

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2010.08.19	(73) Titular(es): YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT CO., LTD.	
(30) Prioridade(s): 2009.08.20 US 274687 P 2010.02.11 US 337612 P	P.O.BOX 95, 76100 REHOVOT	IL
(43) Data de publicação do pedido: 2012.01.18	(72) Inventor(es): ETY KLINGER	IL
(45) Data e BPI da concessão: 2013.05.08 137/2013	(74) Mandatário: NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **TERAPIA DE ACETATO DE GLATIRÂMERO DE BAIXA FREQUÊNCIA**

(57) Resumo:

UM MÉTODO PARA ALIVIAR UM SINTOMA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA RECORRENTE REMITENTE NUM PACIENTE HUMANO QUE SOFRE DE ESCLEROSE MÚLTIPLA RECORRENTE REMITENTE OU NUM PACIENTE QUE TENHA SOFRIDO UM PRIMEIRO EPISÓDIO CLÍNICO E É DETERMINADO COMO ESTANDO EM ALTO RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA CLINICAMENTE DEFINIDA, COMPREENDENDO A ADMINISTRAÇÃO A PACIENTES HUMANOS DE TRÊS INJEÇÕES SUBCUTÂNEAS DE UMA DOSE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DE ACETATO DE GLATIRÂMERO DURANTE UM PERÍODO DE SETE DIAS COM PELO MENOS UM DIA ENTRE CADA INJEÇÃO SUBCUTÂNEA DE MODO A ASSIM ALIVIAR OS SINTOMAS DO PACIENTE.

RESUMO

"TERAPIA DE ACETATO DE GLATIRÂMERO DE BAIXA FREQUÊNCIA"

Um método para aliviar um sintoma de esclerose múltipla recorrente remitente num paciente humano que sofre de esclerose múltipla recorrente remitente ou num paciente que tenha sofrido um primeiro episódio clínico e é determinado como estando em alto risco de desenvolvimento de esclerose múltipla clinicamente definida, compreendendo a administração a pacientes humanos de três injeções subcutâneas de uma dose terapêuticamente eficaz de acetato de glatirâmero durante um período de sete dias com pelo menos um dia entre cada injeção subcutânea de modo a assim aliviar os sintomas do paciente.

DESCRIÇÃO

"TERAPIA DE ACETATO DE GLATIRÂMERO DE BAIXA FREQUÊNCIA"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crónica, debilitante, do sistema nervoso central (SNC). A EM também foi classificada como uma doença autoimune. A atividade da doença da EM pode ser monitorizada através de imagem por ressonância magnética (IRM) do cérebro, da acumulação de incapacidade, assim como da taxa e severidade das recorrências

Existem cinco formas principais de esclerose múltipla:

1) Esclerose Múltipla Benigna:

A esclerose múltipla benigna é um diagnóstico retrospectivo, o qual é caracterizado por 1-2 exacerbações com recuperação completa, sem incapacidade permanente e sem progressão da doença durante 10-15 anos após o aparecimento inicial. A esclerose múltipla benigna pode, no entanto, progredir para outras formas de esclerose múltipla.

2) Esclerose Múltipla Recorrente Remitente (EMRR):

Pacientes que sofrem de EMRR experimentam exacerbações ou recorrências esporádicas, assim como períodos de remissão. Lesões e evidências de perda axonal podem ou não ser visíveis em IRM para pacientes com EMRR.

3) *Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP):*

A EMSP pode evoluir da EMRR. Os pacientes que sofrem de EMSP têm recorrências, um grau decrescente de recuperação durante remissões, remissões menos frequentes e défices neurológicos mais pronunciados do que os pacientes com EMRR. Ventriculos aumentados, os quais são marcadores de atrofia do corpo caloso, do centro da linha média e da espinal medula, são visíveis na IRM de pacientes com EMSP.

4) *Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP);*

A EMPP é caracterizada por uma constante progressão do aumento de défices neurológicos sem ataques ou remissões distintas. Lesões cerebrais, danos difusos da medula espinal e evidências de perda axonal são evidentes na IRM de pacientes com EMPP.

5) *Esclerose Múltipla Progressiva-Recorrente (EMPR):*

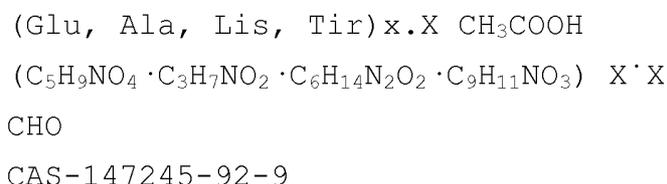
A EMPR tem períodos de exacerbações agudas enquanto prossegue ao longo de um percurso de crescentes défices neurológicos sem remissões. As lesões são evidentes na IRM de pacientes que sofrem de EMRR (*Multiple sclerosis: diagnosis, symptoms, types and stages*, 2003, [albany.net/.about.tjc/multiple sclerosis.html](http://albany.net/.about.tjc/multiple%20sclerosis.html); *What are the Types of Multiple Sclerosis?*, 2005, imaginis.com/multiple-sclerosis/types-of-ms.asp?mode=1>).

A esclerose múltipla progressiva crónica é um termo usado para referir coletivamente EMSP, EMPP e EMRR (*Types of Multiple Scelrosis (MS)*, 2005, themcfox.com/multiple-sclerosis/types-of-ms/types-of-multi-ple-scle-rosis.htm>).

As formas recorrente de esclerose múltipla são EMSP com recorrências sobrepostas, EMRR e EMPR.

O Acetato de Glatirâmero (GA), uma mistura de polipéptidos os quais não apresentam todos a mesma sequência de aminoácidos, é comercializado sob a marca registada Copaxone®. GA compreende os sais de acetato de polipéptidos contendo ácido L-glutâmico, L-alanina, L-tirosina e L-lisina em frações molares médias de 0,141, 0,427, 0,095 e 0,338, respetivamente. O peso molecular médio do Copaxone® é entre 5000 e 9000 daltons. ("Copaxone", *Physician's Desk Reference*, (2005), *Medical Economics Co., Inc.*, (Montvale, N. J.), 3115.) Quimicamente, o acetato de glatirâmero é designado por polímero de ácido L-glutâmico com L-alanina, L-lisina, L-tirosina, acetato (sal).

A sua fórmula estrutural é:



Copaxone® ("Copaxone", *Full Prescribing Information* (Fevereiro, 2009), *FDA Marketing Label*) (injeção diária de 20 mg de acetato de glatirâmero) é uma terapia aprovada para pacientes com esclerose múltipla recorrente remitente (EMRR), incluindo pacientes que tenham sofrido um primeiro episódio clínico e que tenham características de IRM consistentes com esclerose múltipla.

O GA também tem sido divulgado para uso no tratamento de outras doenças autoimunes (Publicação de Patente dos EUA N.º 2002/0055466 A1 (R. Aharoni *et al.*), doenças

inflamatórias não autoimunes (Publicação de Patente dos EUA N.º 2005/0014694 A1 (V. Wee Yong *et al.*); e Pedido de Patente dos EUA N.º 2002/0077278 A1, publicado em 20 de Junho, 2002 (Young *et al.*)) e outras doenças (Publicação de Patente dos EUA N.ºs 2003/0004099 A1 e 2002/0037848 A1 (Eisenbach-Schwartz, *et al.*); Patente dos EUA N.º 6.514.938 BI, emitida 4 de Fevereiro, 2003 (Gad *et al.*); Publicação Internacional PCT N.º WO 01/60392, publicada em 23 de Agosto, 2001 (Gilbert *et al.*); Publicação Internacional PCT N.º WO 00/27417, publicada em 19 de Maio, 2000 (Aharoni *et al.*); e Publicação Internacional PCT N.º WO 01/97846, publicada em 27 de Dezembro, 2001 (Moses *et al.*) US2007/0161566 divulga o tratamento de uma forma de esclerose múltipla recorrente através da administração subcutânea de acetato de glatirâmero com o nível de dosagem de 40 mg por dia. Administração dia sim, dia não também é reivindicada.

A dose subcutânea de 20mg/dia (s.c.) foi demonstrada como capaz de reduzir o número total de lesões intensificadas em pacientes com esclerose múltipla, tal como medido por IRM (G. Comi *et al.*, Multicentro Europeu/Canadiano, duplo cego, randomizado, *Placebo-Controlled Study of the Effects of Glatiramer Acetate on Magnetic Resonance Imaging-Measured Disease Activity and Burden in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis*, *Ann. Neurol.* 49:290-297 (2001)).

Os Dados de segurança acumulados para GA em ensaios clínicos mostram que o medicamento é seguro e bem tolerado.

É divulgado um regime de dosagem eficaz de baixa frequência de administração de GA a pacientes que sofram de uma forma recorrente de esclerose múltipla, incluindo pacientes que

tenham sofrido um primeiro episódio clínico e que tenham características de IRM consistentes com esclerose múltipla.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção proporciona um medicamento compreendendo acetato de glatirâmero para uso no tratamento de um paciente que sofra de esclerose múltipla recorrente remitente ou que tenha sofrido um primeiro episódio clínico e se encontre em risco elevado de desenvolver esclerose múltipla clinicamente definida, em que o medicamento é para ser administrado num regime de três injeções subcutâneas de uma dose de 40 mg de acetato de glatirâmero todos os sete dias, com pelo menos um dia entre cada injeção subcutânea.

Esta invenção também proporciona acetato de glatirâmero para uso num regime de três injeções subcutâneas de uma dose de 40 mg de glatirâmero, durante sete dias com pelo menos um dia entre cada injeção subcutânea para o tratamento de um paciente que sofra de esclerose múltipla recorrente remitente ou que tenha sofrido um primeiro episódio clínico e encontra-se em risco elevado de desenvolver esclerose múltipla clinicamente definida.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Esta invenção proporciona um método para aliviar um sintoma de esclerose múltipla recorrente remitente de um paciente humano que sofra de esclerose múltipla recorrente remitente ou que tenha sofrido um primeiro episódio clínico e se encontre em risco elevado de desenvolver esclerose múltipla clinicamente definida, compreendendo a administração ao paciente humano de três injeções subcutâneas de uma dose terapêuticamente eficaz de acetato de glatirâmero durante

um período de sete dias, com pelo menos um dia entre cada injeção subcutânea de modo a aliviar os sintomas do paciente, sendo tais sintomas descritos em baixo.

De acordo com a invenção, há três injeções para cada sete dias e deve haver pelo menos um dia entre cada injeção. Numa outra forma de realização, os possíveis esquemas de injeção incluem Dia 1, Dia 3, Dia 5; Dia 1, Dia 3, Dia 6; Dia 1, Dia 3, Dia 7; Dia 1, Dia 4, Dia 6; Dia 1, Dia 4, Dia 7; Dia 1, Dia 5, Dia 7; Dia 2, Dia 4, Dia 6; Dia 2, Dia 4, Dia 7; Dia 2, Dia 5, Dia 7; ou Dia 3, Dia 5, Dia 7.

Numa forma de realização, aliviar um sintoma compreende reduzir a frequência das recorrências.

Ainda numa outra forma de realização, aliviar um sintoma compreende reduzir o número cumulativo médio de lesões intensificadas com Gd no cérebro do paciente.

Numa outra forma de realização, aliviar um sintoma compreende a redução do número médio de novas lesões em T_2 no cérebro do paciente.

Numa outra forma de realização, aliviar um sintoma compreende a redução do número cumulativo de lesões intensificadas em imagens ponderadas em T_1 no paciente.

Numa outra forma de realização, aliviar um sintoma compreende a redução de atrofia do cérebro no paciente.

Numa outra forma de realização, aliviar um sintoma compreende aumentar o tempo para uma recorrência confirmada no paciente.

Numa outra forma de realização, aliviar um sintoma compreende a redução do número total de recorrências confirmadas no paciente.

Numa outra forma de realização, aliviar um sintoma compreende reduzir a progressão da atividade da doença monitorizada por IRM no paciente.

Numa outra forma de realização, aliviar um sintoma compreende reduzir o volume total de lesões em T₂ no paciente.

Numa outra forma de realização, aliviar um sintoma compreende reduzir o número de novas lesões hipointensas em exames intensificados em T₁ no paciente.

Numa outra forma de realização, aliviar um sintoma compreende reduzir o volume total de lesões hipointensas em exames intensificados em T₁ no paciente.

Numa outra forma de realização, aliviar um sintoma compreende reduzir o nível de incapacidade tal como medido pelo Índice de EDSS no paciente.

Numa outra forma de realização, aliviar um sintoma compreende reduzir a alteração do Índice de EDSS no paciente.

Numa outra forma de realização, aliviar um sintoma compreende reduzir a alteração do Índice de Ambulatório no paciente.

Numa outra forma de realização, aliviar um sintoma compreende reduzir o nível de incapacidade tal como medido pelo questionário EuroQoL (EQ5D) no paciente.

Numa outra forma de realização, aliviar um sintoma compreende reduzir o nível de incapacidade tal como medido pelo questionário Geral de Saúde (WPAI GH) sobre a produtividade no trabalho e comprometimento de atividades no paciente.

Numa forma de realização adicional, a composição farmacêutica encontra-se numa seringa pré-cheia para autoadministração por parte do paciente.

Em ainda outra forma de realização, a dose terapeuticamente eficaz de acetato de glatirâmero é de 40 mg/mL. Numa outra forma de realização, a dose terapeuticamente eficaz de acetato de glatirâmero é 40 mg/0,75mL.

Numa outra forma de realização, o paciente não recebeu terapia com acetato de glatirâmero antes de iniciar as injeções subcutâneas.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica está na forma de uma solução estéril.

Numa outra forma de realização, a composição farmacêutica compreende ainda manitol.

Em ainda outra forma de realização, a composição farmacêutica tem um pH na gama de 5,5 a 8,5.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem um pH na gama de 5,5 a 7,0.

Numa forma de realização, a frequência de uma reação imediata após a injeção ou a frequência de uma reação no

local de injeção é reduzida em relação à administração subcutânea diária de 20 mg de acetato de glatirâmero.

Numa outra forma de realização, aumentar a tolerabilidade do tratamento de GA num paciente humano que sofra de uma forma recorrente de esclerose múltipla compreende reduzir a frequência de uma reação imediata após a injeção

Em ainda outra forma de realização, a reação imediata após a injeção é palpitações, sensação de calor, rubor, ondas de calor, taquicardia, dispneia, desconforto no peito, dor no peito, dor torácica não cardíaca, astenia, dor nas costas, infecção bacteriana, calafrios, cisto, edema facial, febre, síndrome gripal, infecção, eritema no local de injeção, hemorragia no local de injeção, endurecimento no local de injeção, inflamação no local de injeção, massa no local de injeção, dor no local de injeção, prurido no local de injeção, urticária no local de injeção, pisado no local de injeção, dor no pescoço, dor, enxaqueca, síncope, taquicardia, vasodilatação, anorexia, diarreia, gastroenterite, desordem gastrointestinal, náuseas, vômitos, equimoses, edema periférico, artralgia, agitação, ansiedade, confusão, pé caído, hipertonia, nervosismo, nistagmo, distúrbio da fala, tremor, vertigem, bronquite, dispneia, laringismo, rinite, eritema, herpes simplex, prurido, erupção cutânea, nódulo cutâneo, transpiração, urticária, dor de ouvido, doença ocular, dismenorreia, urgência urinária, ou monilíase vaginal.

Numa forma de realização adicional, aumentar a tolerância do tratamento de GA no paciente humano que sofre de uma forma recorrente de esclerose múltipla compreende reduzir a frequência de uma reação no local de injeção.

Numa outra forma de realização, a reação no local de injeção é eritema, hemorragia, endurecimento, inflamação, massa, dor, prurido, urticária, ou pisado que ocorre imediatamente à volta do local da injeção.

Numa forma de realização, um único ataque clínico inclui um episódio clínico de neurite ótica, visão turva, diplopia, movimento involuntário rápido dos olhos, cegueira, perda de equilíbrio, tremores, ataxia, vertigem, falta de destreza de um membro, falta de coordenação, fraqueza uma ou mais extremidades, tônus muscular alterado, rigidez muscular, espasmos, formigueiro, parestesia, sensação de ardor, dores musculares, dor facial, neuralgia do trigêmeo, pontadas de dor agudas, dor ardente com formigueiro, diminuição da fala, reduzida articulação das palavras, alterações no ritmo de fala, disfagia, fadiga, problemas de bexiga (incluindo urgência, frequência, esvaziamento incompleto e incontinência), problemas intestinais (incluindo obstipação e perda de controle do intestino), impotência, diminuição da excitação sexual, perda de sensação, sensibilidade ao calor, perda de memória de curto prazo, perda de concentração, ou perda de julgamento e raciocínio.

Numa outra forma de realização, anteriormente à administração, o paciente tem, pelo menos, uma lesão cerebral detetável por um exame de IRM e sugestivo de esclerose múltipla.

Ainda numa outra forma de realização, a lesão está associada com a inflamação do tecido cerebral, danos da bainha de mielina ou dano axonal.

Numa forma de realização adicional, a lesão é uma lesão desmielinizante da substância branca visível na IRM cerebral.

Numa outra forma de realização, as lesões da substância branca têm pelo menos 3 mm de diâmetro.

DEFINIÇÕES

Tal como aqui utilizado, a reação imediata após a injeção (IRPR) refere-se a uma reação tal como, palpitações, sensação de calor, rubor, ondas de calor, taquicardia, dispneia, desconforto no peito, dor no peito, e dor torácica não cardíaca, que ocorre imediatamente após a injeção. As reações podem também incluir astenia, dor nas costas, infecção bacteriana, calafrios, cisto, edema facial, febre, síndrome gripal, infecção, eritema no local de injeção, hemorragia no local de injeção, endurecimento no local de injeção, inflamação no local de injeção, massa no local de injeção, dor no local de injeção, prurido no local de injeção, urticária no local de injeção, eritema no local de injeção, dor no pescoço, dor, enxaqueca, síncope, taquicardia, vasodilatação, anorexia, diarreia, gastroenterite, desordem gastrointestinal, náuseas, vômitos, equimoses, edema periférico, artralgia, agitação, ansiedade, confusão, pé caído, hipertonia, nervosismo, nistagmo, distúrbio da fala, tremor, vertigem, bronquite, dispneia, laringismo, rinite, eritema, herpes simplex, prurido, erupção cutânea, nódulo cutâneo, transpiração, urticária, dor de ouvido, distúrbio ocular, dismenorreia, urgência urinária, e monilíase vaginal.

Tal como aqui utilizado, a reação no local de injeção (ISR) refere-se a uma reação tal como eritema, hemorragia, endurecimento, inflamação, massa, dor, prurido, urticária e pisado que ocorre imediatamente em torno do local da injeção.

Tal como aqui utilizado, "tolerabilidade" relaciona-se com o nível de desconforto associado com o tratamento de GA. A tolerabilidade está associada com a frequência e a gravidade das reações após a injeção e as reações no local da injeção. A tolerabilidade influencia o período que um paciente pode seguir o tratamento de GA.

Tal como aqui utilizado, o termo lesões intensificadas com Gd, refere-se a lesões que resultem de uma rutura da barreira hematoencefálica, a qual aparece nos estudos de contraste, utilizando agentes de contraste de gadolínio. A intensificação com gadolínio fornece informação quanto à idade de uma lesão, uma vez que as lesões intensificadas com Gd normalmente ocorrem dentro de um período de formação da lesão de seis semanas.

Tal como aqui utilizado, o termo imagens de RM ponderadas em T_1 refere-se a uma imagem de RM que enfatiza o contraste em T_1 através do qual as lesões podem ser visualizadas. Áreas anormais numa imagem de RM ponderada em T_1 são hipointensas e aparecem como manchas escuras. Estas manchas são geralmente lesões mais antigas.

Tal como aqui utilizado, o termo imagem de RM ponderada em T_2 , refere-se a uma imagem de RM que enfatiza o contraste em T_2 através do qual as lesões podem ser visualizadas. Lesões em T_2 representam uma nova atividade inflamatória.

Tal como aqui utilizado, o termo "unidade de dosagem" refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como uma dose de administração única para um sujeito a ser tratado, contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto ativo em associação com o veículo farmacêutico necessário, por exemplo, uma seringa.

Tal como aqui utilizado, síndrome clinicamente isolada (CIS) refere-se a: 1) um único ataque clínico sugestivo de EM e 2) pelo menos uma lesão sugestiva de EM. Como um exemplo, o paciente tem pelo menos 1 lesão cerebral detetável por um exame de IRM e sugestivo de esclerose múltipla. Como um exemplo adicional a lesão está associada com a inflamação do tecido cerebral, danos da bainha de mielina ou dano axonal. Como outro exemplo, a lesão é uma lesão desmielinizante da substância branca visível na IRM cerebral. Num outro exemplo, as lesões da substância branca têm pelo menos 3 mm de diâmetro.

O termo "ataque clínico único" é usado como sinónimo de "primeiro episódio clínico", "primeiro ataque clínico" e "primeiro evento clínico" que, por exemplo, apresenta-se como um episódio clínico de neurite ótica, visão turva, diplopia, movimento involuntário rápido dos olhos, cegueira, perda de equilíbrio, tremores, ataxia, vertigem, falta de destreza de um membro, falta de coordenação, fraqueza uma ou mais extremidades, tônus muscular alterado, rigidez muscular, espasmos, formigueiro, parestesia, sensação de ardor, dores musculares, dor facial, neuralgia do trigêmeo, pontadas de dor agudas, dor ardente com formigueiro, diminuição da fala, reduzida articulação das palavras, alterações no ritmo de fala, disfagia, fadiga, problemas de bexiga (incluindo urgência, frequência, esvaziamento incompleto e incontinência), problemas intestinais (incluindo obstipação e perda de controle do intestino), impotência, diminuição da excitação sexual, perda de sensação, sensibilidade ao calor, perda de memória de curto prazo, perda de concentração, ou perda de julgamento e raciocínio.

Tal como aqui utilizados, os critérios, como definidos por Poser *et al* *Neurology*, Março 1983, 13 (3): 227-230,

utilizados para determinar se um sujeito satisfaz a condição consistente com esclerose múltipla clinicamente definida (EMCD) são:

Dois ataques e evidência clínica de duas lesões separadas ou

Dois ataques; evidência clínica de uma lesão e evidência paraclínica de outra lesão separada.

Um ataque (também referido como uma exacerbação, exaltação, ou recaída) é definido clinicamente como o súbito aparecimento ou agravamento de um sintoma ou sintomas de disfunção neurológica, com ou sem confirmação objetiva.

A evidência clínica de uma lesão é definida como sinais de disfunção neurológica demonstrados por exame neurológico. Um sinal anormal constitui evidência clínica, mesmo não estando já presente, mas tendo sido gravado no passado por um examinador competente.

Evidência paraclínica de uma lesão é definida como a demonstração, por meio de vários testes e procedimentos, da existência de uma lesão do sistema nervoso central que não tenha produzido sinais clínicos, mas que possa ou não ter causado sintomas no passado. Tal evidência pode ser derivada do teste de banho quente, estudos de resposta estimulada, neuroimagem e avaliação neurológica por um especialista. Estes ensaios são considerados como sendo extensões do exame neurológico e não procedimentos laboratoriais.

Tal como aqui utilizado, o termo "glatiramoide" refere-se a uma mistura complexa dos sais de acetato de polipéptidos

sintéticos, não uniformes no que diz respeito ao peso molecular e sequência.

A presente invenção é ilustrada na secção de Exemplos que se segue. Esta secção é apresentada para auxiliar na compreensão da invenção mas não se pretende que, e não deve ser interpretada como, limite de qualquer forma a invenção conforme tal como definida nas reivindicações que seguem depois disso.

Pormenores Experimentais

Exemplo 1:

Um estudo de fase III de grupos paralelos, multinacional, multicêntrico e randomizado, realizado em indivíduos com Esclerose Múltipla Recorrente Remitente (EMRR) para determinar a eficácia, segurança e tolerabilidade de uma injeção de 40 mg/mL de Acetato de Glatirâmero (GA) administrado três vezes semanalmente por injeção subcutânea em relação ao placebo, num ensaio duplo cego.

Métodos:

O estudo foi desenhado para seleccionar três dias por semana para injeção. Três injeções são administradas a cada sete dias e deve haver pelo menos um dia entre cada injeção.

Duração do Estudo:

Fase de rastreio: 1 mês

Fase de Controlo com Placebo (PC): 12 meses de 40 mg/mL ou placebo correspondente administrado três vezes por semana por injeção subcutânea.

Extensão do Estudo Aberto (OL): Todos os sujeitos continuarão o tratamento com 40 mg/mL de GA administrados três vezes por semana, até que esta dose esteja comercialmente disponível para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla recorrente remitente (EMRR) ou até o desenvolvimento desta dose para EM ser interrompido pelo Patrocinador.

População de estudo:

Sujeitos com EMRR

Número de Sujeitos:

1350 sujeitos

Objetivo(s) do estudo:

Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de uma injeção de 40 mg/mL de Acetato de Glatirâmero (GA) administrada três vezes por semana em comparação com placebo num ensaio duplo cego.

Desenho do Estudo:

Os indivíduos elegíveis são randomizados na proporção de 2:1 (40mg:placebo) e atribuídos a um dos seguintes três braços de tratamento:

1. 40 mg de GA s.c. três vezes por semana (900 sujeitos)
2. Placebo correspondente três vezes por semana (450 sujeitos)

Durante a fase de PC, os sujeitos são avaliados nos locais de estudo num total de sete visitas agendadas nos meses: -1 (rastreio), 0 (linha de referência), 1, 3, 6, 9 e 12 (Fim da fase PC).

Aos sujeitos que concluem com sucesso o estudo é oferecida a oportunidade de entrar numa extensão de estudo aberto em que todos os sujeitos terão de continuar o tratamento com uma dose de 40 mg/mL de GA. Isto é feito até que a dose de 40 mg/mL de GA esteja disponível comercialmente para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla recorrente remitente (EMRR) ou até que o desenvolvimento do presente regime de dosagem seja parado pelo Patrocinador.

A visita de término da fase de PC irá servir como a visita de linha de referência da fase de OL. Esta fase irá incluir visitas programadas a cada três meses durante os primeiros 12 meses, depois visitas programadas a cada 6 meses e será concluída com uma visita de término.

Durante o estudo, as seguintes avaliações são executadas (independentemente da atribuição do tratamento) nos pontos no tempo especificados:

Os sinais vitais são medidos em cada visita de estudo.

Um exame físico é realizado aos meses -1 (rastreio), 0 (linha de referência) 6, 12 (final da fase PC) e a

cada 6 meses depois disso. Além disso, um exame físico será realizado na visita de término da fase de OL.

Os seguintes testes laboratoriais clínicos de segurança são realizados:

Hemograma completo (HC) com diferencial em todas as visitas programadas na fase de PC, e a cada 12 meses depois disso. Em adição, este teste será realizado na visita de término da fase OL.

Química serológica (incluindo eletrólitos, creatinina, ureia e enzimas hepáticas) e exame de urina - em todas as visitas programadas na fase de PC, e a cada 12 meses, depois disso. Em adição, este teste será realizado na visita de término da fase OL.

β -hCG no soro em mulheres potencialmente férteis é realizado no mês -1 (rastreamento), 0 (linha de referência), 12 (final da fase PC), e a cada 12 meses depois disso. Em adição, este teste será realizado na visita de término da fase OL.

ECG é realizado aos meses -1 (rastreamento), 0 (linha de referência), 12 (fim da fase PC), e a cada 12 meses depois disso. Em adição, um ECG será realizado na visita de término da fase OL.

Raio-X torácico é realizado no mês -1 (rastreamento) se não tiver sido realizado nos 6 meses anteriores à visita de rastreamento.

Eventos adversos (EAs) são monitorizados durante todo o estudo.

Medicações concomitantes são monitorizadas durante todo o estudo.

Avaliações neurológicas, incluindo o estado neural [Sistemas funcionais (FS), Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS), Índice Ambulatório (AI)] são realizados no mês -1 (rastreamento), 0 (linha de referência), 3, 6, 9, 12 (final da fase PC) e cada 6 meses depois disso. Além disso, um exame neurológico é realizado na visita de término da fase de OL.

O estado geral de saúde é avaliado pelo questionário Euro-QoL (EQ5D) nos meses 0 (linha de referência) e 12 (final da fase de PC).

Parâmetros adicionais de qualidade de vida são avaliados pelo Questionário WPAI (produtividade do trabalho e comprometimento de atividades) no mês 0 (linha de referência), 3, 6, 9 e 12 (final da fase de PC).

Todos os sujeitos são submetidos a exames de IRM nos meses 0 (13-7 dias antes da visita de linha de referência), 6 e 12 (final da fase PC). Na sequência dos resultados da fase de PC, o Patrocinador pode decidir realizar um exame de IRM na visita término da fase OL.

As recaídas são confirmadas/monitorizadas durante todo o estudo.

Estudos Auxiliares:

Amostras de sangue para determinação dos anticorpos anti-GA são recolhidas para todos os sujeitos nos

meses 0 (linha de referência), 1, 3, 6, 9, 12 (fim da fase PC), 18 e 24.

Amostras de sangue para avaliação da proliferação de PBL em resposta a GA, bem como outros parâmetros imunológicos, são recolhidas num subgrupo de pacientes aos meses 0 (linha de referência), 1, 3, 6 e 12 (final de fase PC).

Amostras de sangue para análise farmacogenética (PGx) são recolhidas para todos os sujeitos duas vezes durante o estudo, de preferência no mês 0 (linha de referência) e mês 1.

O tratamento permitido uma recaída de esclerose múltipla será metilprednisolona intravenosa 1 gr/dia, até 5 dias consecutivos.

Critérios de re-consentimento

Em caso de diagnóstico confirmado de recaída de EM (conforme definido no protocolo), ou no caso de um aumento na EDSS de 1,5 pontos ou mais, sustentada por pelo menos 3 meses, durante a fase de controlo com placebo, são tomadas as seguintes ações:

O sujeito é lembrado das medicações/tratamentos atualmente disponíveis para EM e da oportunidade de terminar o estudo.

É solicitado ao sujeito voltar a assinar um formulário de consentimento informado se ele/ela escolhe continuar a participar no estudo, na mesma atribuição de tratamento.

O estudo é acompanhado de perto ao longo do curso do estudo pelo pessoal do patrocinador, bem como por um comitê independente externo de monitorização de dados (DMC), de forma a assegurar a proteção dos sujeitos.

Inclusão/Exclusão:

Critérios de inclusão:

Os sujeitos têm de ter um diagnóstico de EM confirmado e documentado tal como definido pelos critérios de McDonald revistos (*Ann. Neurol.* 2005; 58:840-846), com um curso de doença remitente-recorrente.

Os sujeitos têm de estar em ambulatório com uma pontuação EDSS de 0-5,5 tanto em visitas de rastreio como de linha de referência.

Os sujeitos têm de estar numa condição neurológica estável e livre de recaída e livres de tratamento com corticosteroides [intravenoso (IV), intramuscular (IM) e/ou por via oral (PO)] ou ACTH 30 dias antes das visitas de rastreio (mês -1) e entre as visitas de rastreio (mês -1) e visitas de linha de referência (mês 0).

Os sujeitos têm ter experimentado um dos seguintes:

Pelo menos uma recaída documentada nos 12 meses anteriores ao rastreio, ou

Pelo menos duas recaídas documentadas nos 24 meses anteriores ao rastreio, ou

Uma recaída documentada entre 12 e 24 meses antes do rastreio com pelo menos uma lesão intensificada em T₁-Gd documentada numa IRM realizada nos 12 meses anteriores ao rastreio.

Os sujeitos devem ter entre 18 e 55 anos de idade, inclusive.

Mulheres em idade fértil devem praticar um método aceitável de controlo de natalidade [métodos aceitáveis de controlo de natalidade neste estudo incluem: esterilização cirúrgica, dispositivos intrauterinos, contraceptivos orais, adesivo contraceptivo, contraceptivo injetável de longa ação, vasectomia anticoncepcional do parceiro ou o método de barreira dupla (preservativo ou diafragma com espermicida)].

Os sujeitos devem ser capaz de assinar e datar o consentimento informado escrito antes de entrar no estudo.

Os sujeitos devem estar dispostos e capazes de cumprir com os requisitos do protocolo na duração do estudo.

Crítérios de exclusão:

Sujeitos com formas progressivas de EM.

O uso de drogas experimentais ou de investigação e/ou participação em estudos clínicos de drogas durante os 6 meses anteriores ao rastreio.

O uso de agentes imunossupressores (incluindo Mitoxantrone (Novantrone®)) ou citotóxicos durante os 6 meses anteriores à visita de rastreio.

O uso prévio de natalizumab (Tysabri®) ou quaisquer outros anticorpos monoclonais, no prazo de 2 anos antes do rastreio.

O uso de cladribina 2 anos antes do rastreio.

O tratamento anterior com imunomoduladores (incluindo IFN β 1a e 1b, e imunoglobulina IV (IVIg) nos 2 meses antes do rastreio.

O uso prévio de GA ou qualquer outro glatiramoide.

O tratamento com corticosteroides crónico (mais de 30 dias consecutivos) sistémico (IV, PO ou IM) nos 6 meses anteriores à visita de rastreio.

A irradiação corporal total prévia ou irradiação linfoide total prévia.

O tratamento anterior com células estaminais, transplante autólogo de medula óssea autóloga ou transplante de medula óssea alogénica.

Estado positivo conhecido para o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Gravidez ou amamentação.

Sujeitos com uma condição médica ou cirúrgica clinicamente significativa ou instável que impediria uma participação segura e completa no estudo, conforme

determinado pelo historial clínico, exames físicos, ECG, exames laboratoriais e raio-X anormais. Tais condições podem incluir doenças hepáticas, renais ou metabólicas, doença sistémica, infeção aguda, doenças malignas atuais ou recentes (5 anos), distúrbios psiquiátricos significativos, história de abuso de drogas e/ou álcool e alergias que possam ser prejudiciais de acordo com o julgamento do investigador.

Historial conhecido de sensibilidade ao gadolínio.

Incapacidade de ser submetido a um exame de IRM.

Hipersensibilidade conhecida ao manitol.

Via e Forma de Dosagem:

Acetato de Glatirâmero 40 mg em 1 mL para injeção subcutânea em seringa pré-cheia (PFS), administrado três vezes por semana.

Injeção de placebo correspondente (manitol em 1 mL WFI) para injeção subcutânea em seringa pré-cheia (PFS).

Medidas dos Resultados:

Medida do Resultado Primário:

O número total de recaídas confirmadas durante os 12 meses da fase PC.

Medida do Resultado Secundário:

O número de novas lesões em T₂ no mês 12 (final de fase PC) em comparação com o exame de referência.

O número acumulado de lesões intensificadas em imagens ponderadas em T₁ tiradas a 6 e 12 meses (final de fase PC).

Atrofia cerebral, tal como definido pela mudança da percentagem do volume cerebral da linha de referência para o mês 12 (final da fase PC).

Parâmetros Exploratórios: As avaliações a seguir são apresentadas de forma exploratória.

O tempo para a primeira recaída confirmada durante a fase controlada por placebo.

A proporção de pacientes livres de recaída durante a fase controlada por placebo.

O número total de recaídas confirmadas durante a fase controlada por placebo requerendo hospitalização e/ou esteróides IV.

A proporção (%) de sujeitos com progressão EDSS confirmada durante a fase controlada por placebo (progressão de pelo menos 1 ponto EDSS sustentado por, pelo menos, 3 meses).

Mudança da linha de referência para o mês 12 (final da fase controlada por placebo) no Índice EDSS.

Mudança da linha de referência para o mês 12 (final da fase controlada por placebo) no Índice de Ambulatório.

O volume total de lesões em T₂ no mês 12 (final da fase controlada por placebo)

O número de novas lesões hipointensas em exames intensificados em T₁ ao mês 12 (fim da fase controlada por placebo), em comparação com o exame da linha de referência.

O volume total de lesões hipointensas em exames intensificados em intensificados ao mês 12 (fim da fase controlada por placebo).

Atrofia cerebral tal como definido pela variação percentual desde a linha de referência até aos 12 meses (fim da fase controlada por placebo) no volume normalizado de substância cinzenta e no volume normalizado de substância branca.

O estado geral de saúde, tal como avaliado pelo questionário EuroQoL (EQ5D).

Avaliação do efeito da saúde geral e severidade dos sintomas sobre o trabalho, usando a produtividade do trabalho e o comprometimento de atividades - questionário Geral de Saúde (WPAI-GH).

Medidas dos resultados de Segurança e Tolerabilidade:

Segurança:

Eventos adversos

Sinais vitais

Resultados de ECG

Parâmetros laboratoriais clínicos

Tolerabilidade:

Proporção de sujeitos (%) que descontinuaram prematuramente o estudo, a razão da descontinuação e o tempo para a retirada.

A proporção de sujeitos (%) que descontinuaram prematuramente o estudo devido a EAs e o tempo para a retirada.

Considerações estatísticas:

As considerações do tamanho da amostra para o estudo baseiam-se nos seguintes pressupostos:

O número de recaídas confirmadas de um sujeito individual durante um período de um ano reflete um processo de Poisson com uma taxa individual de λ_i , e estas taxas individuais do sujeito λ_i são exponencialmente distribuídas com média $1/\theta$, onde θ é a taxa anual de recaídas da população. Esta abordagem modela o número total de recaídas confirmadas como uma distribuição de Poisson sobre-dispersa.

A taxa de recaídas anual esperada numa população de sujeitos não tratados é $\theta = 0,35$ recaídas por ano.

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana, reduz a taxa de recaída anual da população de sujeitos em 30% ou mais quando comparada com o grupo

placebo. Ou seja, a taxa de recaída anual esperada das populações tratadas com GA é $\theta = 0,245$ recaídas por ano ou menos.

Além disso, os seguintes são também incorporados no cálculo do tamanho da amostra:

15% dos sujeitos desistem durante o tratamento. Esta taxa de abandono é tomada em consideração nos cálculos, uma vez que na média, um sujeito que desiste do estudo contribui com 6 meses de exposição ao tratamento

A modificação de reforço de Hochberg para o método de Bonferroni é usada para manter os erros de tipo I relacionados coma experiência quando se comparam vários braços de tratamento com o placebo, e os valores p para os IAs são calculados usando as funções de gastos alfa O'Brien-Fleming.

Um estudo de simulação para os pressupostos acima descritos usou a Regressão de Poisson (SAS® PROC GENMOD) de Quase-Verossimilhança (sobre-dispersos), revelou que um total de 1350 sujeitos (900 sujeitos no braço 40 mg de GA, e 450 sujeitos para o braço placebo) fornecem um poder de cerca de 90% para detetar uma diferença significativa no número total de recaídas confirmadas, tal como descrito acima.

A análise dos números totais de recaídas confirmadas durante o período do estudo baseia-se na Regressão de Poisson de Quase-Verossimilhança (sobre-dispersos) ajustada à linha de referência.

A análise do número de novas lesões em T₂ ao mês 12 e do número acumulado de lesões intensificadas em imagens

ponderadas em T_1 tiradas ao meses 6 e 12 é baseado na regressão binomial negativa ajustada à linha de referência.

A análise de Atrofia Cerebral será baseada em Análise de Covariância (ANCOVA).

Resultados

Medida de Resultado Primário:

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana reduz a taxa de recaída anual da população de sujeitos em 30% ou mais quando comparado com o grupo placebo. O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana é pelo menos tão eficaz como a administração diária de 20 mg s.c. de GA a reduzir a taxa anual de recaída da população de sujeitos.

Medidas dos Resultados Secundários:

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana reduz significativamente o número de novas lesões em T_2 ao mês 12. O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana é pelo menos tão eficaz quanto a administração diária de 20 mg s.c. de GA a reduzir o número de novas lesões em T_2 ao mês 12.

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana reduz significativamente o número cumulativo de lesões intensificadas em imagens ponderadas em T_1 tiradas aos meses 6 e 12. O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana é pelo menos tão eficaz quanto a administração diária de 20 mg s.c. de GA a

reduzir o número cumulativo de lesões intensificadas em imagens ponderadas em T₁ tiradas aos meses 6 e 12.

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana reduz significativamente a atrofia do cérebro, tal como definido pela variação percentual do volume do cérebro da linha de referência até ao mês 12. O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana é pelo menos tão eficaz quanto a administração diária de 20 mg s.c. de GA a reduzir a atrofia do cérebro, tal como definido pela variação percentual do volume do cérebro a partir da linha de referência até ao mês 12.

Parâmetros exploratórios:

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana aumenta significativamente o tempo para a primeira recaída confirmada durante a fase controlada por placebo. O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana é pelo menos tão eficaz quanto a administração diária de 20 mg s.c. de GA a aumentar o tempo para a primeira recaída confirmada durante a fase controlada por placebo.

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana aumenta significativamente a proporção de sujeitos livres de recaídas durante a fase controlada por placebo. O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana é pelo menos tão eficaz quanto a administração diária de 20 mg s.c. de GA a aumentar a proporção de indivíduos livres de recaídas durante a fase controlada por placebo.

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana reduz significativamente o número total de recaídas confirmadas durante a fase controlada por placebo requerendo hospitalização e/ou esteróides IV. O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana é pelo menos tão eficaz quanto a administração diária de 20 mg s.c. de GA a reduzir o número total de recaídas confirmadas durante a fase controlada por placebo requerendo hospitalização e/ou esteróides IV.

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana reduz significativamente a progressão da atividade da doença monitorizada por IRM no paciente. O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana é pelo menos tão eficaz quanto a administração diária de 20 mg s.c. de GA a reduzir a progressão da atividade da doença monitorizada por IRM no paciente.

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana reduz significativamente o volume total de lesões em T₂ ao mês 12. O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana é pelo menos tão eficaz quanto a administração diária de 20 mg s.c. de GA a reduzir o volume total de lesões em T₂ ao mês 12.

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana reduz significativamente o número de novas lesões hipointensas em exames intensificados em T₁ ao mês 12, em comparação com o exame da linha de referência. O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana é pelo menos tão eficaz quanto a administração diária de 20 mg s.c. de GA na redução do número de novas lesões hipointensas em exames intensificados em T₁ ao mês 12, em comparação com o exame da linha de referência.

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana reduz significativamente o volume total de lesões hipointensas em exames intensificados em T₁ ao mês 12. O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana é pelo menos tão eficaz quanto a administração diária de 20 mg s.c. de GA na redução do volume total de lesões hipointensas em exames intensificados em T₁ ao mês 12.

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana reduz significativamente a atrofia do cérebro, tal como definido pela variação percentual da linha de referência para o mês 12 em volume normalizado de matéria cinzenta e em volume normalizado de matéria branca. O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana é pelo menos tão eficaz quanto a administração diária de 20 mg s.c. na redução da atrofia do cérebro, tal como definido pela variação percentual da linha de referência para o mês 12 em volume normalizado da matéria cinzenta e em volume normalizado da matéria branca.

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana reduz significativamente o nível de incapacidade, tal como medido pelo Índice de EDSS. O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana é pelo menos tão eficaz quanto a administração diária de 20 mg s.c. de GA na redução do nível de incapacidade medido pelo Índice de EDSS.

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana reduz significativamente a percentagem (%) de sujeitos com progressão na EDSS confirmada durante a fase controlada por placebo (progressão de, pelo

menos, um ponto na EDSS sustentada durante pelo menos 3 meses). O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana é pelo menos tão eficaz quanto a administração diária de 20 mg s.c. de GA na redução da percentagem (%) de sujeitos com progressão na EDSS confirmada durante a fase controlada por placebo (progressão de pelo menos um ponto na EDSS sustentada durante pelo menos 3 meses).

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana reduz significativamente a mudança da linha de referência para o mês 12 (final da fase controlada por placebo) no Índice EDSS. O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana é pelo menos tão eficaz quanto a administração diária de 20 mg s.c. de GA na redução da mudança da linha de referência para o mês 12 (final da fase controlada por placebo) no Índice EDSS.

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana reduz significativamente a mudança da linha de referência para o mês 12 (final da fase controlada do placebo) no Índice de Ambulatório. O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana é pelo menos tão eficaz quanto a administração diária de 20 mg s.c. de GA na redução da mudança da linha de referência para o mês 12 (final da fase controlada do placebo) no Índice de Ambulatório.

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana reduz significativamente o grau de incapacidade, tal como medido pelo questionário EuroQoL (EQ5D). O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana é pelo menos tão eficaz quanto a administração diária de 20 mg s.c. de GA na redução do

nível de deficiência, tal como medida pelo questionário EuroQoL (EQ5D).

O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana reduz significativamente o grau de incapacidade tal como medido pelo questionário Geral de Saúde (WPAI GH) sobre a produtividade no trabalho e comprometimento de atividades no paciente. O tratamento com 40 mg s.c. de GA três vezes por semana é pelo menos tão eficaz quanto a administração diária de 20 mg s.c. de GA na redução do nível de incapacidade tal como medido pelo questionário Geral de Saúde (WPAI GH) sobre a produtividade no trabalho e comprometimento de atividades no paciente.

Discussão

Uma desvantagem significativa da terapia com GA é o requisito de injeções diárias, o que pode ser inconveniente. Além disso, em todos os ensaios clínicos, as reações no local da injeção foram visualizadas como as reações adversas mais frequentes e foram reportadas pela maioria dos pacientes que receberam GA. Em estudos controlados, a proporção de pacientes a reportarem estas reações pelo menos uma vez foi mais elevada após o tratamento com GA (70%) do que após as injeções placebo (37%). As reações no local da injeção mais normalmente reportadas, as quais foram mais frequentemente reportadas em GA versus pacientes tratados com placebo, foram eritema, dor, massa, prurido, edema, inflamação e hipersensibilidade.

No entanto, vários obstáculos e limitações nas potenciais abordagens para fazer face às desvantagens existem na

terapia atual de GA. A libertação de fármacos por via subcutânea é limitada, em primeiro lugar, pelo volume de injeção aceitável. Normalmente não mais do que 1 a 2 mL de solução é permitido (Kansara V., Mitra, A., Wu Y., *Subcutaneous Delivery. Drug Deliv. Technol.*, Junho 2009; 9(6):38-42). Em segundo lugar, existe o potencial para a degradação do fármaco no local de injeção, resultando numa biodisponibilidade reduzida. Em terceiro lugar, com base nas propriedades físico-químicas do fármaco, compostos potentes poderão ficar presos localmente no espaço intersticial, o que pode levar a irritação localizada adicional, a precipitação do fármaco e a efeitos adversos dependentes da concentração (Kansara V., Mitra A., Wu Y., *Subcutaneous Delivery. Drug Deliv. Technol.*, Junho 2009; 9(6):38-42). Finalmente, devido ao comportamento farmacocinético do complexo de um fármaco, a variação da frequência de administração é imprevisível e requer testes empíricos. Por exemplo, embora estudos clínicos controlados tenham demonstrado a eficácia de IFN β -1b no tratamento de EM, a cooperação do paciente, a eficácia e a tolerabilidade são afetados pelo regime de dosagem utilizado. O simples aumento da dose de IFN β -1b é insuficiente para aumentar a eficácia, a frequência de administração também tem de ser aumentada (Luca Durelli, *J. Neurol.* (2003) 250 [Supl. 4]).

Deste modo, a aplicação em causa revela um regime efetivo de dosagem de baixa frequência de administração de GA a pacientes que sofrem de uma forma recorrente de esclerose múltipla, incluindo pacientes que tenham sofrido um primeiro episódio clínico e tenham características de IRM consistentes com esclerose múltipla. Com base no desempenho do regime de dosagem nestes estudos, a administração de três injeções s.c. ao longo de um período de sete dias, com pelo menos um dia entre cada injeção é também esperado que funcione no tratamento de pacientes que tenham sofrido uma

síndrome clinicamente isolada (CIS). Tal é baseado no facto de ter sido demonstrado que uma injeção diária de 20 mg s.c. funciona no Pedido Internacional PCT N.º PCT/US2008/013146 (ver Publicação Internacional N.º WO 2009/070298 e também Publicação do Pedido de Patente dos EUA N.º US 2009-0149541 A1).

Lisboa, 15 de Julho de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Um medicamento compreendendo acetato de glatirâmero para uso no tratamento de um paciente que sofra de esclerose múltipla recorrente remitente ou que tenha experienciado um primeiro episódio clínico e está em alto risco de desenvolver esclerose múltipla clinicamente definida, em que o medicamento é para ser administrado num regime de três injeções subcutâneas de uma dose de 40 mg de acetato de glatirâmero a cada sete dias, com pelo menos um dia entre cada injeção subcutânea.

2. Acetato de glatirâmero para uso num regime de três injeções subcutâneas de uma dose de 40 mg de acetato de glatirâmero a cada sete dias, com pelo menos um dia entre cada injeção subcutânea para usos no tratamento de um paciente que sofra de esclerose múltipla recorrente remitente ou que tenha experienciado um primeiro episódio clínico e esteja em alto risco de desenvolver esclerose múltipla clinicamente definida.

3. O medicamento para utilização de acordo com a reivindicação 1 ou acetato de glatirâmero para utilização de acordo com a reivindicação 2, em que o tratamento compreende a redução da frequência de recaídas, reduzindo o número cumulativo médio de lesões intensificadas por Gd no cérebro do paciente, reduzindo o número médio de novas lesões em T₂ no cérebro do paciente, reduzindo o número cumulativo de lesões intensificadas em imagens ponderadas em T₁, reduzindo a atrofia do cérebro no paciente, aumentando o tempo para uma recaída confirmada no paciente, reduzindo o número total de recaídas

confirmadas no paciente, reduzindo a progressão da atividade da doença monitorizada por Ressonância Magnética no paciente, reduzindo o volume total de lesões em T₂ no paciente, reduzindo o número de novas lesões hipointensas em exames intensificados em T₁ no paciente, reduzindo o volume total de lesões hipointensas em exames intensificados em T₁ no paciente, reduzindo o nível de incapacidade como medido pelo Índice de EDSS no paciente, reduzindo a variação no Índice EDSS no paciente, reduzindo a mudança no Índice Ambulatório no paciente, reduzindo o nível de incapacidade medido pelo questionário EuroQoL (EQ5D) no paciente, ou reduzindo o nível de incapacidade medida pela produtividade no trabalho e comprometimento de atividades - questionário Geral de Saúde (WPAI-GH) no paciente.

4. O medicamento para utilização de acordo com a reivindicação 1, ou acetato de glatirâmero para utilização de acordo com a reivindicação 2, em que a frequência de reação imediata após a injeção ou de reação no local da injeção em relação à frequência experienciada com a administração subcutânea diária de 20 mg de acetato de glatirâmero é reduzida.
5. O medicamento para utilização de acordo com a reivindicação 1 ou acetato de glatirâmero para utilização de acordo com a reivindicação 2, em que a tolerabilidade do paciente é aumentada em relação à administração diária subcutânea de uma dose de 20 mg de acetato de glatirâmero, em que o aumento da tolerabilidade compreende frequência reduzida de reação imediata após a injeção ou frequência reduzida de reação no local de injeção, cada um em relação à frequência experienciada com a

administração subcutânea diária de 20 mg de acetato de glatirâmero.

6. O medicamento ou acetato de glatirâmero, para utilização de acordo com a reivindicação 4 ou reivindicação 5, em que a reação imediata após a injeção seja palpitações, sensação de calor, rubor, ondas de calor, taquicardia, dispneia, desconforto no peito, dor no peito, dor torácica não cardíaca, astenia, dor nas costas, infecção bacteriana, calafrios, cisto, edema facial, febre, síndrome gripal, infecção, eritema no local de injeção, hemorragia no local de injeção, endurecimento no local de injeção, inflamação no local de injeção, massa no local de injeção, dor no local de injeção, prurido no local de injeção, urticária no local de injeção, pisado no local de injeção, dor no pescoço, dor, enxaqueca, síncope, taquicardia, vasodilatação, anorexia, diarreia, gastroenterite, desordem gastrointestinal, náuseas, vômitos, equimoses, edema periférico, artralgia, agitação, ansiedade, confusão, pé caído, hipertonia, nervosismo, nistagmo, distúrbio da fala, tremor, vertigem, bronquite, dispneia, laringismo, rinite, eritema, herpes simplex, prurido, erupção cutânea, nódulo cutâneo, transpiração, urticária, dor de ouvido, doença ocular, dismenorreia, urgência urinária, ou monilíase vaginal.
7. O medicamento ou acetato de glatirâmero, para utilização segundo a reivindicação 4 ou reivindicação 5, em que a reação no local de injeção é o eritema, hemorragia, endurecimento, inflamação, a massa, dor, prurido, urticária ou pisado que ocorre imediatamente em torno do local da injeção.

8. O medicamento para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicação 1 ou reivindicações 3-8, em que o medicamento é uma composição farmacêutica que compreende 40 mg/mL de acetato de glatirâmero.
9. O medicamento para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicação 1 ou reivindicações 3-8 ou acetato de glatirâmero para uso de acordo com qualquer uma reivindicações 2-7, em que o tratamento compreende a redução da frequência de recaídas no paciente.
10. O medicamento para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicação 1 ou reivindicações 3-8 para utilização na redução da frequência de recaídas num paciente humano que sofra de esclerose múltipla recorrente remitente.
11. Acetato de glatirâmero para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-7 para reduzir a frequência de recaídas num paciente humano que sofra de esclerose múltipla recorrente remitente.
12. O medicamento para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou reivindicações 3-8 para uso no tratamento de um paciente humano que tenha sofrido um primeiro episódio clínico e esteja em alto risco de desenvolver esclerose múltipla clinicamente definida.
13. Acetato de glatirâmero para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-7 para o tratamento de um paciente humano que tenha sofrido um primeiro episódio clínico e esteja em risco

elevado de desenvolver esclerose múltipla clinicamente definida.

14. O medicamento para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3-9, 10 ou 12, ou acetato de glatirâmero para o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-7, 9, 11 ou 13, em que o paciente tenha experienciado um primeiro episódio clínico e esteja em alto risco de desenvolver esclerose múltipla clinicamente definida, e em que o paciente tenha pelo menos uma lesão cerebral detetável por um exame de ressonância magnética e sugestiva de esclerose múltipla.
15. O medicamento para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3-10, 12 ou 14, ou acetato de glatirâmero para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-7, 9, 11 ou 13-14, em que o acetato de glatirâmero é administrado por autoadministração utilizando uma seringa pré-cheia.

Lisboa, 15 de Julho de 2013