSI media fue de 2,30 a los 5 minutos después de la administración de la dosis de 20 mg/1,0 ml de AG y fue de 1,64 a los 5 minutos después de la administración de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG.

En la comparación de los 2 tratamientos, las puntuaciones de EAV clasificadas difirieron en 36,9 (IC 95 %: 27,3, 46,5) observaciones; esta diferencia en las clasificaciones fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) a favor de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG.

Se observaron resultados similares para la población PP con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) en las 2 formulaciones de AG a favor de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG.

Tabla 10: Análisis de las puntuaciones de intensidad total de RLSI a los 5 minutos promedio, Población IDT

		AG 20 mg/1,0 ml (N=144)	AG 20 mg/0,5 ml (N=144)	Valor de P [a]
Puntuaciones de RLSI a los 5 minutos	N	143	144	
	Media	2,30	1,64	
	Desviación estándar	1,549	1,361	
	Mediana	2,00	1,29	
	Mínimo, Máximo	(0,0, 7,6)	(0,0, 6,4)	
	Media de los mínimos cuadrados [a]	162,2	125,3	Periodo: 0,4573
	IC del 95 %	(148,9, 175,6)		Secuencia: 0,4351
				Tratamiento: <0,0001
	Comparación de F1 y F2 [b]			
	Diferencia de la media MC [a]	36,9		
	IC del 95 % para la diferencia	(27,3, 46,5)		
	Valor de P	<,0001	(112,0, 138,6)	

IC = intervalo de confianza;

F1 = formulación de 20 mg/1,0 ml de AG;

F2 = formulación de 20 mg/0,5 ml de AG;

AG = acetato de glatirámico;

ITT = Intención de tratar;

Media MC = media de los mínimos cuadrados;

RLSI = reacción local en el sitio de inyección

[a] Modelo ANOVA con la puntuación de RLSI a los 5 minutos promedio clasificada por medias como la respuesta; secuencia, periodo y tratamiento como efectos fijos y sujeto dentro de la secuencia como efecto aleatorio. Se usaron datos clasificados debido a la no normalidad.

[b] Comparación de la formulación de fármaco de 20 mg/1,0 ml de AG con la formulación de fármaco de 20 mg/0,5 ml de AG.

(continuación)

Puntuaciones de presencia de RLSI a las veinticuatro horas

5 La tabla 11 presenta el análisis de las puntuaciones de presencia total de RLSI a las 24 horas promedio para la población IDT. La puntuación de presencia total de RLSI media fue de 1,19 a las 24 horas después de la administración de la dosis de 20 mg/1,0 ml de AG y fue de 0,92 a las 24 horas después de la administración de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG. En la comparación de los 2 tratamientos, las puntuaciones de EAV clasificadas difirieron en 23,8 (IC del 95 %: 14,9, 32,6) observaciones; esta diferencia en las clasificaciones fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) a favor de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG.

Tabla 11: Análisis de las puntuaciones de presencia total de RLSI a las 24 horas promedio, Población IDT

		AG 20 mg/1,0 ml (N=144)	AG 20 mg/0,5 ml (N=144)	Valor de P [a]
Puntuaciones de presencia de RLSI a las 24 horas	N	143	144	
	Media	1,19	0,92	
	Desviación estándar	0,981	0,894	
	Mediana	1,00	0,69	
	Mínimo, Máximo	(0,0, 4,0)	(0,0,3,9)	
	Media de los mínimos cuadrados [a]	155,8	132,0	Periodo: 0,9731
	IC del 95 %	(142,2, 169,3)	(118,5,145,6)	Secuencia: 0,8711
				Tratamiento: <0,0001
	Comparación de F1 y F2 [b]			
	Diferencia de la media MC [a]	23,8		
	IC del 95 % para la diferencia	(14,9,32,6)		
	Valor de P	<,0001		

IC = intervalo de confianza;

F1 = formulación de 20 mg/1,0 ml de AG;

F2 = formulación de 20 mg/0,5 ml de AG;

AG = acetato de glatirámico;

ITT = Intención de tratar;

Media MC = media de los mínimos cuadrados;

RLSI = reacción local en el sitio de inyección

[a] Modelo ANOVA con la puntuación de presencia de RLSI a las 24 horas promedio clasificada por medias como la respuesta; secuencia, periodo y tratamiento como efectos fijos y sujeto dentro de la secuencia como efecto aleatorio. Se usaron datos clasificados debido a la no normalidad.

[b] Comparación de la formulación de fármaco de 20 mg/1,0 ml de AG con la formulación de fármaco de 20 mg/0,5 ml de AG.

10 Se observaron resultados similares para la población PP con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) en las 2 formulaciones de AG a favor de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG.

Puntuaciones de intensidad total de RLSI a las veinticuatro horas

15 La tabla 12 presenta el análisis de las puntuaciones de intensidad total de RLSI a las 24 horas promedio para la población IDT. La puntuación de intensidad total de RLSI media fue de 1,47 a las 24 horas después de la administración de la dosis de 20 mg/1,0 ml de AG y fue de 1,10 a las 24 horas después de la administración de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG.

En la comparación de los 2 tratamientos, las puntuaciones de EAV clasificadas difirieron en 23,8 (IC 95 %: 15,0, 32,7) observaciones; esta diferencia en las clasificaciones fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) a favor de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG.

Tabla 12: Análisis de las puntuaciones de intensidad total de RLSI a las 24 horas promedio, Población IDT

		AG 20 mg/1,0 ml (N=144)	AG 20 mg/0,5 ml (N=144)	Valor de P [a]
Puntuaciones de RLSI a las 24 horas	N	143	144	
	Media	1,47	1,10	
	Desviación estándar	1,370	1,225	
	Mediana	1,00	0,69	
	Mínimo, Máximo	(0,0, 6,5)	(0,0, 7,7)	

(continuación)

	AG 20 mg/1,0 ml (N=144)	AG 20 mg/0,5 ml (N=144)	Valor de P [a]
Media de los mínimos cuadrados [a]	155,8	132,0	Periodo: 0,6346
IC del 95 %	(142,2, 169,4)	(118,4, 145,5)	Secuencia: 0,9096 Tratamiento: <0,0001
Comparación de F1 y F2 [b]			
Diferencia de la media MC [a]	23,8		
IC del 95 % para la diferencia	(15,0, 32,7)		
Valor de P	<,0001		

IC = intervalo de confianza;

F1 = formulación de 20 mg/1,0 ml de AG;

F2 = formulación de 20 mg/0,5 ml de AG;

AG = acetato de glatirámico;

ITT = Intención de tratar;

Media MC = media de los mínimos cuadrados;

RLSI = reacción local en el sitio de inyección

[a] Modelo ANOVA con la puntuación de RLSI a las 24 horas promedio clasificada por medias como la respuesta; secuencia, periodo y tratamiento como efectos fijos y sujeto dentro de la secuencia como efecto aleatorio. Se usaron datos clasificados debido a la no normalidad.

[b] Comparación de la formulación de fármaco de 20 mg/1,0 ml de AG con la formulación de fármaco de 20 mg/0,5 ml de AG.

Se observaron resultados similares para la población PP con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) en las 2 formulaciones de AG a favor de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG.

Observaciones adicionales

- 5 Las inyecciones de F2 son al menos tan eficaces como las inyecciones de F1 en el tratamiento de la EMRR.

Medidas clínicas exploratorias

Puntuaciones totales de presencia de dolor de EAV inmediata promedio

- 10 La tabla 13 que figura a continuación presenta el análisis de las puntuaciones totales de presencia de dolor inmediato promedio para la población IDT (las puntuaciones de dolor se dicotomizaron como sin dolor=0 (una puntuación de EAV de 0-4 mm) o dolor=1 (una puntuación de EAV de 5-100 mm; véase la página 24 "*Criterios de valoración exploratorios*"). La puntuación total de presencia de dolor de EAV inmediata media fue de 0,53 después de la administración de la dosis de 20 mg/1,0 de AG y fue del 0,43 después de la administración de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG. Esto indica que el dolor posterior a la inyección de la dosis de 20 mg/1,0 ml de AG fue mayor que el dolor posterior a la inyección de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG.
- 15 En la comparación de los 2 tratamientos, las puntuaciones de presencia de dolor de EAV clasificadas difirieron en 20,3 (IC 95 %: 12,0, 28,6) observaciones; esta diferencia en las clasificaciones fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) a favor de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG.

Tabla 13: Análisis de las puntuaciones totales de presencia de dolor de EAV inmediata promedio, Población IDT

		AG 20 mg/1,0 ml (N=144)	AG 20 mg/0,5 ml (N=144)	Valor de P [a]
Puntuaciones de presencia de dolor inmediato	N	143	144	
	Media	0,53	0,43	
	Desviación estándar	0,394	0,391	
	Mediana	0,47	0,30	
	Mínimo, Máximo	(0,0,1,0)	(0,0, 1,0)	
	Media de los mínimos cuadrados [a]	154,1	132,0	
	IC del 95 %	(140,6, 167,6)	(118,4, 145,5)	Periodo: 0,7788 Secuencia: 0,6358 Tratamiento: <,0001
	Comparación de F1 y F2 [b]			

(continuación)

Diferencia de la media MC [a]	20,3
IC del 95 % para la diferencia	(12,0, 28,6)
Valor de P	<,0001

IC = intervalo de confianza;

F1 = formulación de 20 mg/1,0 ml de AG;

F2 = formulación de 20 mg/0,5 ml de AG;

AG = acetato de glatirámico;

ITT = Intención de tratar;

Media MC = media de los mínimos cuadrados;

RLSI = reacción local en el sitio de inyección

[a] Modelo ANOVA con la puntuación de RLSI a las 24 horas promedio clasificada por medias como la respuesta; secuencia, periodo y tratamiento como efectos fijos y sujeto dentro de la secuencia como efecto aleatorio. Se usaron datos clasificados debido a la no normalidad.

[b] Comparación de la formulación de fármaco de 20 mg/1,0 ml de AG con la formulación de fármaco de 20 mg/0,5 ml de AG.

Puntuaciones totales medias de presencia de dolor de EAV a los 5 minutos

La tabla 14 presenta el análisis de las puntuaciones totales de presencia de dolor de EAV a los 5 minutos promedio para la población IDT (las puntuaciones de dolor se dicotomizaron como sin dolor=0 (una puntuación de EAV de 0-4 mm) o dolor=1 (una puntuación de EAV de 5-100 mm; véase la página 24 "Criterios de valoración exploratorios"). La puntuación total de presencia de dolor de EAV media fue de 0,67 a los 5 minutos después de la administración de la dosis de 20 mg/1,0 ml de AG y fue de 0,54 a los 5 minutos después de la administración de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG. En la comparación de los 2 tratamientos, las puntuaciones de EAV a los 5 minutos clasificadas difirieron en 27,0 (IC del 95 %: 19,0, 34,9) observaciones; esta diferencia en las clasificaciones fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) a favor de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG.

Tabla 14: Análisis de las puntuaciones totales de presencia de dolor a los 5 minutos promedio, Población IDT

		AG 20 mg/1,0 ml (N=144)	AG 20 mg/0,5 ml (N=144)	Valor de P [a]
Puntuaciones de presencia de dolor a los 5 minutos	N	143	144	
	Media	0,67	0,54	
	Desviación estándar	0,375	0,394	
	Mediana	0,87	0,55	
	Mínimo, Máximo	(0,0, 1,0)	(0,0, 1,0)	
	Media de los mínimos cuadrados [a]	157,3	130,3	
	IC del 95 %	(144,1, 170,5)	(117,1, 143,5)	Periodo: 0,9127 Secuencia: 0,3600 Tratamiento: <0,0001
	Comparación de F1 y F2 [b]			
	Diferencia de la media MC [a]	27,0		
	IC del 95 % para la diferencia	(19,0, 34,9)		
	Valor de P	<,0001		

IC = intervalo de confianza;

F1 = formulación de 20 mg/1,0 ml de AG;

F2 = formulación de 20 mg/0,5 ml de AG;

AG = acetato de glatirámico;

ITT = Intención de tratar;

Media MC = media de los mínimos cuadrados;

RLSI = reacción local en el sitio de inyección

[a] Modelo ANOVA con la puntuación de RLSI a las 24 horas promedio clasificada por medias como la respuesta; secuencia, periodo y tratamiento como efectos fijos y sujeto dentro de la secuencia como efecto aleatorio. Se usaron datos clasificados debido a la no normalidad.

[b] Comparación de la formulación de fármaco de 20 mg/1,0 ml de AG con la formulación de fármaco de 20 mg/0,5 ml de AG.

Puntuaciones de RLSI a los 5 minutos diarias promedio

5 La tabla 15 presenta las puntuaciones de RLSI a los 5 minutos diarias promedio para la población IDT. En la figura 4(A-D) se presenta una gráfica de las puntuaciones de RLSI a los 5 minutos diarias promedio para la población IDT. Edema, enrojecimiento, prurito y bultos fueron los 4 síntomas considerados como reacciones locales en el sitio de inyección durante el estudio. Las puntuaciones de RLSI medias para cada uno de estos síntomas fueron inferiores para sujetos que recibían la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG que para sujetos que recibían la dosis de 20 mg/1,0 ml de AG a los 5 minutos después de la administración de las inyecciones en cada visita.

Tabla 15: Puntuaciones de RLSI a los 5 minutos diarias promedio, Población IDT

Síntoma de RLSI		AG 20 mg/1,0 ml (N=144)	AG 20 mg/0,5 ml (N=144)
Hinchazón			
Día 1	N	143	144
	Media (DE)	0,47 (0,739)	0,34 (0,605)
	Mediana	0,00	0,00
	Mínimo, Máximo	(0,0, 3,0)	(0,0, 2,0)
Día 14	N	140	133
	Media (DE)	0,42 (0,669)	0,25 (0,499)
	Mediana	0,00	0,00
	Mínimo, Máximo	(0,0, 3,0)	(0,0, 2,0)
Enrojecimiento			
Día 1	N	143	144
	Media (DE)	0,70 (0,702)	0,62 (0,719)
	Mediana	1,00	0,50
	Mínimo, Máximo	(0,0, 3,0)	(0,0, 3,0)
Día 14	N	140	134
	Media (DE)	0,74 (0,653)	0,50 (0,572)
	Mediana	1,00	0,00
	Mínimo, Máximo	(0,0, 3,0)	(0,0, 2,0)
Prurito			
Día 1	N	142	144
	Media (DE)	0,45 (0,669)	0,31 (0,585)
	Mediana	0,00	0,00
	Mínimo, Máximo	(0,0, 3,0)	(0,0, 2,0)
Día 14	N	140	133
	Media (DE)	0,46 (0,650)	0,26 (0,475)
	Mediana	0,00	0,00
	Mínimo, Máximo	(0,0, 2,0)	(0,0, 2,0)
Bultos			
Día 1	N	142	144
	Media (DE)	0,64 (0,656)	0,47 (0,636)
	Mediana	1,00	0,00
	Mínimo, Máximo	(0,0, 3,0)	(0,0, 3,0)
Día 14	N	140	133
	Media (DE)	0,68 (0,712)	0,47 (0,558)
	Mediana	1,00	0,00
	Mínimo, Máximo	(0,0, 3,0)	(0,0, 2,0)

AG = acetato de glatirámico;

ITT = Intención de tratar;

DE = Desviación estándar

Puntuaciones de RLSI a las 24 horas diarias promedio

La tabla 16 presenta las puntuaciones de RLSI a las 24 horas diarias promedio para la población IDT. En la figura 5(A-D) se presenta una gráfica de las puntuaciones de RLSI a las 24 horas diarias promedio para la población IDT. Las puntuaciones de RLSI medias para cada uno de estos síntomas fueron inferiores para sujetos que recibían la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG que para sujetos que recibían la dosis de 20 mg/1,0 ml de AG a las 24 horas después de la administración de las inyecciones en cada visita.

Tabla 16: Puntuaciones de RLSI a las 24 horas diarias promedio, Población IDT

Síntoma de RLSI		AG 20 mg/1,0 ml (N=144)	AG 20 mg/0,5 ml (N=144)
Hinchazón			
Día 1	N	143	144
	Media (DE)	0,29 (0,539)	0,20 (0,467)
	Mediana	0,00	0,00
	Mínimo, Máximo	(0,0, 3,0)	(0,0, 2,0)
Día 14	N	44	37
	Media (DE)	0,39 (0,655)	0,16 (0,442)
	Mediana	0,00	0,00
	Mínimo, Máximo	(0,0, 2,0)	(0,0, 2,0)
Enrojecimiento			
Día 1	N	143	144
	Media (DE)	0,43 (0,587)	0,30 (0,503)
	Mediana	0,00	0,00
	Mínimo, Máximo	(0,0, 2,0)	(0,0, 2,0)
Día 14	N	44	37
	Media (DE)	0,52 (0,664)	0,32 (0,580)
	Mediana	0,00	0,00
	Mínimo, Máximo	(0,0, 2,0)	(0,0, 2,0)
Prurito			
Día 1	N	143	144
	Media (DE)	0,18 (0,405)	0,15 (0,442)
	Mediana	0,00	0,00
	Mínimo, Máximo	(0,0, 2,0)	(0,0, 2,0)
Día 14	N	44	37
	Media (DE)	0,30 (0,553)	0,14 (0,419)
	Mediana	0,00	0,00
	Mínimo, Máximo	(0,0, 2,0)	(0,0, 2,0)
Bultos			
Día 1	N	143	144
	Media (DE)	0,62 (0,700)	0,44 (0,623)
	Mediana	1,00	0,00
	Mínimo, Máximo	(0,0, 3,0)	(0,0, 3,0)
Día 14	N	44	37
	Media (DE)	0,50 (0,731)	0,41 (0,644)
	Mediana	0,00	0,00
	Mínimo, Máximo	(0,0, 3,0)	(0,0, 2,0)

AG = acetato de glatirámico;

ITT = Intención de tratar;

DE = Desviación estándar

Ausencia de síntomas a los 5 minutos después de la inyección

La tabla 17 presenta el número y el porcentaje de sujetos que no comunicaron síntomas a los 5 minutos después de la inyección para la población IDT. La mayoría de los sujetos comunicaron algunos síntomas a los 5 minutos después de la inyección de cualquiera de las formulaciones. Sin embargo, el número y el porcentaje de sujetos que no comunicaron síntomas a los 5 minutos después de la inyección de 20 mg/0,5 ml de AG fue de dos a tres veces el número y el porcentaje de sujetos que no comunicaron síntomas a los 5 minutos después de la inyección de 20 mg/1,0 ml de AG para cada intervalo de días.

Tabla 17: Número y porcentaje de sujetos que no comunicaron síntomas a los 5 minutos después de la inyección, Población IDT

		AG 20 mg/1,0 ml (N=144)	AG 20 mg/0,5 ml (N=144)
Síntomas de RLSI	Intervalos de días		
	0-3	6 (4,2 %)	16(11,1 %)
	4-6	10(6,9 %)	19 (13,2 %)
	7-9	12(8,3 %)	23 (16,0 %)
	>9	6 (4,2 %)	20(13,9 %)

AG = acetato de glatirámico;

ITT = Intención de tratar

Ausencia de síntomas a las 24 horas después de la inyección

La tabla 18 presenta el número y el porcentaje de sujetos que no comunicaron síntomas a las 24 horas después de la inyección para la población IDT. La mayoría de los sujetos comunicaron síntomas 24 horas después de la inyección de cualquiera de las formulaciones; sin embargo, fueron menos los sujetos que comunicaron síntomas 24 horas después de la inyección que los que los comunicaron a los 5 minutos después de las inyecciones. El número y el porcentaje de sujetos que no comunicaron síntomas después de 24 horas tras la inyección de 20 mg/0,5 ml de AG fue aproximadamente un 25 %-50 % más alto que el número y el porcentaje de sujetos que no comunicaron síntomas después de 24 horas tras de la inyección del 20 mg/1,0 ml de AG para la mayoría de los intervalos de días.

Tabla 18: Número y porcentaje de sujetos que no comunicaron síntomas 24 horas después de la inyección, Población IDT

		AG 20 mg/1,0 ml (N=144)	AG 20 mg/0,5 ml (N=144)
Síntomas de RLSI	Intervalos de días		
	0-3	28(19.4 %)	36 (25.0 %)
	4-6	29(20.1 %)	43 (29.9 %)
	7-9	35 (24.3 %)	47 (32.6 %)
	>9	7 (4.9 %)	16(11.1 %)

AG = acetato de glatirámico;

ITT = Intención de tratar

Síntomas a los 5 minutos después de la inyección por sitio de inyección

La tabla 19 presenta el número y el porcentaje de sujetos que comunicaron síntomas a los 5 minutos después de la inyección por sitio de inyección para la población IDT. En total, el número y el porcentaje de sujetos que comunicaron síntomas a los 5 minutos después de la inyección de 20 mg/0,5 ml de AG fue inferior al número y el porcentaje de sujetos que comunicaron síntomas a los 5 minutos después de la inyección de 20 mg/1,0 ml de AG con la excepción del enrojecimiento en el brazo izquierdo y prurito en el brazo derecho.

Tabla 19: Número y porcentaje de sujetos que comunicaron síntomas a los 5 minutos después de la inyección por sitio de inyección, Población IDT

Sitio de inyección	Síntomas	AG 20 mg/1,0 ml (N=144)	AG 20 mg/0,5 ml (N=144)
Estómago		n = 138	n = 138
	Hinchazón	59 (42,8)	43 (31,2)
	Enrojecimiento	108 (78,3)	88 (63,8)

(continuación)

Sitio de inyección	Síntomas	AG 20 mg/1,0 ml (N=144)	AG 20 mg/0,5 ml (N=144)
Brazo izquierdo	Prurito	70 (50,7)	60 (43,5)
	Bultos	83 (60,1)	70 (50,7)
		n = 111	n = 113
	Hinchazón	60 (54,1)	44 (38,9)
	Enrojecimiento	73 (65,8)	75 (66,4)
Brazo derecho	Prurito	49 (44,1)	42 (37,2)
	Bultos	79 (71,2)	67 (59,3)
		n = 111	n = 111
	Hinchazón	50 (45,0)	41 (36,9)
	Enrojecimiento	78 (70,3)	64 (57,7)
Muslo izquierdo	Prurito	41 (36,9)	46 (41,4)
	Bultos	86 (77,5)	63 (56,8)
		n = 136	n = 139
	Hinchazón	69 (50,7)	64 (46,0)
	Enrojecimiento	98 (72,1)	94 (67,6)
Muslo derecho	Prurito	70 (51,5)	45 (32,4)
	Bultos	102 (75,0)	76 (54,7)
		n = 139	n = 139
	Hinchazón	69 (49,6)	61 (43,9)
	Enrojecimiento	107 (77,0)	93 (66,9)
Cadera izquierda	Prurito	66 (47,5)	48 (34,5)
	Bultos	95 (68,3)	89 (64,0)
		n = 140	n = 141
	Hinchazón	54 (38,6)	47 (33,3)
	Enrojecimiento	98 (70,0)	83 (58,9)
Cadera derecha	Prurito	62 (44,3)	52 (36,9)
	Bultos	84 (60,0)	66 (46,8)
		n = 140	n = 141
	Hinchazón	49 (35,0)	42 (29,8)
	Enrojecimiento	97 (69,3)	80 (56,7)
	Prurito	63 (45,0)	51 (36,2)
	Bultos	87 (62,1)	67 (47,5)

AG = acetato de glatirámico;

ITT = Intención de tratar

Nota: Se incluyen sujetos que los comunicaron al menos una vez en algún periodo. Cada sujeto se contó una vez en cada síntoma, aunque podrían haberse contado para cada síntoma experimentado en un sitio.

Síntomas a las 24 horas después de la inyección por sitio de inyección

La tabla 20 presenta el número y el porcentaje de sujetos que comunicaron síntomas a las 24 horas después de la inyección por sitio de inyección para la población IDT. En total, el número y el porcentaje de sujetos que comunicaron síntomas a las 24 horas después de la inyección de 20 mg/0,5 ml de AG fue menor que el número y el porcentaje de sujetos que comunicaron síntomas a las 24 horas después de la inyección de 20 mg/1,0 ml de AG con la excepción del enrojecimiento cuando el sitio de inyección fue el brazo izquierdo.

Tabla 20: Número y porcentaje de sujetos que comunicaron síntomas a las 24 horas después de la inyección por sitio de inyección, Población IDT

Sitio de inyección	Síntomas	AG 20 mg/1,0 ml (N=144)	AG 20 mg/0,5 ml (N=144)
Estómago		n = 138	n = 137
	Hinchazón	38 (27,5)	35 (25,5)

(continuación)

	Enrojecimiento	73 (52,9)	60 (43,8)
	Prurito	40 (29,0)	30 (21,9)
	Bultos	67 (48,6)	64 (46,7)
Brazo izquierdo		n = 110	n = 113
	Hinchazón	36 (32,7)	32 (28,3)
	Enrojecimiento	41 (37,3)	45 (39,8)
	Prurito	33 (30,0)	24 (21,2)
	Bultos	66 (60,0)	62 (54,9)
Brazo derecho		n = 111	n = 111
	Hinchazón	33 (29,7)	24 (21,6)
	Enrojecimiento	43 (38,7)	35 (31,5)
	Prurito	33 (29,7)	27 (24,3)
	Bultos	68 (61,3)	56 (50,5)
Muslo izquierdo		n = 136	n = 139
	Hinchazón	51 (37,5)	31 (22,3)
	Enrojecimiento	66 (48,5)	54 (38,8)
	Prurito	36 (26,5)	22 (15,8)
	Bultos	83 (61,0)	66 (47,5)
Muslo derecho		n = 139	n = 139
	Hinchazón	55 (39,6)	41 (29,5)
	Enrojecimiento	63 (45,3)	57 (41,0)
	Prurito	36 (25,9)	22 (15,8)
	Bultos	84 (60,4)	77 (55,4)
Cadera izquierda		n = 139	n = 141
	Hinchazón	28 (20,1)	27 (19,1)
	Enrojecimiento	51 (36,7)	40 (28,4)
	Prurito	31 (22,3)	31 (22,0)
	Bultos	75 (54,0)	59 (41,8)
Cadera derecha		n = 138	n = 141
	Hinchazón	29 (21,0)	20 (14,2)
	Enrojecimiento	60 (43,5)	42 (29,8)
	Prurito	33 (23,9)	26 (18,4)
	Bultos	79 (57,2)	62 (44,0)

AG = acetato de glatirámico;

ITT = Intención de tratar

Nota: Se incluyen sujetos que los comunicaron al menos una vez en algún periodo. Cada sujeto se contó una vez en cada síntoma, aunque podrían haberse contado para cada síntoma experimentado en un sitio.

Comparación de la forma farmacéutica unitaria de 20 mg/0,5 ml y la forma farmacéutica unitaria de 40 mg/ml

La formulación de 20 mg/0,5 ml muestra propiedades sorprendentes en las pruebas clínicas en vista de las formulaciones de 20 mg/ml y 40 mg/ml.

- 5 Como se indica en la tabla 21 que figura a continuación en el presente documento, la disolución de 40 mg/ml de acetato de glatirámico no es más eficaz que administrar una dosis de 20 mg/ml⁴². La duplicación de la dosificación de fármaco junto con una duplicación de la concentración de fármaco no condujo a una duplicación de la eficacia para el paciente⁴⁰⁻². Por tanto, duplicar tanto la cantidad de fármaco activo como la concentración de fármaco no duplica la eficacia de la forma farmacéutica unitaria. De hecho, la técnica anterior indica que duplicar la
- 10 concentración de fármaco puede haber inhibido la eficacia del fármaco.

Tabla 21. Comparación de formulaciones de acetato de glatirámero

	20 mg/1 ml ³⁹	40 mg/1 ml ⁴⁰⁻⁴²	20 mg/0,5 ml
Contenido			
	20 mg de acetato de glatirámero	40 mg de acetato de glatirámero	20 mg de acetato de glatirámero
	40 mg de manitol	40 mg de manitol	20 mg de manitol
	1 ml de agua para inyectables	1 ml de agua para inyectables	0,5 ml de agua para inyectables
Eficacia			
	Reducción de lesiones realizadas con Gd	Igual ⁴²	Igual (véase la pág. 10, líneas 14-15 y la pág. 36, línea 15)
	Reducción de la tasa de recidiva media	Igual ⁴²	Igual (véase la pág. 8, líneas 17-20 y la pág. 36, línea 15)
Reacciones adversas			
Manifestación de reacciones inmediatas posteriores a la inyección (RIPI)	22,7 % de los sujetos	32,6 % de los sujetos (incremento del 43,6 % con respecto a 20 mg/ml) ⁴⁰	
RIPI (sofocos, dolor torácico, palpitaciones, ansiedad, disnea, constricción de la garganta, urticaria)	Intensidad leve	Intensidad moderada ⁴⁰	
Reacciones en el sitio de inyección	se observan quemazón, masas, dolor y urticaria	Incidencia de reacciones un 5 % mayor con relación a 20 mg/ml ⁴⁰	
valoración del dolor por la inyección total comunicada por el paciente en una escala analógica visual (EAV) producido inmediatamente después de la inyección	puntuaciones de EAV tomadas como estado inicial		Reducidas en aproximadamente un 27 % con relación a las presentes para 20 mg/ml (véase la página 7, líneas 7-8 de la solicitud de referencia)
la valoración del dolor por la inyección total comunicada por el paciente en una escala analógica visual (EAV) experimentado cinco minutos después de la inyección subcutánea	puntuaciones EAV tomadas como estado inicial		Reducida en aproximadamente un 31 % con relación a las presentes para 20 mg/ml (véase la página 7, líneas 12-14 de la solicitud de referencia)
presencia de dolor inmediato	puntuaciones de EAV dicotomizadas tomadas como estado inicial		Reducida aproximadamente en un 19 % con relación a aquellas presentes para 20 mg/ml (véase la página 7, líneas 17-18 de la solicitud de referencia)
Presencia de dolor cinco minutos después de la inyección subcutánea	Puntuaciones de EAV dicotomizadas tomadas como estado inicial		Reducida aproximadamente en un 19 % con relación a aquellas presentes para 20 mg/ml (véase la página 7, líneas 21-22 de la solicitud de referencia)
Número de reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) cinco minutos después de la inyección subcutánea	Número tomado como estado inicial		Reducido aproximadamente en un 24 % con relación a aquellas presentes para 20 mg/ml (véase la página 7, líneas 29-30 de la solicitud de referencia)

(continuación)

	20 mg/1 ml ³⁹	40 mg/1 ml ⁴⁰⁻⁴²	20 mg/0,5 ml
Intensidad de las reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) cinco minutos después de la inyección subcutánea			Reducida aproximadamente en un 29 % con relación a aquellas presentes para 20 mg/ml (véase la página 7, líneas 31-32 de la solicitud de referencia)
Número de reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) 24 horas después de la inyección subcutánea	Número tomado como estado inicial		Reducido aproximadamente en un 23 % con relación a aquellas presentes para 20 mg/ml (véase la página 7, líneas 35-36 de la solicitud de referencia)
Intensidad de las reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) 24 horas después de la inyección subcutánea	Puntuaciones tomadas como estado inicial		Reducida aproximadamente en un 25 % con relación a aquellas presentes para 20 mg/ml (véase la página 7, líneas 37-38 de la solicitud de referencia)
Puntuación de reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) a los cinco minutos diarios: edema, enrojecimiento, prurito, bultos	Puntuación tomada como estado inicial		Reducida con relación a aquellas presentes para 20 mg/ml (véase la página 7, líneas 39-42 de la solicitud de referencia)
Puntuación de las reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) a las 24 horas diarias: edema, enrojecimiento, prurito, bultos	Puntuación tomada como estado inicial		reducida con relación a aquellas presentes para 20 mg/ml (véase la página 7, líneas 43-46 de la solicitud de referencia)

En resumen, la forma de 20 mg/0,5 ml de acetato de glatirámico representa una formulación única y novedosa que difiere de las formulaciones de acetato de glatirámico de la técnica anterior. Específicamente:

- 5 1) Físicamente, 20 mg/0,5 ml, se suministran en la mitad del volumen divulgado en la técnica anterior (1 ml) y comprende la mitad de cantidad de manitol es decir, 20 mg.
- 2) A pesar de estas diferencias físicas, la formulación de 20 mg/0,5 ml es al menos tan eficaz como cualquiera de las formulaciones de la técnica anterior de 20 mg/1 ml o 40 mg/ml de acetato de glatirámico (véase la tabla 1 anterior).
- 10 3) Los datos del ensayo clínico del solicitante revelaron que la formulación de 40 mg/ml de acetato de glatirámico se asocia con un incremento significativo de las reacciones adversas, es decir, la manifestación de reacciones inmediatas posteriores a la inyección (RIPI), la intensidad de la RIPI y la incidencia de las reacciones en el sitio de inyección (véase la tabla 1 anterior).
- 15 4) En contraste, los solicitantes han descubierto a través del ensayo clínico que la nueva formulación de 20 mg/0,5 ml induce menos dolor y reacciones en el sitio de inyección tanto menos numerosas como menos intensas (véase la tabla 1 anterior).

Discusión

20 Los rápidos avances en biotecnología han dado lugar al desarrollo de muchos agentes terapéuticos peptídicos. El uso clínico con éxito de dichos agentes terapéuticos requiere una formulación adecuada. La vía de administración más habitual para los fármacos proteicos que requieren administración frecuente y crónica es la inyección subcutánea (25). Cuando se combina con tecnología de jeringuilla precargada y un dispositivo autoinyector, el suministro subcutáneo permite la administración en casa y un cumplimiento mejorado de la administración.

25 Sin embargo, a pesar de las ventajas de la inyección subcutánea existen varios obstáculos y limitaciones asociados con el suministro subcutáneo de fármacos. En primer lugar, los límites en el volumen de inyección aceptable suponen una desventaja importante. Normalmente, no se permiten más de 1 a 2 ml de disolución (26). En segundo lugar, existe un potencial de degradación del fármaco en el sitio de inyección, dando como resultado un biodisponibilidad reducida. En tercer lugar, basándose en las propiedades fisicoquímicas del fármaco, los compuestos potentes pueden quedar atrapados localmente en el espacio intersticial, lo que puede dar lugar a más irritación localizada, precipitación del fármaco y efectos adversos dependientes de la concentración (26).

Por tanto, a pesar de los avances en los agentes terapéuticos biológicos, existe aún la necesidad de mejorar los procedimientos de suministro de fármacos subcutáneo. En particular, existe la necesidad de proporcionar preparaciones de fármaco concentrado fiables, que permitan volúmenes de inyección reducidos al mismo tiempo que mantienen la actividad y la estabilidad del fármaco.

5 Resultados clínicos

Este fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, de dos ramas, de un sólo cruce, para comparar la tolerabilidad y la seguridad de 2 formulaciones de AG: 20 mg/1,0ml (F1) frente a 20 mg/0,5 ml (F2) administradas por vía subcutánea en sujetos con EMRR. Los sujetos debían recibir ambas dosis una vez al día de manera cruzada, a lo largo de una duración total del tratamiento de 5 semanas.

- 10 El criterio de valoración clínico principal fue la valoración del dolor por la inyección total producido inmediatamente después de la inyección (es decir, puntuación de dolor total inmediato). El dolor inmediatamente después de la inyección y en puntos temporales posteriores fue relativamente bajo para ambas formulaciones. Sin embargo, la puntuación de dolor total de EAV inmediata media fue inferior después de la administración de la inyección de 20 mg/0,5 ml AG en comparación con la inyección de 20 mg/1,0 ml de AG. La diferencia en las puntuaciones clasificadas entre las dos formulaciones de AG fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) a favor de la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG.

- 20 El dolor producido inmediatamente después de la inyección y cinco minutos después fue menor con la formulación de 20 mg/0,5 ml de AG en comparación con la formulación de 20 mg/1,0 ml de AG; la diferencia en las puntuaciones clasificadas fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Los criterios de valoración clínicos secundarios fueron las puntuaciones de dolor de EAV diarias (a los 5 minutos después de la inyección) y la incidencia y la intensidad de la RLSI (a los 5 minutos y a las 24 horas después de la inyección), por formulación de fármaco del estudio. La puntuación de dolor de EAV total a los 5 minutos después de la dosis fue inferior para la inyección de 20 mg/0,5 ml de AG en comparación con la inyección de 20 mg/1,0 ml de AG.

- 25 Del mismo modo, la incidencia y la intensidad de RLSI comunicadas por el sujeto fueron menores con la inyección de 20 mg/0,5 ml de AG en comparación con la inyección de 20 mg/1,0 ml de AG a los cinco minutos y a las 24 horas después de la dosis; la diferencia en las puntuaciones clasificadas fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

- 30 Los análisis exploratorios respaldaron el resultado del análisis principal y secundario. Las puntuaciones de presencia de dolor medias fueron menores inmediatamente y cinco minutos después de la inyección con la dosis de 20 mg/0,5 ml de AG en comparación con la dosis de 20 mg/1,0 ml de AG. Un número y un porcentaje mayores de sujetos no comunicaron síntomas después de cinco minutos y después de 24 horas tras la inyección de 20 mg/0,5 ml de AG frente a después de recibir una inyección de 20 mg/1,0 ml de AG. Los datos de RLSI se analizaron con más detalle dividiendo los sujetos de acuerdo con la presencia o ausencia de síntomas. Sólo del 4 % al 16 % de los sujetos no comunicaron síntomas a los cinco minutos después de la inyección en ambas formulaciones durante los días 0-3, los días 4-6, los días 7-9 y después del día 9; sin embargo, la tasa de sujetos sin síntomas fue aproximadamente de dos a tres veces mayor después de la formulación de 20 mg/0,5 ml que de la formulación de 20 mg/1,0 ml. A las 24 horas después de la inyección, del 4 % al 33 % de los sujetos no comunicaron síntomas en ambas formulaciones durante los días 0-3, los días 4-6, los días 7-9 y después del día 9; la tasa después de la de 20 mg/0,5 ml fue un 50 % mayor que la de después de la otra formulación.

Conclusiones de seguridad

- 40 Un número y un porcentaje mayor de sujetos no comunicaron síntomas después de cinco minutos y después de 24 horas de la inyección de 20 mg/0,5 ml de AG frente a después de recibir una inyección de 20 mg/1,0 ml de AG. El porcentaje de sujetos que comunicaron AADT fue bajo (< 20 %) para ambos tratamientos. Se comunicaron un total de 27 AADT para 18 (12,5 %) sujetos tras la inyección de 20 mg/1,0 ml de AG y se comunicaron 38 AADT para 26 (18,1 %) sujetos después de la inyección de 20 mg/0,5 ml de AG. Los AADT comunicados con más frecuencia después de la administración de la inyección de 20 mg/0,5 ml de AG fueron infección de las vías urinarias (2,8 %) e infección vírica de las vías respiratorias superiores, artralgia y cefalea (1,4 % cada uno). Los AADT comunicados con más frecuencia después de la administración de la inyección de 20 mg/1,0 ml de AG fueron contusión, debilidad muscular y ataxia (1,4 % cada uno). En total, se comunicaron 2 AADT intensos durante el estudio: discinesia biliar intensa durante el periodo de preinclusión e hipertonía intensa tras la administración de la inyección de 20 mg/1,0 ml de AG. Ninguno de los dos acontecimientos estaba relacionado con el tratamiento del estudio y se resolvieron en un día o dos. Todos los demás AADT fueron de intensidad leve o moderada.

- 55 En total, presentaron AADT 3 (2,1 %) sujetos después de la inyección de 20 mg/1,0 ml de AG y 4 (8 %) sujetos después de la inyección de 20 mg/0,5 ml de AG. Los AADT relacionados con el tratamiento fueron estreñimiento, nódulos en el sitio de inyección, cefalea, ataques de pánico y disnea comunicados para 1 (0,7 %) sujeto, cada uno después de la administración de la inyección de 20 mg/0,5 ml de AG; e incremento de enzima hepática, cefalea, ansiedad y ataques de pánico comunicados para 1 (0,7 %) sujeto, cada uno después de la administración de la inyección de 20 mg/1,0 ml de AG.

Los cambios medios desde el estado inicial en los parámetros de análisis (hematología y bioquímica sérica) fueron

pequeños y con diferencias no apreciables entre formulaciones. No se observaron cambios significativos de los valores analíticos (hematología y bioquímica sérica) de normales a anómalos para ninguno de los grupos durante el estudio. No se observaron cambios clínicamente significativos en las constantes vitales al final del estudio en comparación con el estado inicial en el estudio. Los cambios en los resultados de la exploración física al final del estudio en comparación con el estado inicial fueron mínimos. No se apreciaron datos físicos significativos durante el estudio. No se observaron cambios significativos de los resultados neurológicos de normales a anómalos para ninguno de los grupos durante el estudio.

Resumen

El criterio de valoración principal del estudio clínico, la intensidad del dolor, se cumplió, ya que se observó una diferencia significativa en las puntuaciones clasificadas entre formulaciones a favor de la formulación de 20 mg/0,5 ml de AG. Las puntuaciones medias de presencia e intensidad de RLSI fueron bajas para ambas formulaciones, lo que indica que las reacciones en el sitio de inyección fueron relativamente poco frecuentes y, cuando se presentaron, no fueron intensas en la mayoría de los casos. De forma similar a los datos de EAV, las puntuaciones clasificadas para las medidas de reacción en el sitio de inyección favorecieron significativamente a la formulación de 20 mg/0,5 ml de AG. Ambas formulaciones mostraron una buena tolerabilidad y un buen perfil de seguridad. Dado que las reacciones en el sitio de inyección, incluido el dolor, son los acontecimientos adversos comunicados con más frecuencia en sujetos que reciben inyecciones diarias de AG para la EMRR, la de 20 mg/0,5 ml puede ofrecer beneficios clínicos para algunos pacientes. Teniendo una eficacia comparable, la formulación de 20 mg/0,5 ml de AG puede ser ventajosa para pacientes con EMRR que necesitan inyecciones diarias, ya que los sujetos de este estudio comunicaron menos dolor y menos reacciones en el sitios de inyección después del uso de esta formulación en comparación con la formulación de 20 mg/1,0 ml de AG.

Referencias

- 1) Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:938-52.
- 2) Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis EMEA, Londres 16 de septiembre de 2006.
- 3) Bjartmar C, Fox RJ. Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis: therapeutic implications. *Drugs of Today* 2002; 38:17-29.
- 4) Fleming JO. Diagnosis and management of multiple sclerosis. 1ª ed. Nueva York: Professional communications, Inc., 2002.
- 5) Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM et al. Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States. *Ann Neurol* 1992; 31:333-36.
- 6) Compston A, Lassmann H, McDonald I. The story of multiple sclerosis. En: Compston A, Confavreux C, Lassman H, McDonald I, Miller D, Noseworthy JH, Smith K, Wekerle H, editores. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Londres: Churchill Livingstone; 2006. p. 3-68.
- 7) Arnon, R, Aharoni, R. Neurogenesis and neuroprotection in the CAN -Fundamental elements in the effect of glatiramer acetate on treatment of autoimmune neurological disorders. *Mol Neurobiol* 2007; 36:245-53.
- 8) Ruggiere, M, Avolio, C, Livrea, P, et al. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A review. *CNS Drug Reviews* 2007; 13(2): 178-91.
- 9) Weber, MS, Hohfeld, R, Zamvil, SS. Mechanism of action of glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2007; 4(4):647-53.
- 10) Ziemssen, T, Schrempf, W. Glatiramer acetate: Mechanisms of action in multiple sclerosis. *International Rev of Neurobiol* 2007; 79:537-70.
- 11) Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate (Copaxone) therapy for multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2003; 98:245-55.
- 12) Dhib-Jalbut S. Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 58 (Supl 4):S3-S9.
- 13) Bornstein, MB, Miller, A, Slagle, S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating relapsing multiple sclerosis. *New Eng J Med* 1987; 317: 408-14.
- 14) Comi, G, Fillippi, M, Wolinsky, JS, et al. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance image-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-7.

- 15) Johnson, KP, Brooks, BR, Cohen, JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50:701-8.
- 16) Bornstein, MB, Miller, A, Slagle, S, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop-1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 533-39.
- 5 17) Wolinsky, JS, Narayana, PA, O'Conner, P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61:14-24.
- 18) Tselis, A, Khan, O, Lisak, RP, Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2007;3(2):259-67.
- 19) Wolinsky, JS, The use of glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Adv Neurol* 2006; 273-92.
- 10 20) Comi G, Filippi M, Treatment with glatiramer acetate delays conversion to clinically definite multiple sclerosis (CDMS) in patients with clinically isolated syndromes (CIS). *Neurology* 2008; 71 (2): 153.
- 21) Stark et al., Publicación internacional PCT N.º WO/2009/070298, publicada el 4 de junio de 2009.
- 22) Comi G, Cohen JA, Filippi M, Results from a phase III, one-year, randomized, double-blind, parallel-group, dose-comparison study with glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multi- Scler* 2008; 14(supl 1):S299.
- 15 23) Comi G, Filippi M. Presentado en: la 60ª Reunión Anual de la American Academy of Neurology: 12-19 de abril; Chicago, IL. Resumen LBS.003.
- 24) Periodic Safety Update Report, Copaxone® (glatiramer acetate for injection): 01 Dic 2007 - 30 Nov 2008. Teva Pharmaceutical Industries Ltd., enero de 2009.
- 20 25) Shire SJ, Shahrokh Z, Liu J, Challenges in the Development of High Protein Concentration Formulations. *J Pharm Sci*, 2004; 93(6): 1390-1402.
- 26) Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. *Drug Deliv Technol*, junio de 2009; 9(6):38-42.
- 27) Monográfico del producto, Copaxone, revisado el 14 de abril de 2009: 1-35.
- 25 28) Johnson D, Hafler DA, Fallis RJ, Lee S MB, Brady RO, Quarles RH, Weiner HL., "Cell-mediated immunity to myelin-associated glycoprotein, proteolipid protein, and myelin basic protein in multiple sclerosis.", *J Neuroimmunol*. nov de 1986; 13 (1):99-108.
- 29) Brex PA et al., "A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis", *N Engl J Med* 17 de enero de 2002, 346(3):158-64.
- 30 30) Frohman EM et al., "The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology", *Neurology*, 9 de septiembre de 2003, 61(5):602-11.
- 31) Marrie RA, "Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology, *Lancet Neurol*. dic de 2004, 3(12): 709-18.
- 32) Ascherio A, Munger KL, "Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection", *Ann Neurol*, abril de 2007, 61(4):288-99.
- 35 33) Ascherio A, Munger KL, "Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: non-infectious factors", *Ann Neurol*, julio de 2007, 61(6):504-13.
- 34) Niino M, "Recent advances in genetic analysis of multiple sclerosis: genetic associations and therapeutic implications", *Expert Rev Neurother*, sept de 2007, 7(9) :1175-88.
- 35 35) Reich D, "A whole-genome admixture scan finds a candidate locus for multiple sclerosis susceptibility, *Nat Genet*, oct de 2005, 37(10):1113-8, Epub 25 de sept de 2005.
- 40 36) McFarland HF, "Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity", *Nat Immunol*, sept de 2007, (9) :913-9.
- 37) Lutterotti A, "Biological markers for multiple sclerosis", *CurrMedChem*, 2007, 14(18):1956-65.
- 38) Rinaldi L. and Gallo P., "Immunological markers in multiple sclerosis: tackling the missing elements", *Neurol Sci*, 2005, 26: S215-S217.
- 45 39) Copaxone® (inyección de acetato de glatirámico), información de prescripción, www.Copaxone.com/pdf/PrescribingInformation.pdf, febrero, 2009

- 40) Cohen et al., Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS, *Neurology*, 2007; 68:939-944.
- 41) Publicación de solicitud de patente de EE. UU. N.º 2007/0161566 A1 de Pinchasi.
- 42) Teva proporciona una actualización sobre el ensayo FORTE, *Teva News & PR*, Nota de Prensa, 7 de julio, 2008.

REIVINDICACIONES

1. Una dosis unitaria de 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa que contiene en disolución 20 mg de acetato de glatirámico y 20 mg de manitol.
- 5 2. La dosis unitaria de la reivindicación 1, en la que los 20 mg de acetato de glatirámico no forman agregados de polipéptido en los 0,5 ml de disolución farmacéutica acuosa.
3. La dosis unitaria de la reivindicación 1 o 2, en la que los 0,5 ml de una disolución farmacéutica acuosa tienen un pH de 5,5-7,0.
4. La dosis unitaria de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que está en una jeringuilla precargada.
- 10 5. La dosis unitaria de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en la reducción de la frecuencia de recaídas en un paciente humano afectado de esclerosis múltiple recidivante, remitente (EMRR).
6. La dosis unitaria de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en el tratamiento de un paciente humano que ha experimentado un primer episodio clínico coherente con la esclerosis múltiple y que se haya determinado que presenta riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD).
- 15 7. La dosis unitaria de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que tras la inyección subcutánea provoca un dolor asociado con la inyección reducido con relación al dolor asociado con la inyección subcutánea de 1,0 ml de una disolución farmacéutica acuosa de 20 mg de acetato de glatirámico y 40 mg manitol.
8. La dosis unitaria de la reivindicación 7, en la que el dolor es la valoración del dolor por la inyección total comunicada por el paciente en una escala analógica visual (EAV) producido inmediatamente después de la inyección.
- 20 9. La dosis unitaria de la reivindicación 8, en la que la valoración del dolor por la inyección total comunicada por el paciente se reduce aproximadamente en un 27 %.
10. La dosis unitaria de la reivindicación 7, en la que el dolor es la valoración del dolor por la inyección total comunicada por el paciente en una escala analógica visual (EAV) experimentado cinco minutos después de la inyección subcutánea.
- 25 11. La dosis unitaria de la reivindicación 10, en la que la valoración del dolor por la inyección total experimentado cinco minutos después de la inyección subcutánea comunicada por el paciente se reduce aproximadamente en un 31 %.
- 30 12. La dosis unitaria de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que después de la inyección subcutánea provoca un número total o una intensidad total de las reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) tras la inyección subcutánea reducidas con relación al número total o la intensidad total de las RLSI asociadas con la inyección subcutánea de 1,0 ml de una disolución farmacéutica acuosa de 20 mg de acetato de glatirámico y 40 mg de manitol.
- 35 13. La dosis unitaria de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que después de la inyección subcutánea provoca una puntuación de reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) a los cinco minutos diaria tras la inyección subcutánea reducida con relación a la puntuación de RLSI a los cinco minutos diaria asociada con la inyección subcutánea de 1,0 ml de una disolución farmacéutica acuosa de 20 mg de acetato de glatirámico y 40 mg de manitol.
- 40 14. La dosis unitaria de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que después de la inyección subcutánea provoca una puntuación de reacciones locales en el sitio de inyección (RLSI) a las 24 horas diaria tras la inyección subcutánea reducida con relación a la puntuación de RLSI a las 24 horas diaria asociada con la inyección subcutánea de 1,0 ml de una disolución farmacéutica acuosa de 20 mg de acetato de glatirámico y 40 mg de manitol.
- 45 15. La dosis unitaria de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que es al menos tan eficaz como la inyección subcutánea de 1,0 ml de una disolución farmacéutica acuosa de 20 mg de acetato de glatirámico y 40 mg manitol.

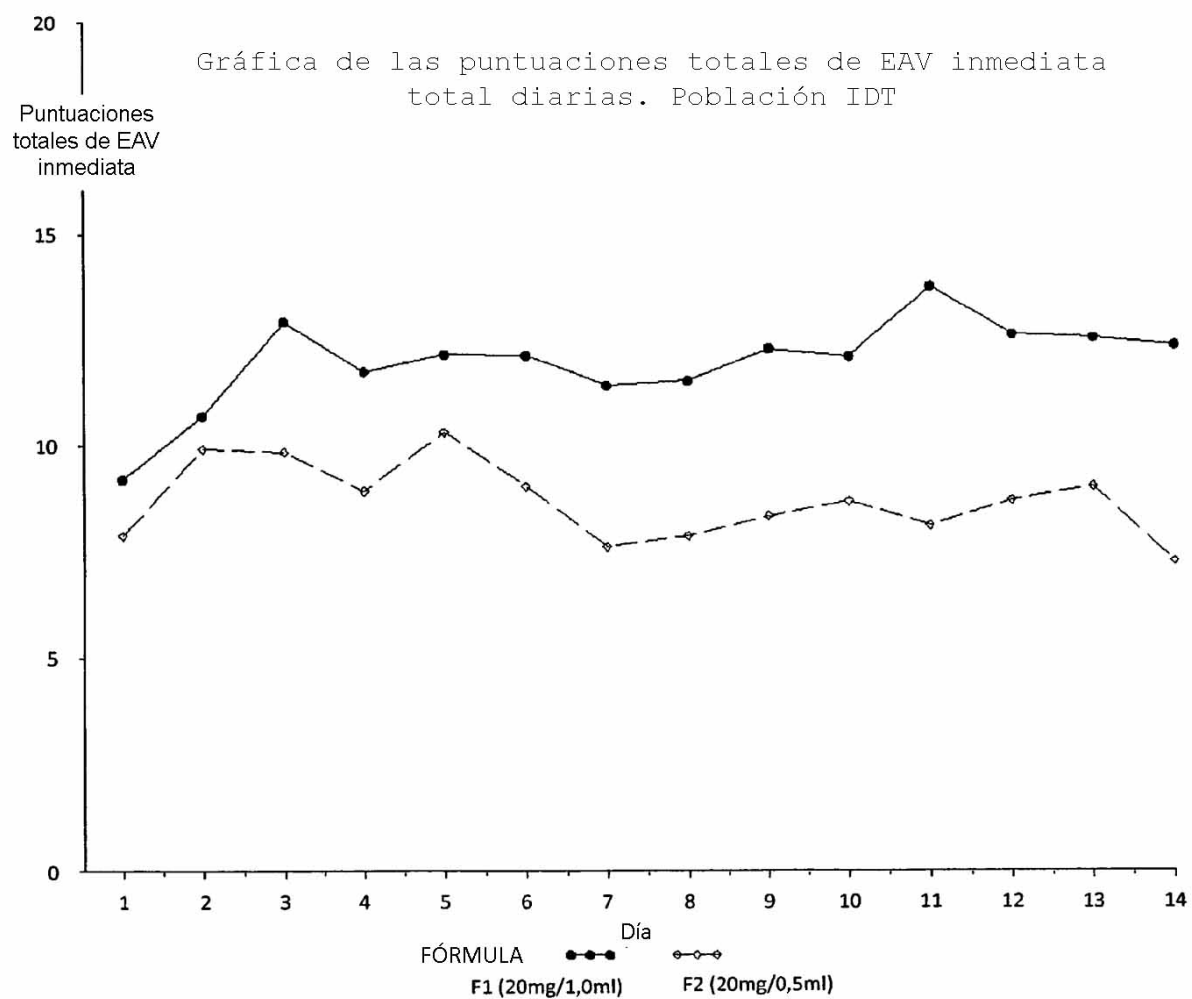


Figura 1

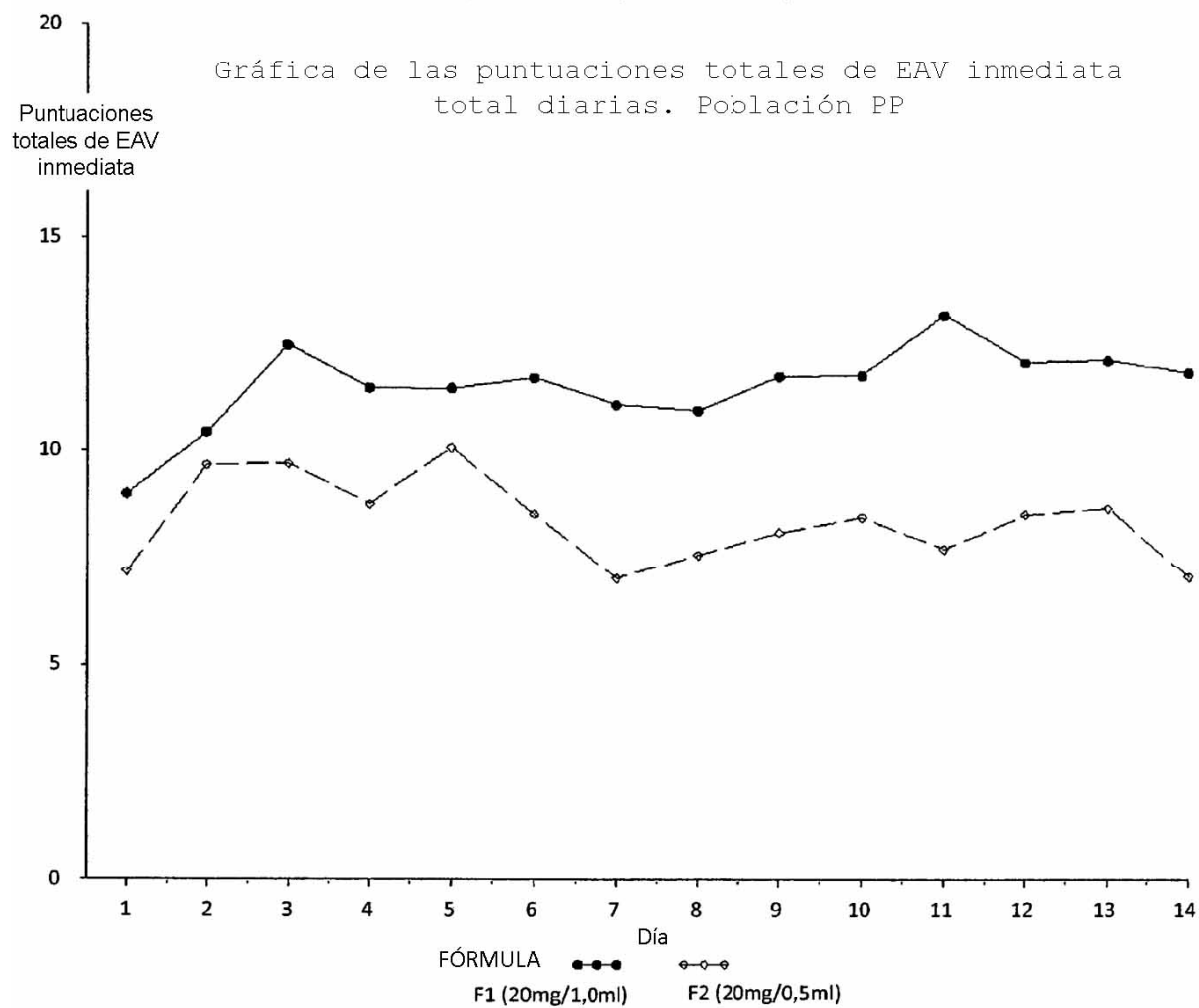


Figura 2

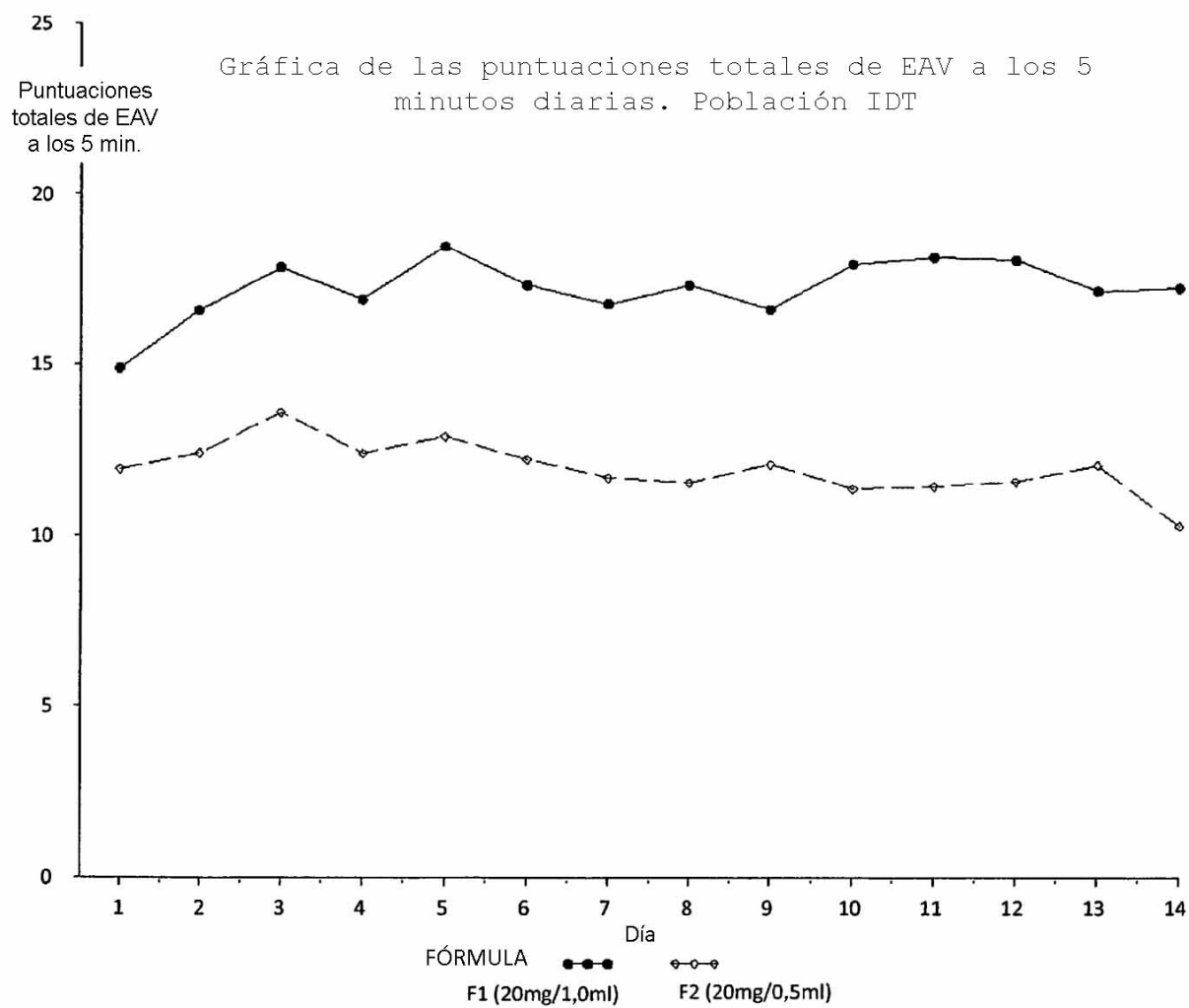


Figura 3

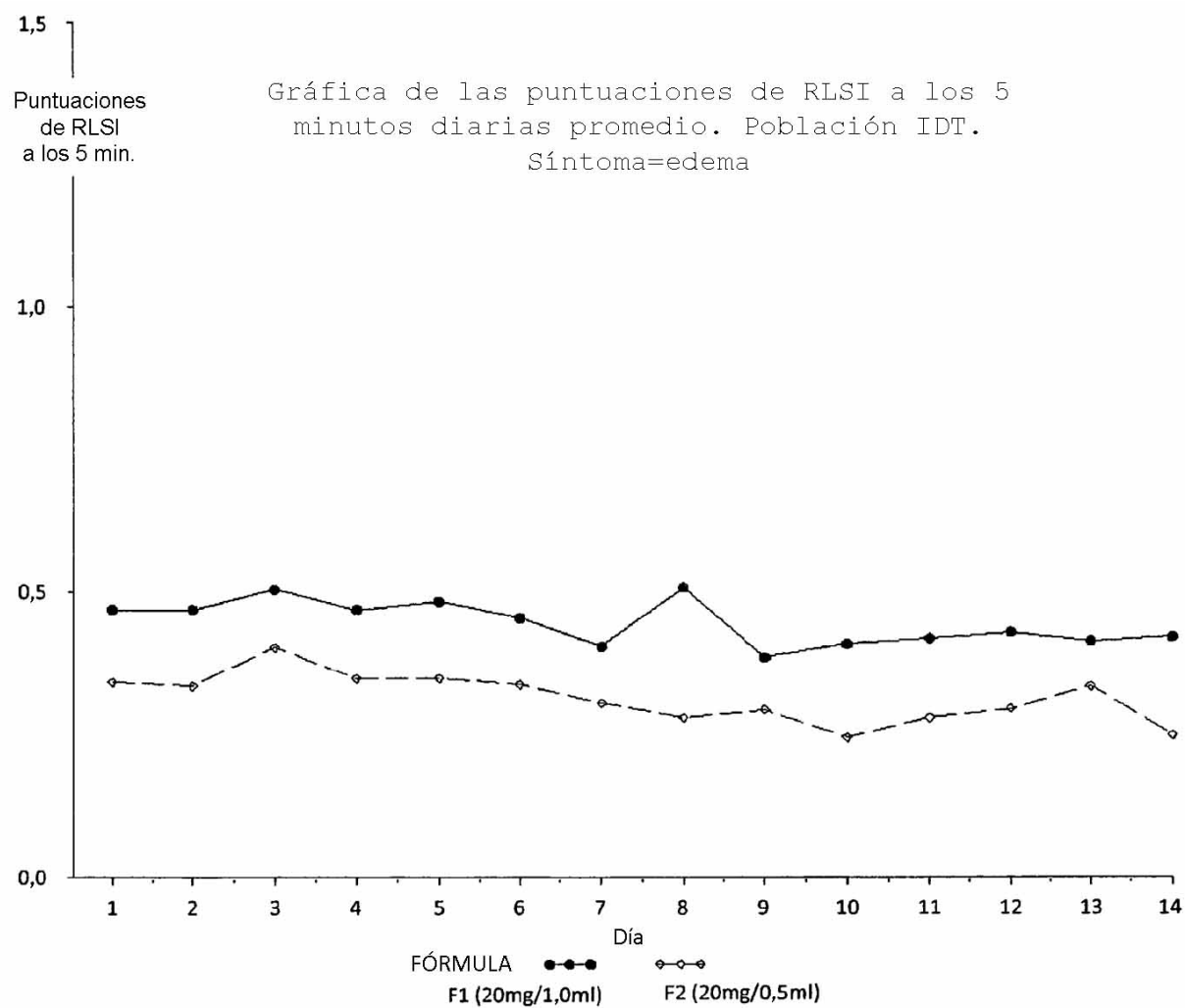


Figura 4A

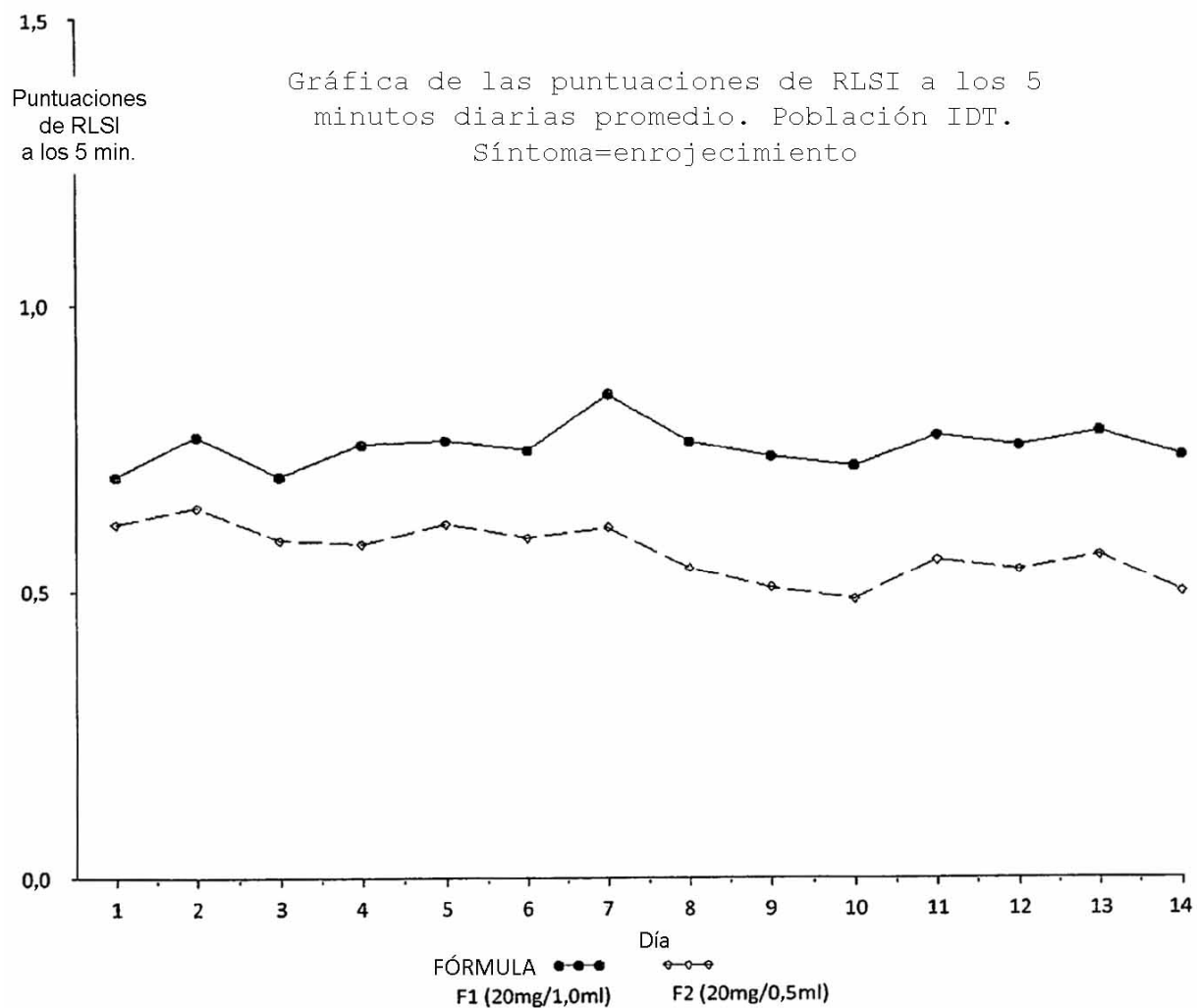


Figura 4B

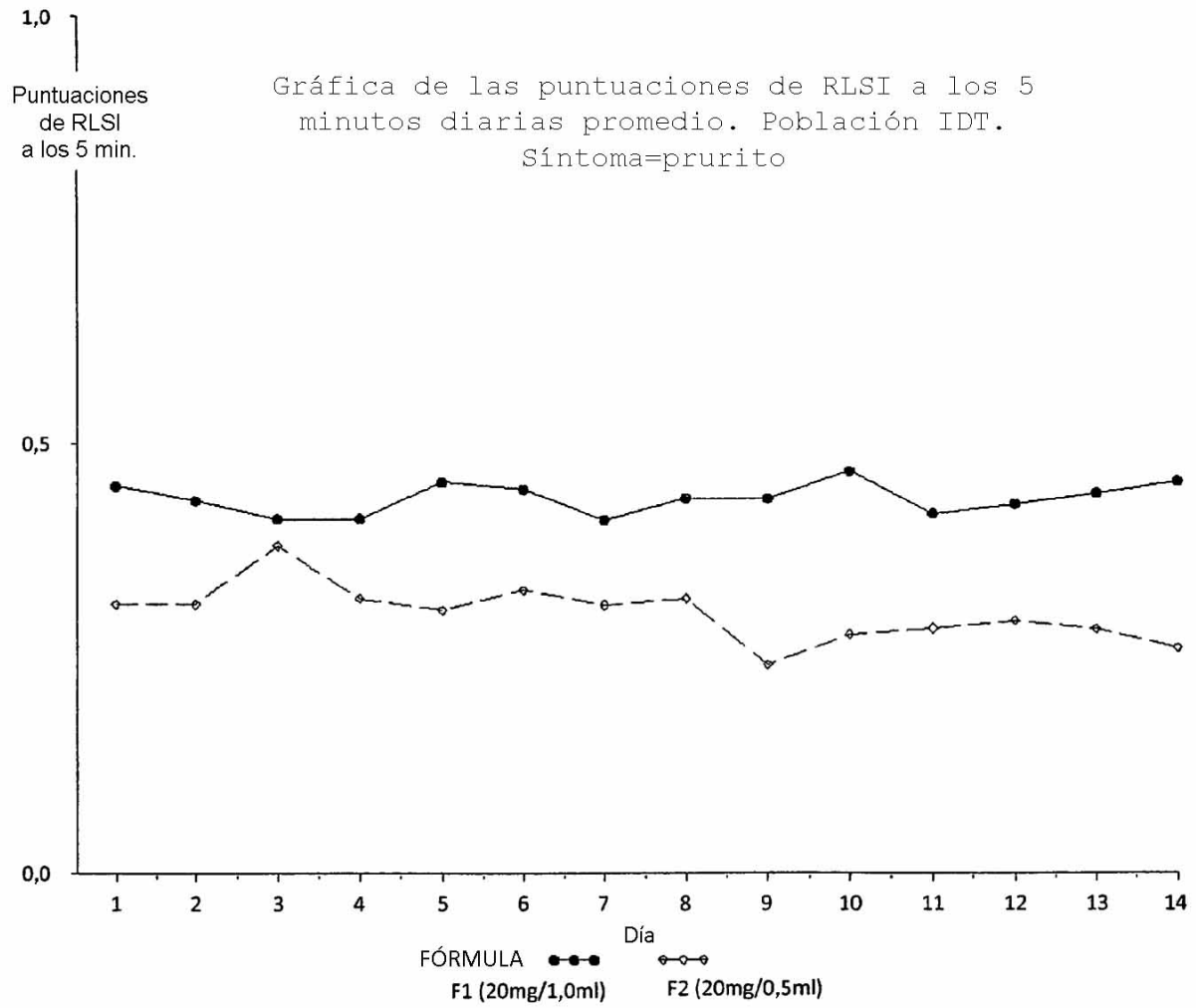


Figura 4C

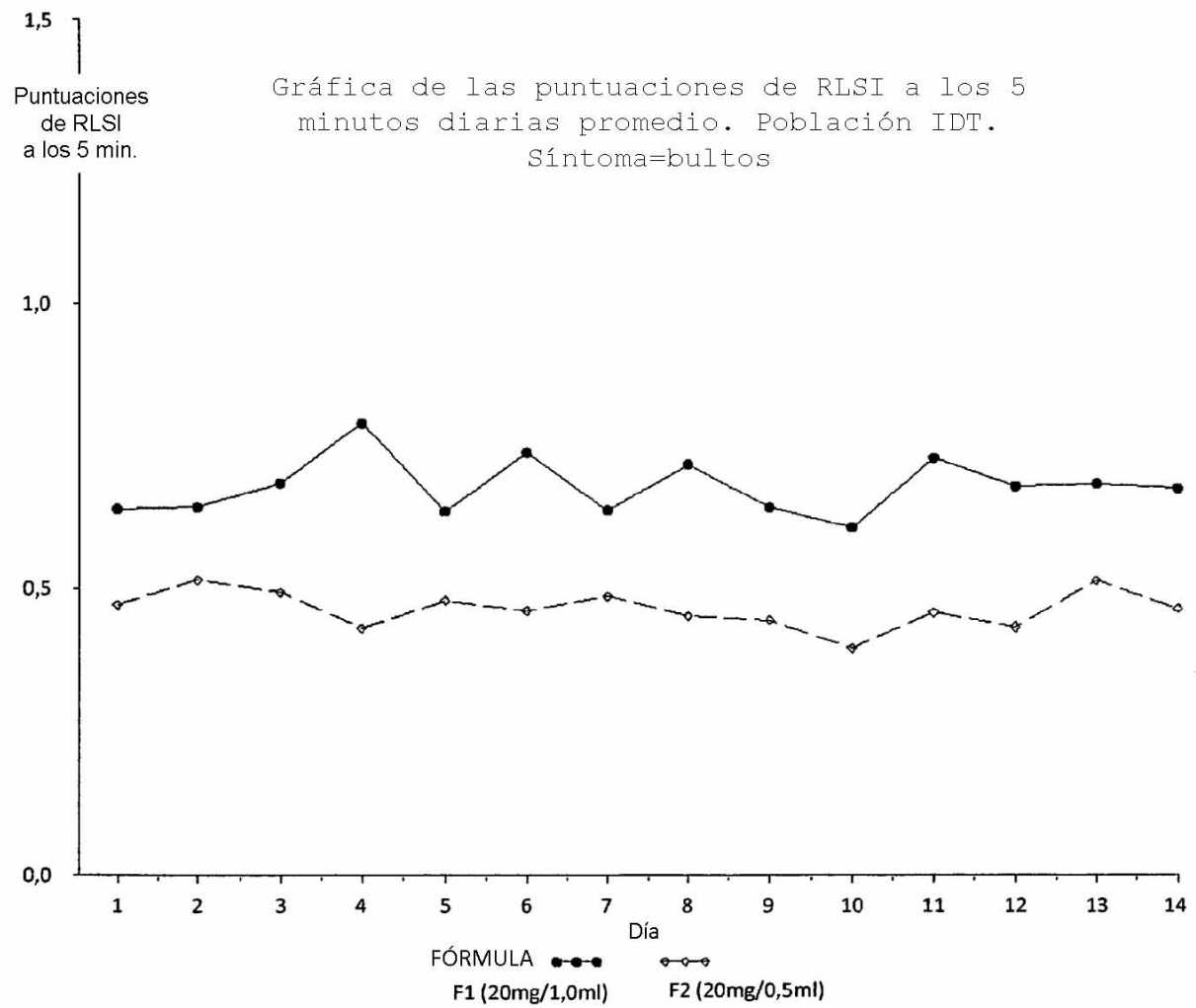


Figura 4D

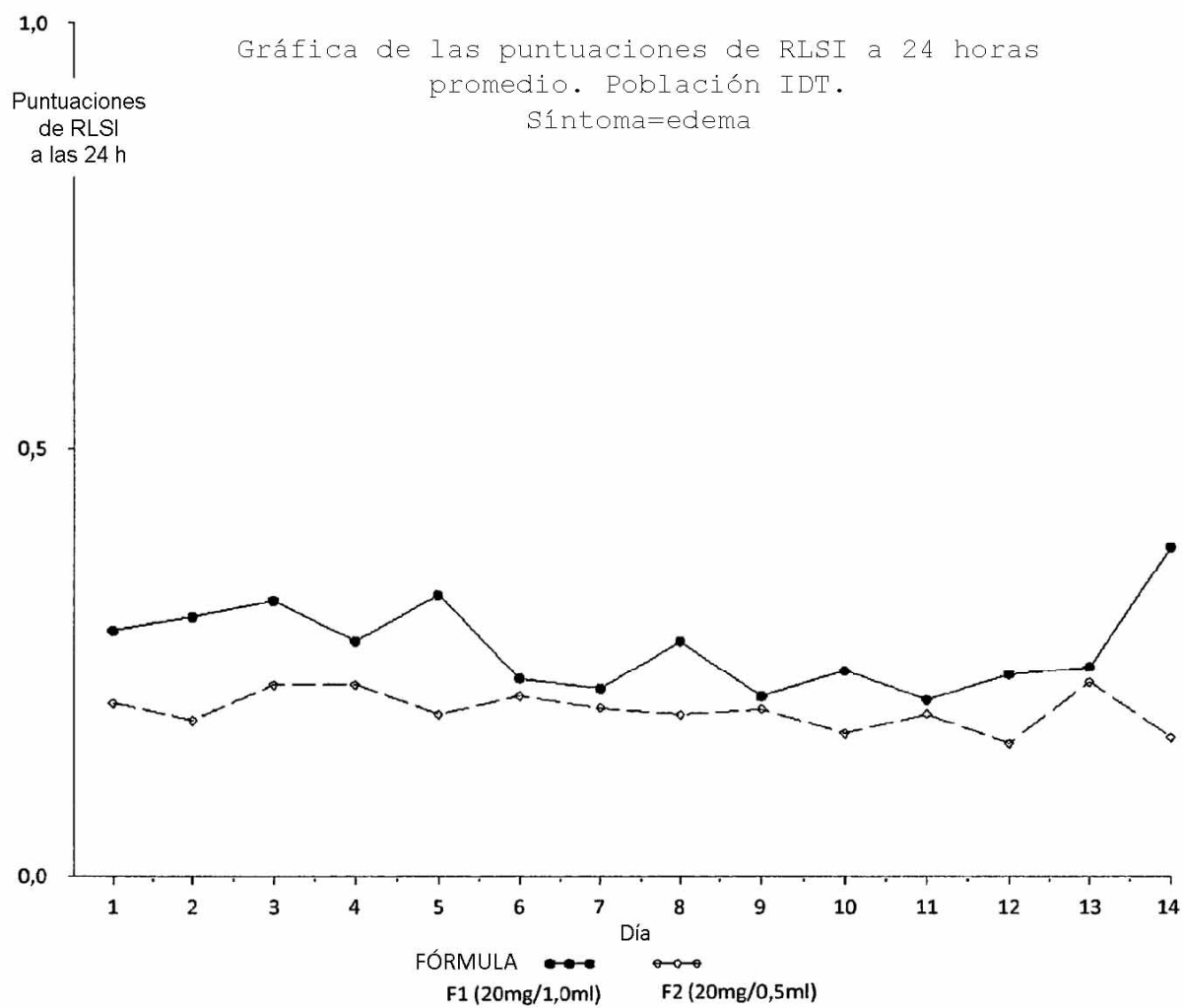


Figura 5A

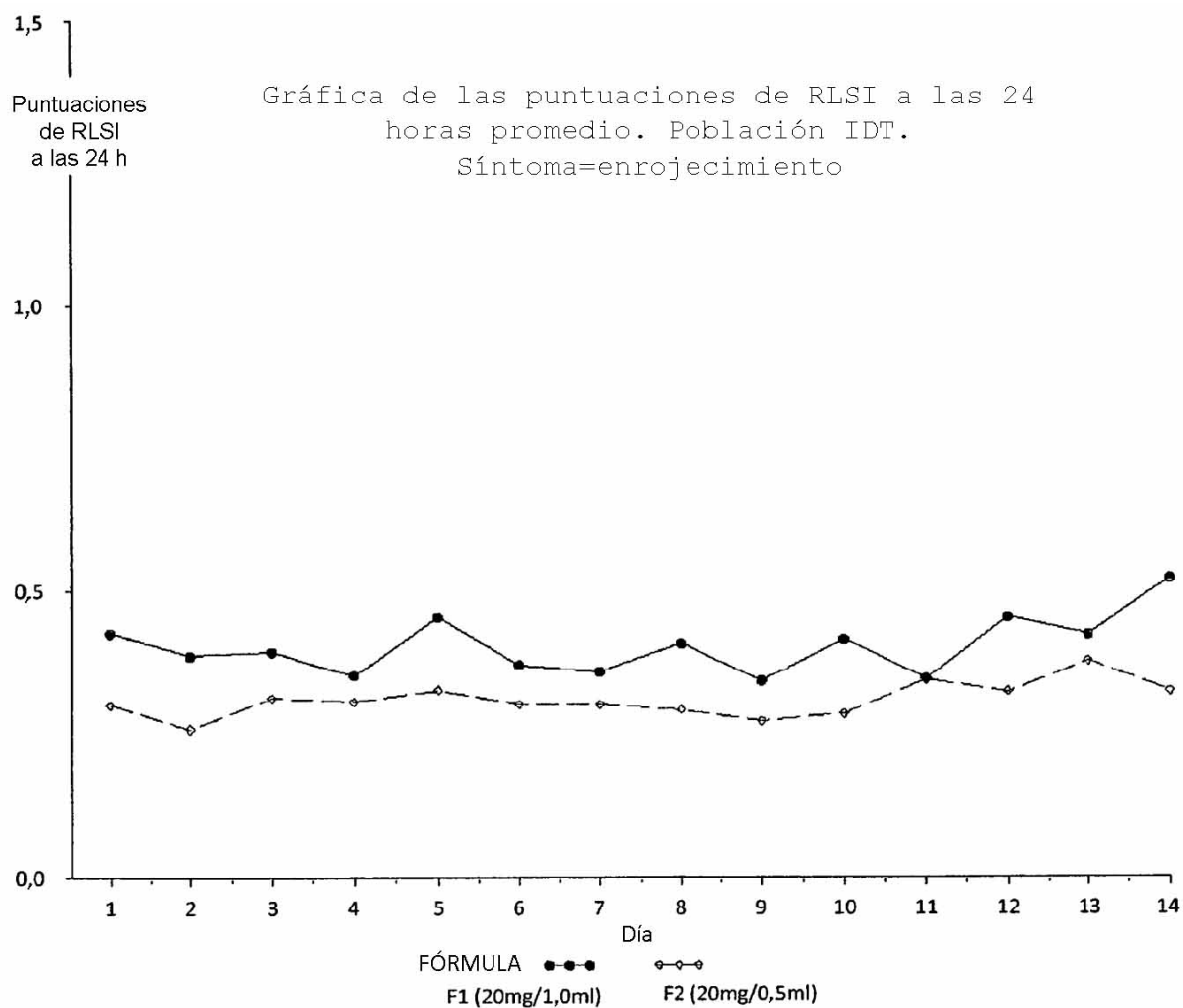


Figura 5B

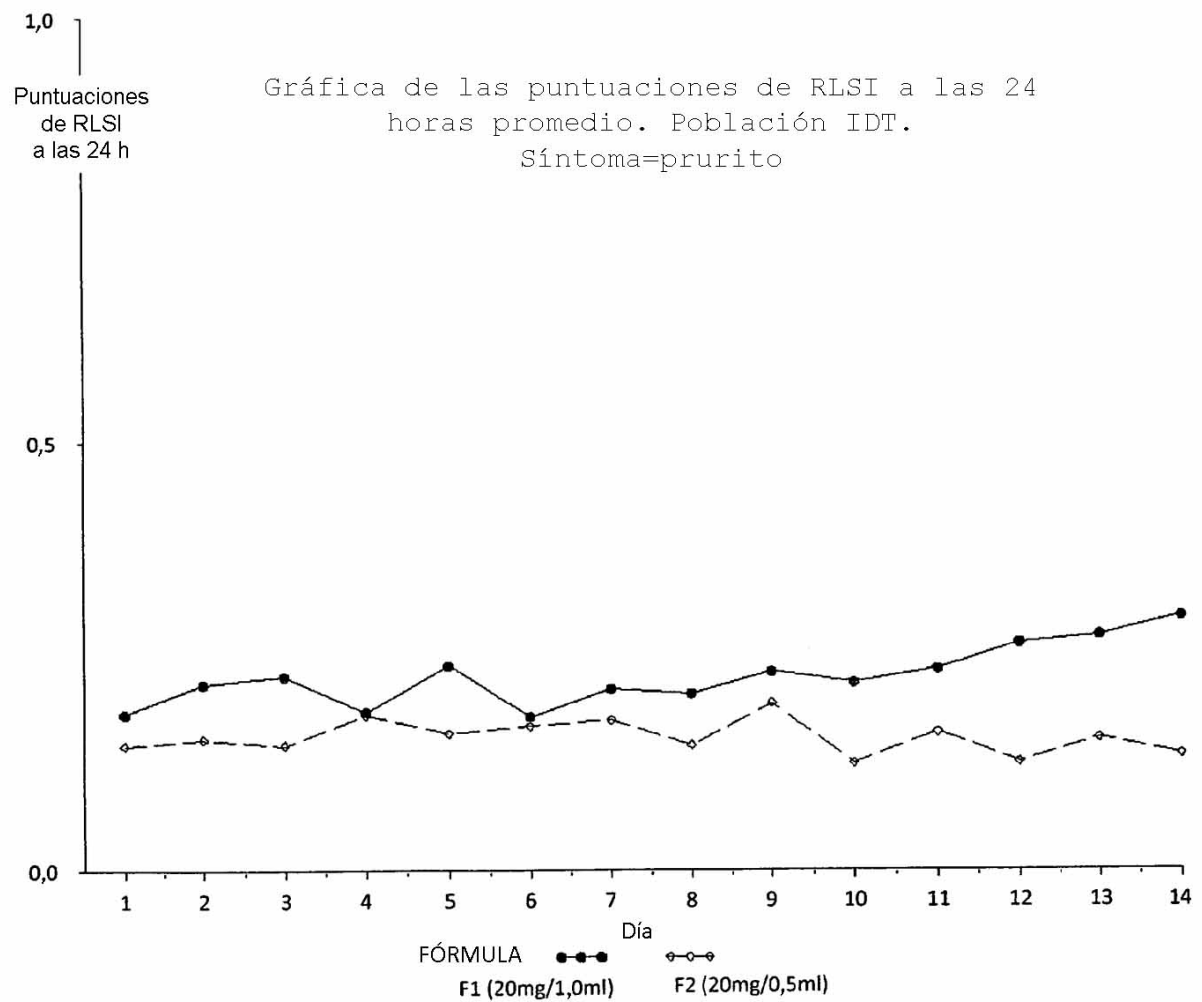


Figura 5C

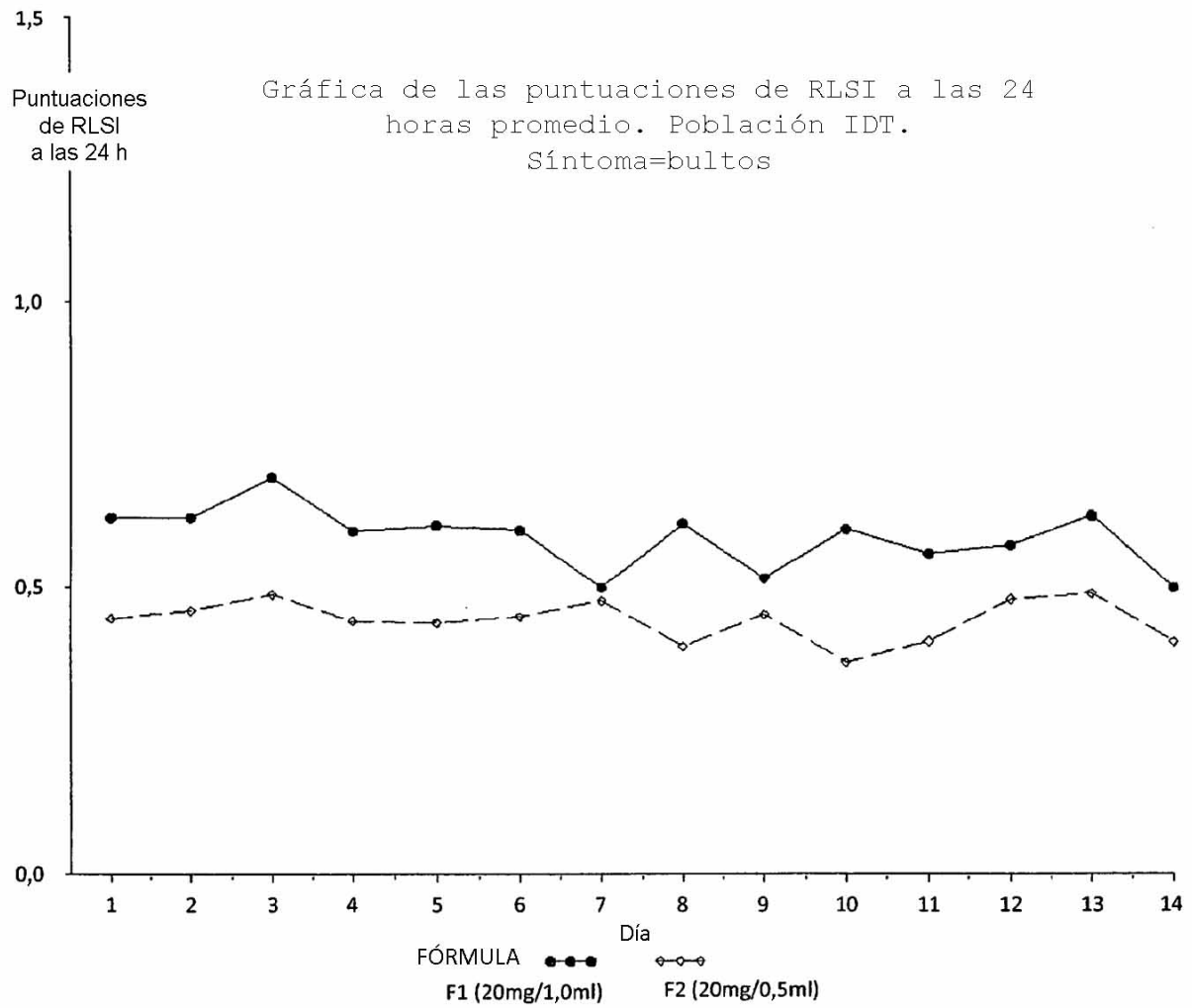


Figura 5D

Posibilidades de diseño: Adición de una banda roja (preferida)

Posibilidad A - diseño básico con una banda roja, sin Overmould



Posibilidad B - diseño básico con Overmould y una banda roja

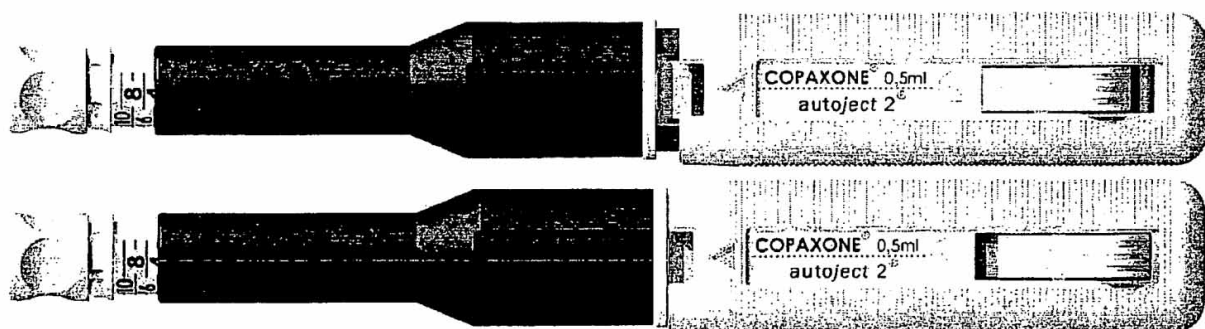


Figura 6

Instrucciones para el uso de un dispositivo de autoinyección para su uso con jeringuillas de 0,5 ml.

PRECAUCIONES DE SEGURIDAD

IMPORTANTE: No utilice el "autoject2 para jeringuilla de vidrio" sin una jeringuilla o con una jeringuilla vacía, ya que puede dañarse la jeringuilla o el dispositivo. Dirija el "autoject2 para jeringuilla de vidrio" lejos de usted y de los demás mientras carga la jeringuilla.

autoject
.....2..

para jeringuilla de vidrio
pour jeringue en verre

INSTRUCCIONES DE USO

Para uso en un sólo paciente o individual solamente.

Para uso con jeringuilla de vidrio larga de 1 ml con una aguja fija de ½" (1,27 cm) y capuchón para la aguja.

El "autoject2 para jeringuilla de vidrio" es un dispositivo de inyección automático para su uso con la jeringuilla de vidrio larga de 1 ml para la inyección subcutánea de fármacos aprobados.

Este prospecto contiene las instrucciones para el uso del "autoject2 para jeringuilla de vidrio". Para las instrucciones referentes al uso del fármaco, dirijase al folleto de información para el paciente del fármaco proporcionado con el medicamento.

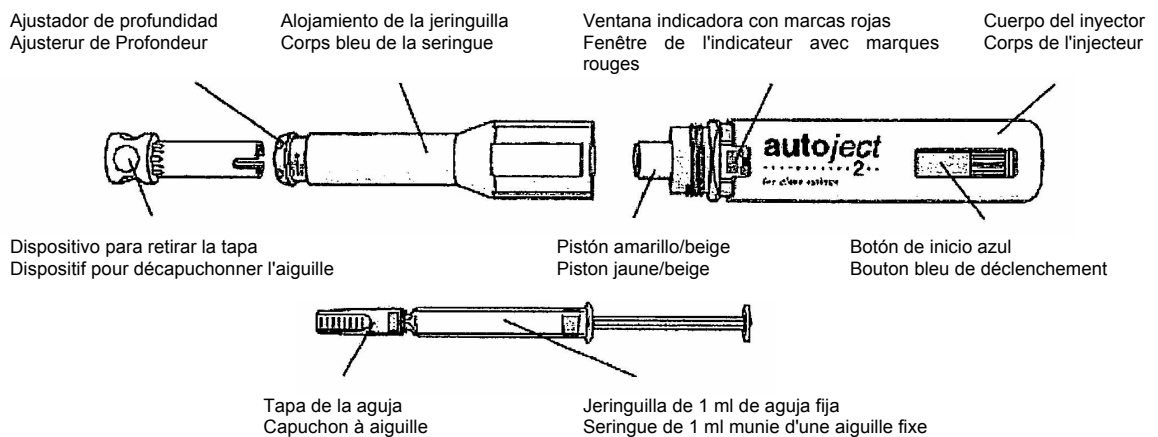


Figura 7A

Instrucciones para el uso de un dispositivo de autoinyección para su uso con jeringuillas de 0,5 ml (cont.).

Etapla 1: Ajuste de la profundidad.

Consulte con su médico para determinar su ajuste de profundidad de la aguja correcto, que debe hacerse antes de cargar o usar el "autoject2 para jeringuilla de vidrio".

1. Por ejemplo, para fijar la profundidad de penetración de la aguja en 6 mm, verifique en primer lugar que el dispositivo para retirar la tapa está unido totalmente al ajustar de profundidad (fig. 1). Desenrosque el ajustador de profundidad usando el dispositivo para retirar la tapa (fig. 2) hasta que la marca 6 de la escala esté al nivel del final del alojamiento de la jeringuilla (fig. 3). Cuanto menor sea el número mostrado en el ajustador de profundidad, más superficial será la profundidad de penetración.

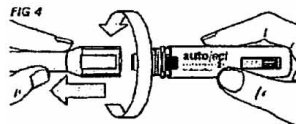
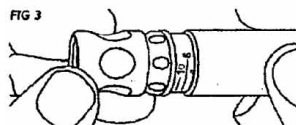
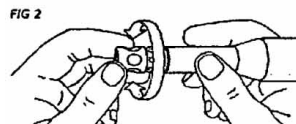
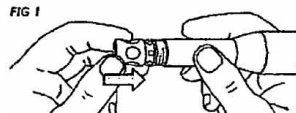
2. Si su médico recomienda una profundidad de inyección diferente, enrosque el ajustador de profundidad más hacia dentro para aumentar la profundidad de penetración y desenrosque el ajustador de profundidad más hacia fuera para disminuir la profundidad de penetración.

Etapla 2: Carga y uso de su

"autoject2 para jeringuilla de vidrio"

1. Prepare una dosis del fármaco: siga las instrucciones que acompañan al medicamento

2. Desenroscar el alojamiento de la jeringuilla: desenrosque el alojamiento de la jeringuilla del cuerpo del inyector (fig. 4).



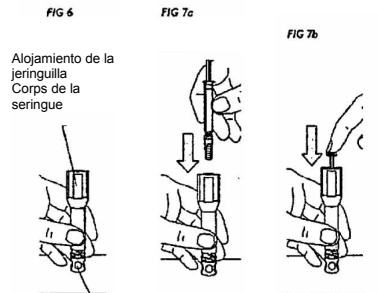
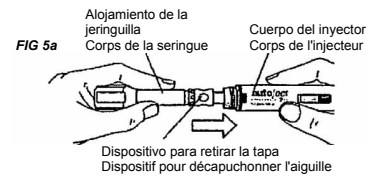
3. Fijar la inyección automática.

Sujete el inyector con una mano, asegurándose de que **no** toca el botón de inicio azul. Sujete con la otra mano el alojamiento de la jeringuilla con el dispositivo para retirar la tapa unido. Empuje el alojamiento de la jeringuilla directamente contra la pieza amarilla/beige del cuerpo del inyector como se muestra en la fig. 5a. Empújelo hacia dentro completamente hasta que encaje en su sitio (fig. 5b).

4. Preparar el dispositivo para la inyección.

Asegúrese de que el dispositivo para retirar la tapa está insertado totalmente en el ajustador de profundidad. Sitúe el alojamiento de la jeringuilla y el dispositivo para retirar la tapa sobre una superficie plana como se muestra en la fig. 6. Inserte la jeringuilla, con el extremo de la aguja en primer lugar en el alojamiento de la jeringuilla (fig. 7a) y empuje la jeringuilla hacia abajo firmemente hasta que perciba un click cuando encaje en su sitio (fig. 7b).

NO USAR SI LA JERINGUILLA ESTÁ PARTIDA O ROTA.



Dispositivo para retirar la tapa.
Dispositif pour décapuchonner l'aiguille

Figura 7B

Instrucciones para el uso de un dispositivo de autoinyección para su uso con jeringuillas de 0,5 ml (cont.).

Enrosque el alojamiento de la jeringuilla y el cuerpo del inyector juntos, poniendo cuidado en **no** tocar el botón de inicio azul (fig. 8).

5. Seleccionar el sitio de inyección.

Seleccione el sitio de inyección siguiendo el consejo de su profesional sanitario.

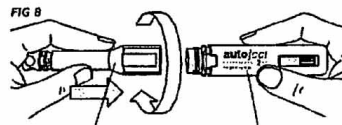
Cuando esté listo para realizar la inyección, sujete el cuerpo del inyector con una mano.

Retire la tapa de la aguja tirando firmemente del dispositivo para retirar la tapa directamente hacia atrás (sin girarlo) desde el inyector con la otra mano (fig. 9).

El dispositivo para retirar la tapa saldrá del alojamiento de la jeringuilla con la tapa de la aguja dentro (fig. 10c).

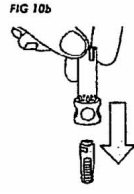
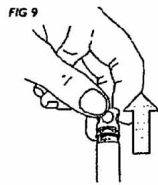
Déle la vuelta al dispositivo para retirar la tapa para liberar la tapa de la aguja (fig. 10b). La tapa de la aguja tiene dos partes: una parte interior de goma gris/oscura cubierta por una parte exterior de plástico. Asegúrese de que ambas partes de la tapa de la aguja están intactas cuando la tapa caiga fuera del dispositivo para retirar la aguja. Si no se han retirado ambas partes de la aguja, desenrosque el alojamiento de la jeringuilla y el cuerpo del inyector, retire la jeringuilla y vuelva a empezar desde la instrucción número 4 con una jeringuilla nueva.

Deseche la tapa de la aguja.



Alojamiento de la jeringuilla
Corps de la seringue

Cuerpo del inyector
Corps de l'injecteur



Guarde el dispositivo para retirar la tapa para un uso posterior.

Conservez le dispositif pour décapuchonner l'aiguille pour usage ultérieur

Compruebe de nuevo que el ajustador de profundidad está en la posición correcta. Limpie el sitio de inyección con una preparación de alcohol reciente y déjelo secar al aire durante 60 segundos.

Asegurándose de que la ventana del indicador está visible, sitúe el "autoject2 para jeringuilla de vidrio" perpendicular a la piel y aplique una ligera presión, de manera que el cuerpo del inyector se mueva hacia el alojamiento de la jeringuilla.

Esto libera el cierre de seguridad, de manera que el botón de inyección puede presionarse (fig. 11).

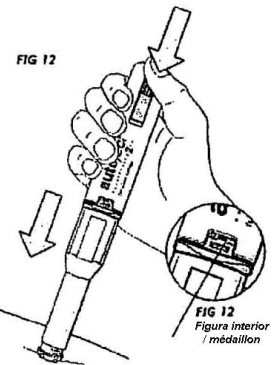
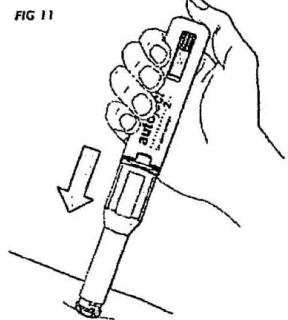
6. Inyectar el fármaco.

Presione el botón de inicio azul y observe la ventana del indicador. Siga sujetando el dispositivo contra la piel hasta que se complete la inyección (fig. 12).

Los contenidos de la jeringuilla se inyectan automáticamente. La inyección se completa cuando aparecen las marcas rojas en la ventana y no se mueven (fig. 12, dibujo interior). Esto debería llevar unos 10 segundos.

Cuando se complete la inyección debe retirar el dispositivo del sitio de inyección.

Asegúrese siempre de que se ha suministrado la dosis completa desde la jeringuilla. Presione con un algodón sobre el sitio de inyección durante unos segundos. No frote el sitio de inyección.



Marcas rojas
Marques rouges

Figura 7C

Instrucciones para el uso de un dispositivo de autoinyección para su uso con jeringuillas de 0,5 ml (cont.).

7. Retirar y desechar la jeringuilla.

Después de su uso, desenrosque el alojamiento de la jeringuilla del cuerpo del inyector y separe ambos, lentamente.

Sujete el alojamiento de la jeringuilla encima de la zona superior abierta de un recipiente de paredes rígidas e invierta el alojamiento de la jeringuilla, permitiendo que la jeringuilla salga y caiga dentro del recipiente de paredes rígidas.

8. Limpiar su "autoject2 para jeringuilla de vidrio".

Después de cada uso, los componentes externos y el interior del alojamiento de la jeringuilla del "autoject2 para jeringuilla de vidrio" deberían limpiarse pasando un paño húmedo limpio o una toallita con alcohol.

No lo sumerja en agua.

9. Guardar el "autoject2 para jeringuilla de vidrio" de forma segura.

Vuelva a unir el alojamiento de la jeringuilla y el cuerpo del inyector.

Vuelva a insertar el dispositivo para retirar la tapa en el ajustador de profundidad.

Guarde su "autoject2 para jeringuilla de vidrio" de forma segura en el estuche de nailon proporcionado.

En el caso improbable de que el "autoject2 para jeringuilla de vidrio" falle, devuélvalo por favor a su proveedor.

Figura 7D

Empaquetado para un dispositivo de autoinyección para su uso con una jeringuilla de 0,5 ml.

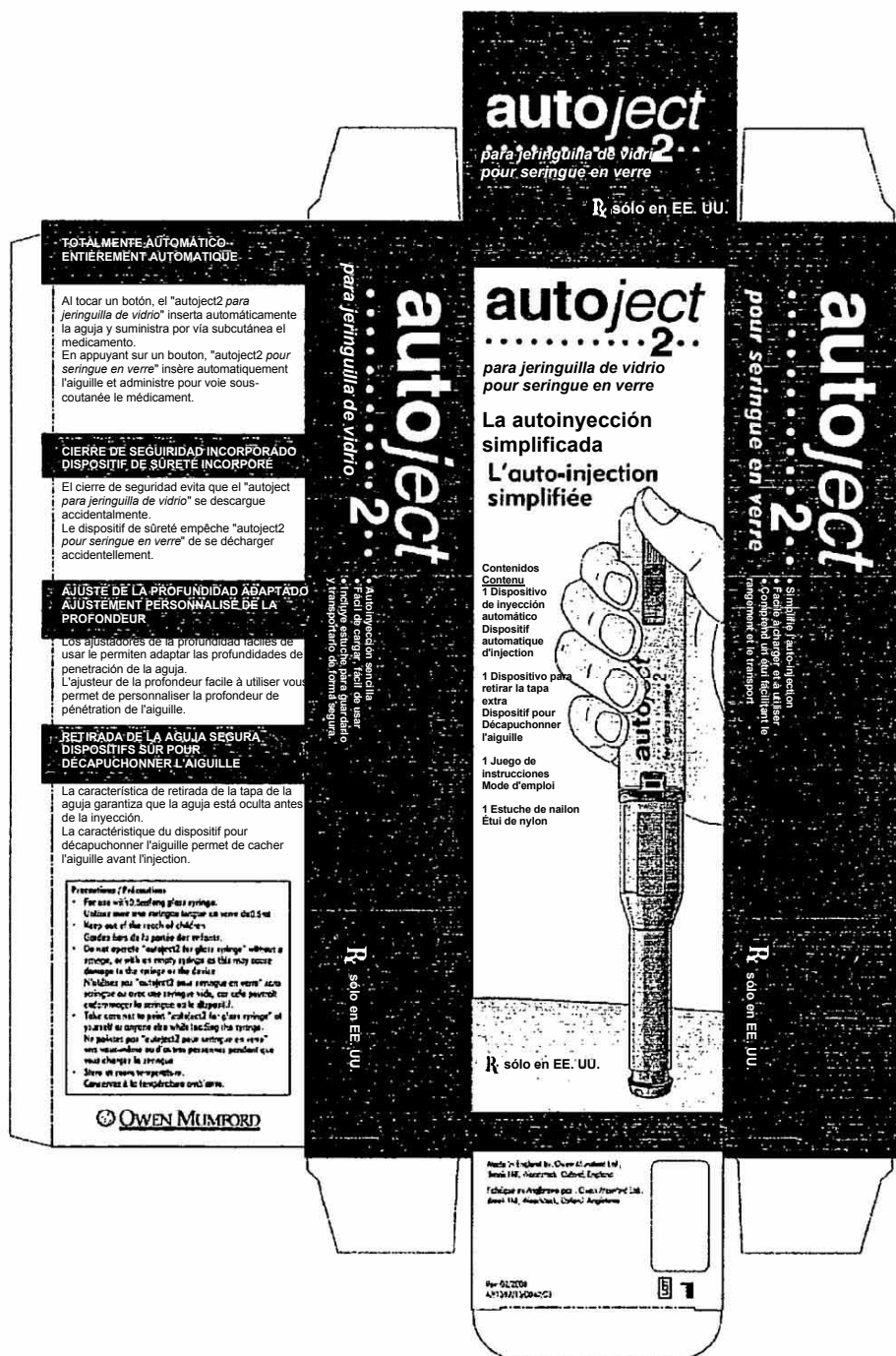


Figura 8