

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 711**

51 Int. Cl.:

A61K 38/02 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 38/07 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2010 E 17157735 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 3199172**

54 Título: **Régimen de dosificación para esclerosis múltiple**

30 Prioridad:

20.08.2009 US 274687 P
11.02.2010 US 337612 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2018

73 Titular/es:

YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT CO., LTD. (100.0%)
P.O. Box 95
76100 Rehovot, IL

72 Inventor/es:

KLINGER, ETY

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 689 711 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Régimen de dosificación para esclerosis múltiple

Antecedentes de la invención

5 La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, debilitante del sistema nervioso central (SNC). La EM ha sido clasificada también como una enfermedad autoinmune. La actividad de la enfermedad de EM puede ser monitorizada por imagen por resonancia magnética (MRI) del cerebro y la acumulación de la discapacidad, así como la tasa y la gravedad de las recaídas.

Hay cinco tipos principales de esclerosis múltiple:

1) Esclerosis múltiple benigna:

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

2) Esclerosis múltiple con recaída-remisión (EMRR):

15 Pacientes que sufren de EMRR experimentan exacerbaciones o recaídas esporádicas, así como períodos de remisión. Las lesiones y la evidencia de la pérdida de axones pueden o no ser visibles en la RMI en pacientes con EMRR.

3) Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP):

20 La EMSP puede evolucionar a partir de la EMRR. Los pacientes aquejados de EMSP tienen recaídas, un grado disminuido de recuperación durante las remisiones, remisiones menos frecuentes y déficit neurológico más pronunciado que los pacientes con EMRR. Ventrículos aumentados, que son marcadores de atrofia del cuerpo caloso, el centro de la línea media y la médula espinal, son visibles en la RMI en pacientes con EMSP.

4) Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP):

EMPP se caracteriza por una progresión constante de aumento del déficit neurológico sin ataques distintivos o remisiones. Lesiones cerebrales, daños de la médula espinal difusos y evidencia de la pérdida de axones son evidentes en la RMI de los pacientes con EMPP.

25 5) Esclerosis múltiple progresiva con recaída (EMPR):

La EMPR tiene periodos de exacerbaciones agudas que proceden a lo largo de un curso de déficit neurológico aumentado sin remisiones. Las lesiones son evidentes en la RMI de los pacientes que sufren de EMPR (Multiple sclerosis: its diagnosis, symptoms, types and stages, 2003, albany.net/.about .tjc/multiple-sclerosis.html; What are the Types of Multiple Sclerosis?, 2005, <imaginis.com /multiple-sclerosis/types-of-ms.asp? mode = 1>).

30 La esclerosis múltiple progresiva crónica es un término que se utiliza para referirse colectivamente a EMSP, EMPP y EMPR (Types of Multiple Sclerosis (MS), 2005, <themcofox.com/multiple-sclerosis/types-of-ms/types-of-multi-ple-sclerosis.htm>). Las formas de recaídas de la esclerosis múltiple son EMPS con recaídas superpuestas, EMRR y EMPR.

35 El acetato de glatirámico (AG), una mezcla de polipéptidos que no tienen todos la misma secuencia de aminoácidos, se comercializa bajo el nombre comercial de Copaxone®. AG comprende las sales de acetato de polipéptidos que contienen ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina en fracciones de peso molecular medio de 0,141, 0,427, 0,095 y 0,338, respectivamente. El peso molecular medio de Copaxone® está entre 5.000 y 9.000 daltones. ("Copaxone", Physician's Desk Reference, (2005), MedicalEconomics Co., Inc., (Montvale, NJ), 3115). Químicamente, el acetato de glatirámico designa (la sal del) acetato del polímero del ácido L-glutámico con L-alanina, L-lisina, y L-tirosina.

40 Su fórmula estructural es:

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

45 Copaxone® ("Copaxone", Full Prescribing Information, (February, 2009), FDA Marketing Label) (20 mg de acetato de glatirámico inyección diaria) es una terapia aprobada para los pacientes con esclerosis múltiple con recaída- remisión (EMRR), incluidos los pacientes que han experimentado un primer episodio clínico y tienen características de RMI consistentes con la esclerosis múltiple.

50 AG también se ha descrito para uso en el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes (publicación del documento de patente de los Estados Unidos N° 2002/0055466 A1 (R. Aharoni et al.), Inflammatory non-autoimmune diseases (publicación del documento de patente de los Estados Unidos N ° 2005/0014694 A1 (V. Wee Yong et al.), y el documento de solicitud de patente de los Estados Unidos N° 2002/0077278 A1, publicado el 20 de junio 2002 (Young et al.)) y otras enfermedades (publicación del documentos de patente de los Estados Unidos N° 2003/0004099 A1 y

2002/0037848A1 (Eisenbach-Schwartz, et al.); documento de patente de los Estados Unidos N° 6514938BI, expedida el 04 de febrero 2003 (Gad et al.); la publicación del documento de patente Internacional PCT N° WO 01/60392, publicado el 23 de agosto 2001 (Gilbert et al.); la publicación internacional PCT N° WO 00/27417, publicado el 19 de Mayo, 2000 (Aharoni et al.); y la publicación del documento de patente Internacional PCT N° WO 01/97846, publicado el 27 de diciembre 2001 (Moses et al.).

Se ha demostrado que la dosis de 20 mg al día por vía subcutánea (sc) reduce el número total de lesiones resaltadas en los pacientes con EM, medido por RMI (G. Comi et al., European/Canadian Multicenter, Double-Blind, randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Glatirámero Acetate on Magnetic Resonance Imaging- Measured Disease Activity and Burden in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis, Ann. Neurol. 49:290- 297(2001)).

Los datos de seguridad acumulados para AG en los ensayos clínicos muestran que el fármaco es seguro y bien tolerado.

Se da a conocer un régimen eficaz de dosificación de baja frecuencia de administración de AG a los pacientes que sufren de una forma de esclerosis múltiple con recaídas, incluyendo pacientes que han experimentado un primer episodio clínico y tienen características de RMI consistentes con la esclerosis múltiple.

Compendio de la invención

Esta invención proporciona acetato de glatirámero para uso en el tratamiento de un paciente humano que padece una forma recidivante de esclerosis múltiple o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida que comprende administrar al paciente humano tres inyecciones subcutáneas de 40 mg de acetato de glatirámero por cada siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea en la que el acetato de glatirámero está presente en una composición farmacéutica que tiene un pH en el intervalo de 5,5 a 7,0. También se describen métodos para aumentar la tolerancia al tratamiento de AG en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida que comprende reducir la frecuencia de inyecciones subcutáneas de una composición farmacéutica que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero a tres veces durante un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección.

Adicionalmente se describe el uso de acetato de glatirámero en la preparación de un medicamento para aumentar la tolerancia del tratamiento de AG en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida en donde la pauta de administración del medicamento es de tres inyecciones subcutáneas de una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea y el uso de acetato de glatirámero en la preparación de un medicamento para aumentar la tolerancia del tratamiento de AG en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida en donde el medicamento se prepara para una pauta de administración de tres inyecciones subcutáneas de una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero durante un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.

También se describe el acetato de glatirámero para uso en aumentar la tolerabilidad del tratamiento con GA en un paciente humano con esclerosis múltiple con recaída-remisión o en un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida mediante tres inyecciones subcutáneas durante un período de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.

Descripción detallada de la invención

Esta invención proporciona acetato de glatirámero para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple con recaída según las reivindicaciones.

Según la invención, las pautas posibles de inyección incluyen Día 1, Día 3, Día 5; Día 1, Día 3, Día 6; Día 1, Día 4, Día 6; Día 2, Día 4, Día 6; Día 2, Día 4, Día 7; Día 2, Día 5, Día 7; o Día 3, Día 5, Día 7.

En una realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción de la frecuencia de las recaídas.

En otra forma de realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del promedio del número acumulado de lesiones realizadas con Gd en el cerebro del paciente.

En otra forma de realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del promedio del número de nuevas lesiones T₂ en el cerebro del paciente.

- En una realización adicional, el alivio de los síntomas comprende la reducción del número acumulado de lesiones resaltadas en las imágenes ponderadas de T₁ en el paciente.
- En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción de la atrofia cerebral en el paciente.
- 5 En otra realización, el alivio de los síntomas comprende aumentar el tiempo hasta una recaída confirmada en el paciente.
- En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del número total de recaídas confirmadas en el paciente.
- En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción de la progresión de la actividad de la enfermedad en el paciente monitorizada por RMI.
- 10 En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del volumen total de lesiones T₂ en el paciente.
- En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del número de nuevas lesiones hipointensas en escaneos T₁ resaltados en el paciente.
- En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del volumen total de lesiones hipointensas en escaneos T₁ resaltados en el paciente.
- 15 En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del nivel de discapacidad, medida por la puntuación EDSS en el paciente.
- En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del cambio en la puntuación EDSS en el paciente.
- En otra realización, el alivio de los síntomas comprender la reducción del cambio en el Índice de ambulación en el paciente.
- 20 En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del nivel de discapacidad, medido por el cuestionario EuroQol (EQ5D) en el paciente.
- En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del nivel de discapacidad, medido por el cuestionario de impedimento de la productividad y actividad laboral – estado general de salud (WPAI-GH) en el paciente.
- 25 En una realización adicional, la composición farmacéutica se presenta en una jeringa precargada para la auto-administración por el paciente.
- En otra forma de realización, la dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero es de 40 mg/ml. En una realización adicional, la dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero es de 40 mg/0,75 ml. En una realización adicional, el paciente no ha recibido terapia de acetato de glatirámero antes de la iniciación de las inyecciones subcutáneas.
- 30 En una realización, la composición farmacéutica está en forma de una solución estéril.
- En otra realización, la composición farmacéutica comprende además manitol. La composición farmacéutica tiene un pH en el intervalo de 5,5 a 7,0.
- 35 En una realización, la frecuencia de una reacción después de la inyección o la frecuencia de una reacción en el lugar de la inyección se reducen en relación a la administración subcutánea diaria de 20 mg de acetato de glatirámero.
- Esta invención también proporciona un método para aumentar la tolerancia al tratamiento de AG en un paciente humano que padece de una forma de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida que comprende la reducción de la frecuencia de las inyecciones subcutáneas de una composición farmacéutica que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero a tres veces en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección.
- 40 En una realización adicional, el aumento de la tolerancia del tratamiento con AG en el paciente humano que sufre de una forma de esclerosis múltiple con recaídas comprende la reducción de la frecuencia de una reacción en el lugar de inyección.
- 45 En todavía otra realización, las reacciones después de la inyección inmediata son palpitaciones, sensación de calor, rubor, sofocos, taquicardia, disnea, malestar en el pecho, dolor en el pecho, dolor torácico no cardiaco, astenia, dolor de espalda, infección bacteriana, escalofríos, quistes, edema facial, fiebre, síndrome gripal, infección, eritema en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, tumefacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de inyección, prurito en el lugar de la inyección, urticaria en el lugar de la inyección, ronchas en el lugar de inyección, dolor de cuello, dolor, migraña,
- 50

- 5 síncope, taquicardia, vasodilatación, anorexia, diarrea, gastroenteritis, alteraciones gastrointestinales, náuseas, vómitos, equimosis, edema periférico, artralgia, agitación, ansiedad, confusión, caída del pie, hipertonía, nerviosismo, nistagmo, trastornos del habla, temblor, vértigo, bronquitis, disnea, laringismo, rinitis, eritema, herpes simplex, prurito, erupción cutánea, nódulos cutáneos, sudoración, urticaria, dolor de oído, afecciones de los ojos, dismenorrea, urgencia urinaria, o moniliasis vaginal.
- En una realización adicional, el aumento de la tolerancia al tratamiento de AG en el paciente humano que sufre de una forma de esclerosis múltiple con recaídas comprende la reducción de la frecuencia de una reacción en el lugar de la inyección.
- 10 En una realización adicional, la reacción en el lugar de la inyección es eritema, hemorragia, induración, inflamación, tumefacción, dolor, prurito, urticaria, o ronchas que se producen inmediatamente alrededor del lugar de la inyección.
- 15 En una realización, un único ataque clínico incluye un episodio clínico de neuritis óptica, turbidez de visión, diplopía, movimiento involuntario rápido de los ojos, ceguera, pérdida del equilibrio, temblores, ataxia, vértigo, torpeza de los miembros, falta de coordinación, debilidad de una o más extremidades, tono muscular alterado, rigidez muscular, espasmos, hormigueo, parestesias, sensación de ardor, dolores musculares, dolor facial, neuralgia del trigémino y dolor punzante agudo, dolor con ardor y hormigueo, lentitud del discurso, arrastrado de las palabras, cambios en el ritmo del discurso, disfagia, fatiga, problemas de la vejiga (incluyendo urgencia, frecuencia, vaciado incompleto e incontinencia), problemas del intestino (incluyendo estreñimiento y pérdida del control del intestino), impotencia, excitación sexual disminuida, pérdida de sensación, sensibilidad al calor, pérdida de memoria a corto plazo, pérdida de concentración, o pérdida de juicio o razonamiento.
- 20 En otra realización, antes de la administración el paciente tiene al menos 1 lesión cerebral detectable por escaneo por RMI que sugiere esclerosis múltiple.
- En todavía otra realización, la lesión está asociada con inflamación del tejido cerebral, daño en la vaina de mielina o daño en los axones.
- 25 En una realización adicional, la lesión es una lesión de desmielinización en la sustancia blanca visible por RMI del cerebro.
- En una realización adicional, las lesiones de la sustancia blanca son por lo menos de 3 mm de diámetro.
- 30 Esta invención también proporciona el uso del acetato de glatirámero en la preparación de un medicamento para tratar esclerosis múltiple de recaída-remisión en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida en donde la pauta de administración del medicamento es de tres inyecciones subcutáneas de una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.
- 35 Esta invención también proporciona el uso del acetato de glatirámero en la preparación de un medicamento para tratar la esclerosis múltiple de recaída-remisión en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple de recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida en donde el medicamento se prepara para una pauta de administración de tres inyecciones subcutáneas de una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.
- 40 Esta invención también todavía proporciona el uso del acetato de glatirámero en la preparación de un medicamento para aumentar la tolerancia del tratamiento de AG en pacientes humanos que sufren de esclerosis múltiple de recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida en donde la pauta de administración del medicamento es de tres inyecciones subcutáneas de una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.
- 45 Esta invención proporciona además el uso del acetato de glatirámero en la preparación de un medicamento para aumentar la tolerancia del tratamiento de AG en pacientes humanos que sufren de esclerosis múltiple de recaída-remisión o pacientes que han experimentado un primer episodio clínico y se determina que está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida en donde el medicamento se prepara para una pauta de administración de tres inyecciones subcutáneas de una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.
- 50 Esta invención proporciona acetato de glatirámero para uso en el tratamiento de esclerosis múltiple de recaída-remisión en pacientes humanos que sufren de esclerosis múltiple de recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida mediante tres inyecciones subcutáneas en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.
- 55

Esta invención también proporciona acetato de glatirámico para uso en el aumento de la tolerancia del tratamiento de AG en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple de recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida mediante tres inyecciones subcutáneas en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.

Definiciones

Como se usa en este documento, la reacción inmediata después de la inyección (IRPR) se refiere a una reacción tal como, palpitations, calor local, rubor, sofocos, taquicardia, disnea, molestias en el pecho, dolor en el pecho y dolor torácico no cardíaco que se produce inmediatamente después de la inyección. La reacción también puede incluir astenia, dolor de espalda, infección bacteriana, escalofríos, quistes, edema facial, fiebre, síndrome gripal, infección, eritema en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de inyección, tumefacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de inyección, prurito en el lugar de la inyección, urticaria en el lugar de la inyección, ronchas en el lugar de la inyección, dolor de cuello, dolor, migraña, síncope, taquicardia, vasodilatación, anorexia, diarrea, gastroenteritis, trastornos gastrointestinales, náuseas, vómitos, equimosis, edema periférico, artralgia, agitación, ansiedad, confusión, caída del pie, hipertonia, nerviosismo, nistagmo, trastornos del habla, temblor, vértigo, bronquitis, disnea, laringismo, rinitis, eritema, herpes simplex, prurito, erupción, nódulos en la piel, sudoración, urticaria, dolor de oído, trastornos de los ojos, dismenorrea, urgencia urinaria y moniliasis vaginal.

Como se usa en este documento, la reacción en el lugar de inyección (ISR) se refiere a una reacción tal como eritema, hemorragia, induración, inflamación, tumefacción, dolor, prurito, urticaria, y ronchas que se produce inmediatamente alrededor del lugar de la inyección.

Como se usa en este documento, "tolerancia" se relaciona con el nivel de malestar asociado con el tratamiento de AG. La tolerancia se asocia con la frecuencia y gravedad de las reacciones después de la inyección y reacciones en el lugar de inyección. La tolerancia influye en el período que un paciente puede seguir con el tratamiento de AG.

Como se usa en este documento, el término lesiones realzadas con Gd, se refiere a las lesiones que resultan de una ruptura de la barrera hematoencefálica, que aparecen en los estudios de contraste utilizando agentes de contraste de gadolinio. El realce con gadolinio proporciona información en cuanto a la edad de una lesión, ya que las lesiones realzadas con Gd ocurren típicamente dentro de un periodo de seis semanas de formación de la lesión.

Tal como se usa en este documento, el término imágenes RMI ponderadas de T₁ se refiere a una imagen de RM que hace hincapié en el contraste de T₁ por el cual las lesiones pueden ser visualizadas. Las áreas anormales en una imagen RMI ponderada de T₁ son "hipointensas" y aparecen como manchas oscuras. Estas manchas son generalmente lesiones más antiguas.

Tal como se usa en este documento, el término imágenes de RMI ponderadas de T₂, se refiere a una imagen de RM que hace hincapié en el contraste de T₂ por el cual las lesiones pueden ser visualizadas. Las lesiones de T₂ representan nueva actividad inflamatoria.

Como se usa en este documento, el término "unidad de dosificación" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas para la administración de una dosis de administración única para un sujeto a ser tratado, que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto activo en asociación con el vehículo farmacéutico requerido, por ejemplo, una jeringa.

Como se usa en este documento, el síndrome clínicamente aislado (CIS) se refiere a 1) un solo ataque clínico sugerente de EM y 2) al menos una lesión sugerente de EM. Como un ejemplo, el paciente tiene al menos 1 lesión cerebral detectable por un escaneo de RMI y sugerente de esclerosis múltiple. Como un ejemplo adicional la lesión está asociada con la inflamación del tejido cerebral, daño de la vaina de mielina o daño del axón. Como otro ejemplo, la lesión es una lesión de la sustancia blanca por desmielinización visible por RMI del cerebro. En un ejemplo adicional, las lesiones de la sustancia blanca son al menos de 3 mm de diámetro.

El término "ataque clínico único" se utiliza como sinónimo con "primer episodio clínico", "primer ataque clínico", y "primer evento clínico", que, por ejemplo, se presenta como un episodio clínico de neuritis óptica, visión borrosa, diplopia, movimiento involuntario rápido de los ojos, ceguera, pérdida del equilibrio, temblores, ataxia, vértigo, torpeza de un miembro, falta de coordinación, debilidad de una o más extremidades, tono muscular alterado, rigidez muscular, espasmos, hormigueo, parestesia, sensación de ardor, dolores musculares, dolor facial, neuralgia del trigémino, dolores punzantes agudos, dolor con hormigueo y ardor, enlentecimiento del discurso, arrastrado de las palabras, cambio de ritmo del discurso, disfagia, fatiga, problemas de vejiga, (incluyendo urgencia, frecuencia, vacío incompleto e incontinencia), problemas intestinales (incluyendo estreñimiento y pérdida del control intestinal), impotencia, disminución del deseo sexual, pérdida de sensación, sensibilidad al calor, pérdida de la memoria a corto plazo, pérdida de la concentración, o pérdida del juicio o razonamiento.

Como se usa en este documento, los criterios, según la definición de Poser et al. Neurology, marzo de 1983, 13 (3): 227-230, usados para determinar si un sujeto cumple las condiciones consistentes con esclerosis múltiple clínicamente

definida (EMCD) son:

- Dos ataques y evidencia clínica de dos lesiones separadas o
- Dos ataques; evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica de otra lesión independiente.

5 Un ataque (también referido como una exacerbación, aparición, o recaída,) se define clínicamente como la repentina aparición o empeoramiento de un síntoma o síntomas de disfunción neurológica, con o sin confirmación objetiva. La evidencia clínica de una lesión se define como signos de la disfunción neurológica demostrable por examen neurológico. Un signo anormal constituye evidencia clínica, incluso si ya no está presente, pero se registró en el pasado por un examinador competente.

10 Evidencia paraclínica de una lesión se define como la demostración por medio de diferentes pruebas y procedimientos de la existencia de una lesión del SNC que no ha producido signos clínicos pero que puede o no haber causado síntomas en el pasado. Tal evidencia puede estar derivada de la prueba del baño caliente, estudios de respuesta evocada, neuroimagen y evaluación neurológica experta. Estas pruebas son consideradas como extensiones de la exploración neurológica y no procedimientos de laboratorio.

15 Tal como se usa en este documento, el término "glatiramoide" se refiere a una mezcla compleja de las sales de acetato de polipéptidos sintéticos, no uniforme con respecto al peso molecular y la secuencia.

Esta invención se ilustra en la sección de los ejemplos a continuación. Esta sección se expone para ayudar a la comprensión de la invención pero no se pretende, y no debe interpretarse como que limite de ninguna manera la invención tal como se establece en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

Detalles experimentales

20 **Ejemplo 1:**

Estudio multinacional, multicéntrico, aleatorio, de Fase III de grupos paralelos realizado en sujetos con esclerosis múltiple con recaída-remisión (EMRR) para evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de la inyección de 40 mg/ml de acetato de glatirámico (AG) administrada tres veces a la semana por inyección subcutánea comparado con placebo en un diseño de doble ciego.

25 **Métodos:**

El estudio está diseñado para seleccionar tres días a la semana para la inyección. Se administran tres inyecciones cada siete días y debe haber al menos un día entre cada inyección.

Duración del estudio

- Fase de selección: 1 mes
- 30 • Fase de control de placebo (PC): 12 meses de 40 mg/ml o placebo similar administrado tres veces a la semana por inyección subcutánea.
- Fase abierta (FA) de extensión: Todos los sujetos continuarán tratamiento con AG 40 mg/ml administrado tres veces a la semana, hasta que esta dosis sea disponible comercialmente para el tratamiento de la esclerosis múltiple con recaída-remisión (EMRR), o hasta que el desarrollo de esta dosis para EM sea detenido por el Patrocinador.

35 **Población del estudio:**

Pacientes con EMRR

Número de sujetos:

1350 sujetos

Objetivo(s) del estudio:

40 Evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de la inyección de 40 mg/ml de acetato de glatirámico (AG) administrada tres veces a la semana comparado con placebo en un diseño de estudio de doble ciego.

Diseño del estudio:

Los sujetos elegibles son asignados al azar en una proporción de 2:1 (40 mg:placebo) y asignados a uno de los siguientes tres grupos de tratamiento:

1. 40 mg AG sc tres veces a la semana (900 sujetos)

Placebo similar tres veces a la semana (450 sujetos)

Durante la fase de PC, los sujetos se evalúan en los lugares del estudio en un total de 7 visitas programadas en los meses: -1 (selección), 0 (línea de base), 1, 3, 6, 9, y 12 (fin de la fase PC).

5 A los sujetos que completen con éxito el estudio se les ofrece la oportunidad de entrar en una extensión abierta en la que todos los sujetos continuarán el tratamiento con una dosis de 40 mg/ml de AG. Esto se hace hasta que la dosis de 40 mg/ml de AG esté disponible comercialmente para el tratamiento de la esclerosis múltiple con recaída- remisión (EMRR) o hasta que el desarrollo de este régimen de dosis se detenga por el Patrocinador.

10 La visita de la terminación de la fase PC servirá como la visita de línea de base de la fase de FA. Esta fase incluirá visitas programadas cada 3 meses durante los primeros 12 meses, después visitas programadas cada 6 meses y se completará con una visita de terminación.

Durante el estudio, se realizarán las siguientes evaluaciones (independientemente de la asignación del tratamiento) en los puntos de tiempo indicados:

- Los signos vitales se miden en cada visita de estudio.

15 • Un examen físico se lleva a cabo en el mes -1 (selección), 0 (línea de base) 6, 12 (final de la fase PC) y cada 6 meses a partir de entonces. Además, se llevará a cabo un examen físico en la visita de terminación de la fase FA.

- Se llevarán a cabo las siguientes pruebas de laboratorio clínico de seguridad:

- Contaje sanguíneo completo (CSC) con diferencial en todas las visitas programadas de la fase PC, y cada 12 meses a partir de entonces. Además esta prueba se realizará en la visita de la terminación de la fase FA.

20 ◦ Química sanguínea (incluyendo electrolitos, creatinina, urea y enzimas hepáticas) y análisis de orina - en todas las visitas programadas de la fase PC, y cada 12 meses a partir de entonces. Además esta prueba se llevará a cabo en la visita de la terminación de la fase FA.

25 ◦ β -hCG sérica en mujeres potencialmente en edad fértil se realiza en los meses -1 (selección), 0 (línea de base), 12 (final de la fase PC), y cada 12 meses a partir de entonces. Además esta prueba se realizará en la visita de terminación de la fase FA.

- El ECG se realiza en los meses -1 (selección), 0 (línea de base), 12 (final de la fase PC), y cada 12 meses a partir de entonces. Además se realizará un ECG en la visita de terminación de la fase FA.

- La radiografía de tórax se realiza en el mes -1 (selección) en caso de que no se haya realizado en los 6 meses anteriores a la visita de selección.

30 ◦ Los eventos adversos (AEs) son monitorizados durante todo el estudio.

- Los medicamentos concomitantes son monitorizados durante todo el estudio.

35 ◦ Las evaluaciones neurológicas, incluyendo estado neurológico de los sistemas funcionales (FS), escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS), e índice de ambulación (AI) se realizan en los meses -1 (selección), 0 (línea de base), 3, 6, 9, 12 (final de la fase PC) y cada 6 meses a partir de entonces. Además se realizará un examen neurológico en la visita de terminación de la fase FA.

- El estado de salud general es evaluado por el cuestionario Euro-Qol de calidad de vida (EQ5D) en el mes 0 (línea de base) y 12 (final de la fase PC).

- Parámetros adicionales de calidad de vida se evalúan mediante los cuestionarios WPAI (impedimento de la productividad y actividad laboral) en el mes 0 (línea de base), 3, 6, 9 y 12 (final de la fase PC).

40 ◦ Todos los sujetos se someten a exploraciones de MRI en los meses 0 (13-7 días antes de la visita basal), 6 y 12 (fin de la fase PC). A raíz de los resultados de la fase PC, el Patrocinador puede decidir realizar una imagen por resonancia magnética en la visita de terminación de la fase FA.

- Las recaídas se confirman/monitorizan durante todo el estudio.

Estudios auxiliares:

45 • Muestras de sangre para la determinación de anticuerpos anti-AG se recogen para todos los sujetos en los meses 0 (selección), 1, 3, 6, 9, 12 (final de la fase PC), 18 y 24.

- Muestras de sangre para la evaluación de la proliferación de PBL en respuesta a AG, así como otros parámetros inmunológicos, se recogen en un subgrupo de sujetos en el mes 0 (línea de base), 1, 3, 6, y 12 (final de la fase PC).

- Muestras de sangre para el análisis farmacogenético (análisis PGx) se recogen para todos los sujetos en dos ocasiones durante el estudio, preferentemente en el mes 0 (línea de base) y mes 1.

5 El tratamiento permitido para una recaída de esclerosis múltiple será metilprednisolona intravenosa 1 g/día hasta 5 días consecutivos.

Criterios de re-consentimiento

10 En el caso de un diagnóstico confirmado de recaída de EM (tal como se define en el protocolo), o en caso de un aumento de la EDSS de 1,5 puntos o más, mantenido durante al menos 3 meses, durante la fase controlada con placebo, se tomarán las acciones siguientes:

- Se le recordará al sujeto los medicamentos/tratamientos actuales disponibles para EM y la oportunidad de terminar el estudio.

- Se le pedirá al sujeto que vuelva a firmar un formulario de consentimiento informado si él/ella decide seguir participando en el estudio, en la misma asignación de tratamiento.

15 El estudio se supervisa de cerca durante el curso del estudio por parte del personal del patrocinador, así como por un comité de monitorización de datos externo independiente (DMC) con el fin de garantizar el bienestar de los sujetos.

Inclusión/Exclusión:

Criterios de inclusión:

20 • Los sujetos deben tener un diagnóstico confirmado y documentado de EM definido por el criterio de McDonald revisado (Ann Neurol 2005: 58:840-846), con un curso de la enfermedad con recaída-remisión.

- Los sujetos deben ser capaces de caminar con una puntuación EDSS de 0-5,5 tanto en las visitas de selección como de línea de base.

25 • Los sujetos deben estar en una situación neurológica estable, sin recaída y sin tratamiento con corticosteroides [intravenoso (IV), intramuscular (IM) y/o por vía oral (PO)] o ACTH 30 días antes de la selección (mes -1) y entre las visitas de selección (mes -1) y de línea de base (mes 0).

- Los sujetos deben haber experimentado uno de los siguientes:

- ° Por lo menos una recaída documentada en los 12 meses antes de la selección, o

- ° Al menos dos recaídas documentadas en los 24 meses antes de la selección, o

30 ° Una recaída documentada entre 12 y 24 meses antes de la selección con al menos una lesión T₁ resaltada con Gd documentada en una RMI realizada en los 12 meses anteriores a la selección.

- Los sujetos deben tener entre 18 y 55 años de edad, incluido.

35 Las mujeres en edad fértil deben practicar un método de control de natalidad aceptable [métodos de control de natalidad aceptables en este estudio incluyen: esterilización quirúrgica, dispositivos intrauterinos, anticonceptivos orales, parche anticonceptivo, inyectable anticonceptivo de acción prolongada, vasectomía de la pareja o un método de doble barrera (condón o diafragma con espermicida)].

- Los sujetos deben ser capaces de firmar y fechar un consentimiento informado escrito antes de entrar al estudio.

Los sujetos deben estar dispuestos y ser capaces de cumplir con los requisitos de protocolo para la duración del estudio.

Criterios de exclusión:

40 • Pacientes con formas progresivas de esclerosis múltiple.

- El uso de fármacos experimentales o de investigación, y/o la participación en estudios clínicos de medicamentos en los 6 meses anteriores a la selección.

- El uso de inmunosupresores (incluyendo la mitoxantrona (Novantrone®) o agentes citotóxicos en los 6 meses anteriores a la visita de selección.

45 • El uso previo de, o natalizumab (Tysabri®) o cualquier otro anticuerpo monoclonal en los 2 años anteriores a la selección.

ES 2 689 711 T3

- El uso de la cladribina en los 2 años anteriores a la selección.
 - El tratamiento previo con inmunomoduladores (incluyendo IFN β 1a y 1b, y la inmunoglobulina IV (Ig IV) en los 2 meses antes de la selección.
 - El uso anterior de AG o cualquier otro glatiramoideo.
- 5
- Tratamiento crónico (más de 30 días consecutivos) sistémico (IV, PO o IM) con corticosteroides en los 6 meses antes de la visita de selección.
 - Irradiación corporal total o irradiación linfóide total anterior.
 - Tratamiento anterior de células madre, trasplante de médula ósea autólogo o trasplante de médula ósea alogénico.
 - Estado positivo conocido al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- 10
- Embarazo o lactancia.
- 15
- Pacientes con una afección clínicamente significativa o inestable o afección quirúrgica que impediría una participación segura completa en el estudio, tal como se determina por el historial médico, exámenes físicos, ECG, pruebas de laboratorio anormales y rayos X de tórax anormales. Tales afecciones pueden incluir enfermedades hepáticas, renales o metabólicas, enfermedad sistémica, infección aguda, malignidad actual o una historia reciente (5 años) de malignidad, trastorno psiquiátrico importante, historia de abuso de drogas y/o alcohol y alergias que podrían menoscabar el estudio a juicio del investigador.
 - Una historia conocida de sensibilidad al gadolinio.
 - Incapacidad para superar con éxito la RMI.
 - Una hipersensibilidad de fármaco conocida al manitol.
- 20
- Forma y vía de dosificación:
- 40 mg de acetato de glatirámico en 1 ml inyectable por vía subcutánea en jeringa precargada (PFS), administrado tres veces a la semana.
 - Inyección de placebo similar (manitol en 1 ml de agua para inyección) para inyección subcutánea en una jeringa precargada (PFS).
- 25
- Medidas de resultados:
- Medida de resultado principal:
- El número total de recaídas confirmadas durante la fase PC de 12 meses.
- Medidas de resultados secundarios:
- 30
- El número de lesiones T₂ nuevas en el mes 12 (final de la fase PC) en comparación con la exploración de la línea de base.
 - El número acumulado de lesiones realzadas en imágenes ponderadas T₁ tomadas en los meses 6 y 12 (final de la fase PC).
 - La atrofia cerebral como se define por el cambio en el porcentaje de volumen cerebral desde la línea de base al mes 12 (final de la fase PC).
- 35
- Puntos finales exploratorios: Los siguientes criterios de exploración se presentan de una manera exploratoria.
- El tiempo hasta la primera recaída confirmada durante la fase controlada con placebo.
 - La proporción de sujetos sin recaídas durante la fase controlada con placebo.
 - El número total de recaídas confirmadas durante la fase controlada con placebo que requieren hospitalización y/o esteroides IV.
- 40
- La proporción (%) de sujetos con progresión EDSS confirmada durante la fase controlada con placebo (progresión de al menos 1 punto EDSS mantenido durante al menos 3 meses).
- Cambio en la puntuación EDSS desde el inicio hasta el mes 12 (final de la fase controlada con placebo).

- Cambio desde la línea de base hasta el mes 12 (final de la fase controlada con placebo) en el Índice de deambulaci3n.

- Volumen total de lesiones T₂ en el mes 12 (final de la fase controlada con placebo).

5 • El n3mero de nuevas lesiones T₁ hipointensas en las im3genes realizadas en el mes 12 (final de la fase controlada con placebo) en comparaci3n con la imagen de la l3nea de base.

El volumen total de lesiones T₁ hipointensas en las im3genes realizadas en el mes 12 (final de la fase controlada con placebo).

- Atrofia cerebral como se define por el porcentaje de cambio desde la l3nea de base hasta el mes 12 (final de la fase controlada con placebo) en el volumen de materia gris normalizado y volumen de materia blanca normalizado.

10 • Estado de salud general, seg3n la evaluaci3n del cuestionario de Eu-roQoL (EQ5D).

Evaluaci3n del efecto de la salud en general y la severidad de los s3ntomas en el trabajo, mediante el cuestionario de impedimento de la productividad y actividad laboral – estado general de salud (WPAI-GH).

Medidas de resultados de seguridad y tolerancia:

Seguridad:

15 • Eventos adversos

- Signos vitales

- Resultados del ECG

- Par3metros de laboratorio cl3nico

Tolerancia

20 • Proporci3n de pacientes (%) que prematuramente abandonan el estudio, la raz3n del abandono y el momento del abandono.

- Proporci3n de pacientes (%) que prematuramente abandonan el estudio debido a eventos adversos y el momento del abandono.

Consideraciones estad3sticas:

25 Las consideraciones de tama3o de la muestra para el estudio se basan en los siguientes supuestos:

El n3mero confirmado de reca3das de un paciente individual durante un per3odo de un a3o refleja un proceso de Poisson con una tasa individual de λ_i y esta tasa individual λ_i se distribuye de manera exponencial con un promedio de $1/\theta$, donde θ es la tasa anual de reca3das de la poblaci3n. Este enfoque modela el n3mero total de reca3das confirmadas como una distribuci3n de Poisson con exceso de dispersi3n.

30 • La tasa anual de reca3das esperada en una poblaci3n de pacientes sin tratamiento es $\theta = 0,35$ reca3das al a3o.

- El tratamiento con AG de 40 mg sc tres veces a la semana reduce la tasa de reca3da anualizada en un 30% o m3s en comparaci3n con el grupo de placebo. Es decir, la tasa de reca3das anualizada esperada de la poblaci3n tratada con AG es $\theta = 0,245$ reca3das por a3o o menos.

Por otra parte, tambi3n se ha incorporado lo siguiente al c3lculo del tama3o de muestra:

35 • El 15% de los sujetos abandonan el estudio durante la duraci3n del tratamiento. Esta tasa de abandono se tiene en cuenta en los c3lculos, ya que en promedio, un paciente que abandona el estudio contribuye 6 meses de exposici3n al tratamiento.

40 Se usa la modificaci3n graduada de Hochberg del m3todo de Bonferroni para mantener el tipo 1 de error del experimento al comparar m3ltiples grupos de tratamiento con el placebo, y los valores de p para los IAs se calculan utilizando las funciones de gasto O'Brien-Fleming alfa.

Un estudio de simulaci3n teniendo en cuenta los supuestos subyacentes anteriores usando la regresi3n de Poisson de Quasi-Likelihood (con exceso de dispersi3n) (SAS® PROC GENMOD), revel3 que un total de 1.350 pacientes (900

pacientes en el grupo AG 40 mg, y 450 sujetos en el grupo de placebo) proporcionaría aproximadamente un 90% de poder para detectar una diferencia significativa como se describió anteriormente.

El análisis del número total de recaídas confirmadas durante el período de estudio se basa en la regresión de Poisson de Quasi-Likelihood (con exceso de dispersión) ajustada con la línea de base.

- 5 El análisis del número de lesiones T_2 nuevas en el mes 12 y del número acumulado de lesiones T_1 realizadas en imágenes ponderadas tomadas en los meses 6 y 12 se basa en la regresión binomial negativa ajustada con la línea de base.

El análisis de la atrofia cerebral se basará en el Análisis de la Covarianza (ANCOVA).

Resultados

- 10 Medida principal de los resultados:

El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces por semana reduce la tasa anual de recaídas de la población de pacientes en un 30% o más en comparación con el grupo de placebo. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diaria en la reducción de la tasa anual de recaídas de la población de pacientes.

- 15 Medidas secundarias de los resultados:

- El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el número de lesiones T_2 nuevas en el mes 12. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como el tratamiento con 20 mg sc de AG diariamente en la reducción del número de lesiones T_2 nuevas en el mes 12.

- 20 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el número acumulado de lesiones T_1 realizadas en imágenes ponderadas tomadas en los meses 6 y 12.

- 25 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente la atrofia cerebral como se define por el porcentaje de cambio del volumen del cerebro desde la línea de base hasta el mes 12. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como el tratamiento con 20 mg sc de AG diariamente en la reducción de la atrofia cerebral como se define por el porcentaje de cambio del volumen del cerebro desde la línea de base hasta el mes 12.

Puntos finales de exploración:

- 30 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana aumenta significativamente el tiempo transcurrido hasta la primera recaída confirmada durante la fase controlada con placebo. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente en aumentar el tiempo transcurrido hasta la primera recaída confirmada durante la fase controlada con placebo.

- El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana aumenta significativamente la proporción de pacientes sin recaídas durante la fase controlada con placebo. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente en el aumento de la proporción de pacientes sin recaídas durante la fase controlada con placebo.

- 35 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana aumenta significativamente la proporción de sujetos libres de recaídas durante la fase controlada con placebo. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente en el aumento de la proporción de pacientes sin recaídas durante la fase controlada con placebo.

- 40 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el número total de recaídas confirmadas que requieren hospitalización y/o esteroides IV durante la fase controlada con placebo. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente en reducir el número total de recaídas confirmadas que requieren hospitalización y/o esteroides IV durante la fase controlada con placebo.

- 45 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente la progresión de la actividad de la enfermedad monitorizada por RMI en el paciente. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir la progresión de la actividad de la enfermedad monitorizada por RMI en el paciente.

- 50 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el volumen total de lesiones T_2 en el mes 12. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir el volumen total de lesiones T_2 en el mes 12.

- 5 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el número de nuevas lesiones hipointensas en imágenes realizadas T₁ en el mes 12 en comparación con la exploración de línea de base. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir el número de nuevas lesiones hipointensas en imágenes realizadas T₁ en el mes 12 en comparación con la exploración de línea de base.
- El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el volumen total de lesiones hipointensas en imágenes realizadas T₁ en el mes 12. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir el volumen total de lesiones hipointensas en imágenes realizadas T₁ en el mes 12.
- 10 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente la atrofia cerebral como se define por el porcentaje de cambio desde la línea de base hasta el mes 12 en el volumen de materia gris normalizado y volumen de materia blanca normalizado. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir la atrofia del cerebro como se define por el cambio porcentual desde la línea de base hasta el mes 12 en el volumen de materia gris normalizado y volumen de materia blanca normalizado.
- 15 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el nivel de discapacidad medido como la puntuación de EDSS. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir el nivel de discapacidad medido como la puntuación de EDSS.
- 20 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente la proporción (%) de los sujetos con progresión de EDSS confirmada durante la fase controlada por placebo (progresión de al menos 1 punto en la EDSS sostenido durante al menos 3 meses). El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir la proporción (%) de los sujetos con progresión de EDSS confirmada durante la fase controlada por placebo (progresión de al menos 1 punto en la EDSS sostenido durante al menos 3 meses).
- 25 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el cambio desde la línea de base hasta el mes 12 (final de la fase controlada con placebo) de la puntuación en la EDSS. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir el cambio desde la línea de base hasta el mes 12 (final de la fase controlada con placebo) de la puntuación en la EDSS.
- 30 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el cambio desde la línea de base hasta el mes 12 (final de la fase controlada con placebo) en el índice de ambulación. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir el cambio desde la línea de base hasta el mes 12 (final de la fase controlada con placebo) en el índice de ambulación.
- 35 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el nivel de discapacidad medido por el cuestionario EuroQoL (EQ5D). El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir el nivel de discapacidad medido por el cuestionario EuroQoL (EQ5D).
- 40 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el nivel de discapacidad medido por el cuestionario de impedimento de la productividad y actividad laboral – estado general de salud (WPAI- GH). El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir el nivel de discapacidad medido por el cuestionario de impedimento de la productividad y actividad laboral – estado general de salud (WPAI-GH).

45 Discusión

Un inconveniente importante de la terapia con AG es el requisito de inyecciones diarias, lo que puede ser inconveniente. Por otra parte, en todos los ensayos clínicos, se vio que las reacciones adversas más frecuentes eran en el lugar de la inyección y fue así informado por la mayoría de los pacientes tratados con AG. En estudios controlados, la proporción de pacientes que informaron sobre estas reacciones, al menos una vez, fue mayor después del tratamiento con AG (70%) que con las inyecciones de placebo (37%). Las reacciones de lugar de inyección más comúnmente informadas, que fueron más frecuentemente informadas en pacientes tratados con AG vs placebo, fueron eritema, dolor, tumefacción, prurito, edema, inflamación e hipersensibilidad.

55 Sin embargo, hay varios obstáculos y limitaciones en los enfoques posibles para abordar los inconvenientes a la terapia actual con AG. La administración de fármacos por vía subcutánea está limitada, en primer lugar, por el volumen de inyección aceptable. Típicamente, no se permite más de 1 a 2 ml de la solución (Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. Drug Deliv Technol, junio de 2009; 9(6):38-42). En segundo lugar, existe el potencial para la degradación del fármaco en el lugar de la inyección lo que origina una reducción de la biodisponibilidad. En tercer

- lugar, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, los compuestos potentes pueden encontrarse localmente atrapados en el espacio intersticial lo que puede conducir a más irritación localizada, precipitación del fármaco y efectos adversos dependientes de la concentración (Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. Drug Deliv Technol, junio de 2009; 9(6):38-42). Por último, debido al comportamiento farmacocinético complejo de un fármaco, la variación en la frecuencia de administración es impredecible y requiere pruebas empíricas. Por ejemplo, aunque ensayos clínicos controlados han demostrado la eficacia de IFN β -1b en el tratamiento de la EM, el cumplimiento del paciente, eficacia y tolerancia se ven afectados por el régimen de dosificación utilizado. Simplemente el aumento de la dosis de TFN β -1b es insuficiente para aumentar la eficacia, la frecuencia de administración debe también incrementarse (Luca Durelli, J Neurol (2003) 250 [Suppl 4]).
- 10 En consecuencia, la presente solicitud describe un régimen de dosificación eficaz de baja frecuencia de administración de AG a pacientes que sufren de una forma de esclerosis múltiple con recaídas, incluyendo pacientes que han experimentado un primer episodio clínico y tienen características de resonancia magnética consistentes con la esclerosis múltiple. En base a los resultados del régimen de dosificación en estos estudios, se espera también que la administración de tres inyecciones sc a lo largo de un período de siete días con al menos un día entre cada inyección funcione en el tratamiento de pacientes que han experimentado un síndrome clínicamente aislado (CIS). Esto está basado en el hecho de que se ha demostrado que la inyección subcutánea diaria de 20 mg funciona en la solicitud de la patente internacional PCT de Estados Unidos N° PCT/US2008/013146 (véase el documento de patente internacional WO 2009/070298 y también la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos N° 2009-0149541 A1).
- 15 Aspectos adicionales de la divulgación se establecen en las cláusulas siguientes numeradas:
1. Un método de aliviar los síntomas de la esclerosis múltiple de recaída-remisión en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple de recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un riesgo grande de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida que comprende administrar al paciente humano tres inyecciones subcutáneas de una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero en un período de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea de manera que de esta forma se alivie los síntomas del paciente.
 2. El método de la cláusula 1, en donde el alivio de los síntomas comprende reducir la frecuencia de las recaídas.
 3. El método de la cláusula 1 o 2, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción del promedio del número acumulado de lesiones realizadas por Gd en el cerebro del paciente.
 - 30 4. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-3, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción del promedio del número de lesiones T₂ nuevas en el cerebro del paciente.
 5. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-4, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción del número acumulado de lesiones T₁ ponderadas en imágenes realizadas.
 - 35 6. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-5, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción de la atrofia cerebral en el paciente.
 7. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-6, en donde el alivio de los síntomas comprende el aumento del tiempo hasta una recaída confirmada en el paciente.
 8. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-7, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción del número total de recaídas confirmadas en el paciente.
 - 40 9. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-8, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción de la progresión de la actividad de la enfermedad monitorizada por RMI en el paciente.
 10. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-9, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción del volumen total de lesiones T₂ en el paciente.
 - 45 11. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-10, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción del número de nuevas lesiones hipointensas en imágenes T₁ realizadas en el paciente.
 12. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-11, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción del volumen total de lesiones hipointensas T₁ en imágenes realizadas.
 13. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-12, en donde el alivio de los síntomas comprende la, reducción del nivel de discapacidad medido por la puntuación EDSS en el paciente.
 - 50 14. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-13, en donde el alivio de los síntomas comprende la, reducción del cambio en la puntuación EDSS en el paciente.
 15. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-14, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción del cambio en el índice de ambulación en el paciente.

16. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-15, en donde el alivio de los síntomas comprende la, reducción en el nivel de discapacidad medido por el cuestionario EuroQoL (EQ5D) en el paciente.
- 5 17. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-16, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción del nivel de discapacidad medido por el cuestionario de impedimento de la productividad y actividad laboral – estado general de salud (WPAI-GH) en el paciente.
18. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-17, en donde la composición farmacéutica está en una jeringa prellenada para autoadministración por el paciente.
19. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-17, en donde la dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero es 40 mg.
- 10 20. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-19, en donde el paciente no ha recibido terapia de acetato de glatirámero antes de la iniciación de las inyecciones subcutáneas.
21. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-20, en donde la frecuencia de una reacción inmediatamente después de la inyección o la frecuencia de una reacción en el lugar de la inyección se reduce con relación a la administración subcutánea diaria de 20 mg de acetato de glatirámero.
- 15 22. Un método de aumentar la tolerancia al tratamiento con AG en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un riesgo grande de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida que comprende reducir la frecuencia de las inyecciones subcutáneas de una composición farmacéutica que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero a tres veces en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección.
- 20 23. El método de la cláusula 22, en donde el aumento de la tolerancia al tratamiento con acetato de glatirámero en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída comprende reducir la frecuencia de una reacción inmediata después de la inyección.
- 25 24. El método de la cláusula 22 o 23, en donde la reacción inmediata después de la inyección consiste en palpitations, sensación de calor, rubor, sofocos, taquicardia, dificultad para respirar, malestar en el pecho, dolor en el pecho, tórax no cardíaco, astenia, dolor de espalda, infección bacteriana, escalofríos, quiste, edema facial, fiebre, síndrome gripal, infección, eritema en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, tumefacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de inyección, prurito en el lugar de la inyección, urticaria en el lugar de la inyección, ronchas en el lugar de la inyección, dolor de cuello, dolor, migraña, síncope, taquicardia, vasodilatación, anorexia, diarrea, gastroenteritis, trastornos gastrointestinales, náuseas, vómitos, equimosis, edema periférico, artralgia, agitación, ansiedad, confusión, caída de pie, hipertonía, nerviosismo, nistagmus, trastornos del habla, temblor, vértigo, bronquitis, disnea, laringismo, rinitis, eritema, herpes simple, prurito, erupción cutánea, nódulos en la piel, sudoración, urticaria, dolor de oído, trastornos de la visión, dismenorrea, urgencia urinaria o moniliasis vaginal.
- 30 25. El método de la cláusula 22, en donde el aumento de la tolerancia al tratamiento con acetato de glatirámero en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída comprende reducir la frecuencia de una reacción en el lugar de la inyección.
- 35 26. El método de la cláusula 22 o 24, en donde la reacción en el lugar de la inyección consiste en eritema, hemorragia, induración, inflamación, tumefacción, dolor, prurito, urticaria, o ronchas que se producen inmediatamente alrededor del lugar de la inyección.
- 40 27. El uso de acetato de glatirámero en la preparación de un medicamento para tratar la esclerosis múltiple con recaída-remisión en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un riesgo grande de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida en donde la pauta de administración del medicamento es de tres inyecciones
- 45 subcutáneas de una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.
- 50 28. El uso de acetato de glatirámero en la preparación de un medicamento para tratar la esclerosis múltiple con recaída-remisión en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un riesgo grande de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida en donde el medicamento se prepara para una pauta de administración de tres inyecciones subcutáneas de una dosis terapéuticamente eficaz del acetato de glatirámero en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.
- 55 29. El uso de acetato de glatirámero en la preparación de un medicamento para aumentar la tolerancia del tratamiento con AG en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un riesgo grande de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida en donde la pauta de administración del medicamento es de tres inyecciones subcutáneas de

una dosis terapéuticamente eficaz del acetato de glatirámero en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.

- 5 30. El uso de acetato de glatirámero en la preparación de un medicamento para aumentar la tolerancia del tratamiento con AG en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un riesgo grande de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida en donde el medicamento se prepara para una pauta de administración de tres inyecciones subcutáneas de una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.
- 10 31. Acetato de glatirámero para uso en el tratamiento de esclerosis múltiple con recaída-remisión en un sujeto humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un riesgo grande de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida mediante tres inyecciones subcutáneas en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.
- 15 32. Acetato de glatirámero para uso en el aumento de la tolerancia al tratamiento con AG en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un riesgo grande de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida mediante tres inyecciones subcutáneas durante un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.
- 20 33. Un medicamento que comprende acetato de glatirámero para uso en el tratamiento de un paciente que padece esclerosis múltiple con recaída-remisión o que ha experimentado un primer episodio clínico y tiene un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida, en donde el medicamento comprende una dosis de 40 mg de acetato de glatirámero y en donde el medicamento debe administrarse como una inyección subcutánea en un régimen de inyecciones subcutáneas tres veces por semana con al menos un día entre cada inyección subcutánea.
- 25 34. Acetato de glatirámero para uso en un régimen de administración, comprendiendo el régimen una dosis de 40mg de acetato de glatirámero administrado como inyección subcutánea tres veces por semana con al menos un día entre cada inyección subcutánea para usar en el tratamiento de un paciente que está sufriendo la esclerosis múltiple con recaídas-remisiones o que ha experimentado un primer episodio clínico y está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.
- 30 35. El medicamento para uso de acuerdo con la cláusula 1 o acetato de glatirámero para uso de acuerdo con la cláusula 2, en donde el tratamiento comprende reducir la frecuencia de recaídas, reduciendo el número acumulado medio de lesiones potenciadoras de Gd en el cerebro del paciente, reduciendo el número medio de nuevas lesiones T₂ en el cerebro del paciente, reduciendo el número acumulativo de lesiones potenciadas en las imágenes potenciadas en T₁, reduciendo la atrofia cerebral en el paciente, aumentando el tiempo hasta una recaída confirmada en el paciente, reduciendo el número total de recaídas confirmadas en el paciente, reduciendo la progresión de la actividad de la enfermedad monitorizada por MRI en el paciente, reduciendo el volumen total de lesiones T₂ en el paciente, reduciendo el número de nuevas lesiones hipointensas en las exploraciones T₁ mejoradas en el paciente, reduciendo el volumen total de lesiones hipointensas en exploraciones T₁ mejoradas, reduciendo el nivel de discapacidad según lo medido por el puntaje EDSS en el paciente, reduciendo el cambio en el puntaje EDSS en el paciente, reduciendo el cambio en Índice de ambulación en el paciente, reduciendo el nivel de discapacidad según lo medido por el cuestionario EuroQoL (EQ5D) en el paciente, o reduciendo el nivel de discapacidad según lo medido por la productividad laboral y el deterioro de actividades - cuestionario General Health (WPAI-GH) en el paciente .
- 35 40 36. El medicamento para uso de acuerdo con la cláusula 1 o la cláusula 3, en donde el medicamento es una composición farmacéutica que comprende 40 mg/ml de acetato de glatirámero.
- 45 37. El medicamento para uso de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1, 3 o 4, en donde el medicamento es una composición farmacéutica en forma de una solución estéril.
38. El medicamento para uso de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1, 3, 4 o 5, en donde el medicamento es una composición farmacéutica que comprende además manitol.
39. El medicamento para uso de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1, 3, 4, 5 o 6, en donde el medicamento es una composición farmacéutica que tiene un pH en el intervalo de 5,5 a 7,0.
- 50 40. El medicamento para uso de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1 o 3-7 o acetato de glatirámero para uso de acuerdo con la cláusula 2 o la cláusula 3, en donde el tratamiento comprende reducir la frecuencia de recaídas en el paciente.
41. El medicamento para uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 o 3-7 para uso en la reducción de la frecuencia de recaídas en un paciente humano que padece esclerosis múltiple con recaída-remisión.
42. Acetato de glatirámero para uso de acuerdo con la cláusula 2 o la cláusula 3 para reducir la frecuencia de recaídas en un paciente humano que padece esclerosis múltiple con recaída-remisión.

43. El medicamento para uso de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1 o 3-7 para uso en el tratamiento de un paciente humano que ha experimentado un primer episodio clínico y tiene un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.
- 5 44. Acetato de glatirámero para uso de acuerdo con la cláusula 2 o la cláusula 3 para tratar a un paciente humano que ha experimentado un primer episodio clínico y está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.
- 10 45. El medicamento para uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1, 3-9 u 11, o acetato de glatirámero para uso de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 2, 3, 8, 10 o 12, en donde el paciente ha experimentado un primer episodio clínico y tiene un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida, y en donde el paciente tiene al menos 1 lesión cerebral detectable mediante un escaneo de MRI y que sugiere esclerosis múltiple.
46. El medicamento para uso de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1, 3-9, 11 o 13, que es una jeringa precargada que contiene la dosis de 40 mg de acetato de glatirámero para la autoadministración.
- 15 47. Acetato de glatirámero para uso de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 2, 3, 8, 10, 12 o 13, en donde la dosis de 40 mg de acetato de glatirámero está en una jeringa precargada para autoadministración por parte del paciente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Acetato de glatirámero para uso en el tratamiento de un paciente humano que padece una forma de recaída de esclerosis múltiple o que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida, que comprende administrar al paciente humano tres inyecciones subcutáneas de 40 mg de acetato de glatirámero durante cada siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea, en donde el acetato de glatirámero está presente en una composición farmacéutica que tiene un pH en el intervalo de 5,5 a 7,0.
2. Acetato de glatirámero para uso de la reivindicación 1, en donde el paciente humano padece una forma de recaída de esclerosis múltiple.
- 10 3. Acetato de glatirámero para uso de la reivindicación 1, en donde el paciente humano ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.
4. El acetato de glatirámero para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para reducir el número acumulado de lesiones potenciadas en imágenes potenciadas en T₁ en el paciente humano.
- 15 5. Acetato de glatirámero para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para reducir el número de nuevas lesiones T₂ en el cerebro del paciente humano.
6. Acetato de glatirámero para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para reducir la frecuencia de recaídas en el paciente humano.
7. Acetato de glatirámero para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el tratamiento del paciente humano de manera tan efectiva como la administración de 20 mg de acetato de glatirámero s.c. diario.
- 20 8. Acetato de glatirámero para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para aumentar la tolerabilidad del tratamiento con acetato de glatirámero en el paciente humano.
9. Acetato de glatirámero para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para reducir la frecuencia de una reacción posterior a la inyección inmediata en relación con la administración subcutánea diaria de 20 mg de acetato de glatirámero.
- 25 10. Acetato de glatirámero para uso de la reivindicación 9, en donde la reacción inmediata posterior a la inyección comprende palpitaciones, sensación de calor, rubor, sofocos, taquicardia, disnea, malestar en el pecho, dolor en el pecho, tórax no cardíaco, astenia, dolor de espalda, infección bacteriana, escalofríos, quiste, edema facial, fiebre, síndrome gripal, infección, dolor de cuello, dolor, migraña, síncope, taquicardia, vasodilatación, anorexia, diarrea, gastroenteritis, trastorno gastrointestinal, náuseas, vómitos, equimosis, edema periférico, artralgia, agitación,
- 30 ansiedad, confusión, caída del pie, hipertonía, nerviosismo, nistagmo, trastornos del habla, temblor, vértigo, bronquitis, disnea, laringismo, rinitis, eritema, herpes simple, prurito, erupción cutánea, sudoración, urticaria, dolor de oído, trastornos de la visión, dismenorrea, urgencia urinaria o moniliasis vaginal
11. Acetato de glatirámero para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para reducir la frecuencia de una reacción en el sitio de inyección con respecto a la administración subcutánea diaria de 20 mg de acetato de glatirámero.
- 35 12. Acetato de glatirámero para uso de la reivindicación 11, en donde la reacción en el sitio de inyección comprende eritema, hemorragia, induración, inflamación, masa, dolor, prurito, urticaria o roncha que se produce inmediatamente alrededor del sitio de inyección.