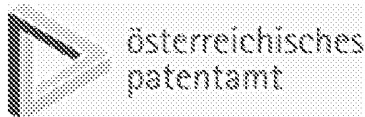


(19)



(10)

**AT 15421 U1 2017-08-15**

(12)

## Gebrauchsmusterschrift

(21) Anmeldenummer: GM 50231/2015 (51) Int. Cl.: **A61K 38/02** (2006.01)  
(22) Anmeldetag: 19.08.2010 **A61K 38/16** (2006.01)  
(24) Beginn der Schutzdauer: 15.06.2017 **A61K 9/00** (2006.01)  
(45) Veröffentlicht am: 15.08.2017 **A61P 25/00** (2006.01)

(60) Abzweigung aus EP 10810282.3

(30) Priorität:  
20.08.2009 US 61/274,687 beansprucht.  
11.02.2010 US 61/337,612 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:  
US 2007161566 A1  
WO 2009045464 A1  
Journal of Neurological Sciences 277, S1 (2009)  
S55-S61

(73) Gebrauchsmusterinhaber:  
Yeda Research and Development Co., Ltd.  
76100 Rehovot (IL)

(74) Vertreter:  
BARGER W. DIPL. ING., PISO E. DR.,  
ISRAILOFF P. DIPL. ING. DR. TECHN.  
WIEN

(54) **NIEDRIGFREQUENTE THERAPIE MIT GLATIRAMERAZETAT**

(57) Die Erfindung stellt eine Methode zur Linderung eines Symptoms der schubweise remittierenden Multiplen Sklerose eines humanen Patienten bereit, der unter schubweise remittierender Multipler Sklerose leidet, oder eines Patienten, der einen ersten klinischen Schub erfahren hat und bei dem ein hohes Risiko festgestellt wurde, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln, umfassend das Verabreichen von drei subkutanen Injektionen von einer therapeutisch wirksamen Dosis an Glatirameracetat über einen Zeitraum von sieben Tagen an den humanen Patienten, wobei mindestens ein Tag zwischen jeder subkutanen Injektion liegt, wodurch das Symptom des Patienten gelindert wird.

AT 15421 U1 2017-08-15

## Beschreibung

### NIEDRIGFREQUENTE THERAPIE MIT GLATIRAMERACETAT

**[0001]** Die vorliegende Anmeldung beansprucht die Priorität der provisorischen US-Anmeldungen mit den Nummern 61/337,612, eingereicht am 11. Februar 2010, und 61/274,687, eingereicht am 20. August 2009, deren Inhalt hiermit als Ganzes per Bezugnahme miteinbezogen ist.

**[0002]** Durch die ganze Anmeldung hinweg werden verschiedene Publikationen durch ihre vollständige Quellenangabe in Bezug genommen. Die Offenbarungen dieser Publikationen sind per Bezugnahme als Ganzes in diese Anmeldung miteinbezogen, um den Stand der Technik näher zu beschreiben, mit dem diese Erfindung in Beziehung steht.

### HINTERGRUND DER ERFINDUNG

**[0003]** Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, behindernde Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). MS ist auch als Autoimmunerkrankung klassifiziert worden. Das Fortschreiten einer MS-Erkrankung kann mit Hilfe bildgebender Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns, anhand der Zunahme der Behinderung sowie anhand der Häufigkeit und Schwere der Schübe überwacht werden.

**[0004]** Es gibt fünf Hauptformen der Multiplen Sklerose:

**[0005]** 1. Gutartige Multiple Sklerose:

**[0006]** Die gutartige Multiple Sklerose ist eine retrospektive Diagnose, welche durch 1 bis 2 Verschlimmerungen mit einer vollständigen Erholung, keine bleibende Behinderung und keine Progression der Krankheit während der 10 bis 15 Jahren nach dem ersten Auftreten gekennzeichnet ist. Die gutartige Multiple Sklerose kann jedoch in andere Formen der Multiplen Sklerose übergehen.

**[0007]** 2. Schubförmig remittierende Multiple Sklerose (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis = RRMS):

**[0008]** Die Patienten, die unter der RRMS leiden, erfahren sporadische Verschlimmerungen oder Rückfälle, ebenso wie Perioden der Remission. Läsionen und Anzeichen axonalen Verlustes können auf dem MRT bei Patienten, die eine RRMS aufweisen, sichtbar sein oder nicht.

**[0009]** 3. Sekundär progrediente Multiple Sklerose (Secondary Progressive Multiple Sclerosis = SPMS):

**[0010]** Die SPMS kann sich aus der RRMS entwickeln. Die Patienten, die unter einer SPMS leiden, weisen Rückfälle, einen abnehmenden Grad der Erholung während der Remissionen, weniger häufige Remissionen und deutlichere neurologische Defizite als Patienten auf, die unter RRMS leiden. Man kann auf dem MRT der Patienten, die unter SPMS leiden, vergrößerte Ventrikel sehen, die Marker für eine Atrophie des Corpus callosum, des Zentrums der Mittellinie und des Rückenmarks darstellen.

**[0011]** 4. Primär progrediente Multiple Sklerose (Primary Progressive Multiple Sclerosis = PPMS)

**[0012]** Die PPMS ist durch eine ständige Progression der zunehmenden neurologischen Defizite ohne zu unterscheidende Attacken oder Remissionen gekennzeichnet. Zerebrale Läsionen, eine diffuse Beschädigung des Rückenmarks und Anzeichen axonalen Verlustes sind auf dem MRT der Patienten, die unter PPMS leiden, deutlich zu sehen.

**[0013]** 5. Progressiv schubartige MS (PRMS)

**[0014]** Die PRMS weist Perioden von akuten Verschlimmerungen auf, während im Verlauf zunehmende neurologische Defizite ohne Remissionen auftreten. Die Läsionen lassen sich auf dem MRT von Patienten, die unter der PRMS leiden, deutlich feststellen (Multiple Sclerosis: its

diagnosis, symptoms, types and stages, 2003, alban.net/.about.tjc/multiple-sclerosis.html; What are the Types of Multiple Sclerosis?, 2005, <imagine.com/multiple-sclerosis/types-of-ms.asp? mode=1>).

**[0015]** Der Begriff der chronischen Multiplen Sklerose wird verwendet, um zusammen SPMS, PPMS, and PRMS (Types of Multiple Sclerosis (MS), 2005, <themcfox.com/multiple-sclerosis/types-of-ms/types-of-multi-ple-sclerosis.htm>) zu bezeichnen. Die schubartigen Formen der Multiplen Sklerose sind SPMS mit ineinander übergehenden Schüben, RRMS und PRMS.

**[0016]** Glatirameracetat (GA), eine Mischung von Polypeptiden, die nicht alle die gleiche Aminosäuresequenz aufweisen, wird unter dem Handelsnamen Copaxone® vertrieben. GA umfasst die Acetatsalze von Polypeptiden, die L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin mit mittleren molaren Anteilen von jeweils 0,141, 0,427, 0,095 und 0,338 enthalten. Das mittlere Molargewicht von Copaxone® liegt zwischen 5000 und 9000 Dalton ("Copaxone", Physician's Desk Reference, (2005), Medical Economics Co., Inc., (Montvale, N.J.), 3115). Chemisch ausgedrückt wird Glatirameracetat als L-Glutaminsäurepolymer mit L-Alanin-, L-Lysin- und L-Tyrosin-Acetat (Salz) bezeichnet. Seine Strukturformel lautet:

**[0017]** (Glu,Ala,Lys,Tyr)<sub>x</sub>.X CH<sub>3</sub>COOH

**[0018]** (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>·C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>) x·x CHO

**[0019]** CAS-147245-92-9

**[0020]** Copaxone® ("Copaxone", Vollständige Verschreibungsinformation, (Februar, 2009), FDA Marketing Label) (20mg Glatirameracetat tägliche Injektion) ist eine zugelassene Therapie für Patienten mit schubweise remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS)), einschließlich solche Patienten, die einen ersten klinischen Schub erfahren haben und MRT- Kennzeichen aufweisen, die denen der Multiplen Sklerose entsprechen.

**[0021]** GA ist auch offenbart worden zur Verwendung bei der Behandlung von anderen Autoimmunkrankheiten (U.S. Patentveröffentlichungsnr. 2002/0055466 A1 (R. Aharoni et al.), Entzündungskrankheiten, die nicht autoimmuner Natur sind (U.S. Patentveröffentlichungsnr. 2005/0014694 A1 (V. Wee Yong et al.); und U.S. Patentveröffentlichungsnr. 2002/0077278 A1, veröffentlicht am 20. Juni 2002 (Young et al.)); und anderen Krankheiten (Patent Patentveröffentlichungsnr. 2003/0004099 A1 and 2002/0037848 A1 (Eisenbach-Schwartz, et al.); U.S. Patentnr. 6,514,938 B1, veröffentlicht am 4. Februar 2003 (Gad et al.); PCT Internationale Veröffentlichungsnr. WO 01/60392, veröffentlicht am 23. August 2001 (Gilbert et al.); PCT Internationale Veröffentlichungsnr. WO 00/27417, veröffentlicht am 19. Mai 2000 (Aharoni et al.); und PCT Internationale Veröffentlichungsnr. WO 01/97846, veröffentlicht am 27. Dezember 2001 (Moses et al.).

**[0022]** Man hat für die subkutane (s.c.) Dosis von 20 mg/Tag gezeigt, dass sie die Gesamtzahl anreichernder Läsionen bei MS-Patienten, gemessen mittels MRT, verringert (G. Comi et al., European/Canadian Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Glatiramer Acetate on Magnetic Resonance Imaging-Measured Disease Activity and Burden in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis, Ann. Neurol. 49:290-297 (2001)).

**[0023]** Die Daten zur Sicherheit, die für GA in klinischen Versuchen gesammelt worden sind, zeigen, dass das Medikament sicher und gut verträglich ist.

**[0024]** Es wird ein wirksames Schema zur niedrig-frequenten Dosierung für die GA-Verabreichung an Patienten offenbart, die an einer schubartigen Form der Multiplen Sklerose leiden, einschließlich Patienten, die einen ersten klinischen Schub erfahren haben und MRT-Kennzeichen aufweisen, die denen der Multiplen Sklerose entsprechen.

## ZUSAMMENFASSUNG DER VORLIEGENDEN ERFINDUNG

**[0025]** Die vorliegende Erfindung stellt eine Methode zur Linderung eines Symptoms der schubweise remittierenden Multiplen Sklerose eines humanen Patienten bereit, der unter schubweise remittierender Multipler Sklerose leidet, oder eines Patienten, der einen ersten

klinischen Schub erfahren hat und bei dem ein hohes Risiko festgestellt wurde, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln, umfassend das Verabreichen von drei subkutanen Injektionen von einer therapeutisch wirksamen Dosis an Glatirameracetat über einen Zeitraum von sieben Tagen an den humanen Patienten, wobei mindestens ein Tag zwischen jeder subkutanen Injektion liegt, wodurch das Symptom des Patienten gelindert wird.

**[0026]** Die vorliegende Erfindung stellt zudem eine Methode zur Erhöhung der Verträglichkeit einer GA-Behandlung bei einem humanen Patienten bereit, der unter schubweise remittierender Multipler Sklerose leidet, oder eines Patienten, der einen ersten klinischen Schub erfahren hat und bei dem ein hohes Risiko festgestellt wurde, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln, umfassend das Verringern der Häufigkeit der subkutanen Injektionen einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Dosis von Glatirameracetat umfasst, auf drei Mal über einen Zeitraum von sieben Tagen, wobei mindestens ein Tag zwischen jeder Injektion liegt.

**[0027]** In einer anderen Ausführungsform ist die therapeutisch wirksame Dosis des Glatirameracetats 40 mg/ml.

**[0028]** Die vorliegende Erfindung stellt zudem die Verwendung von Glatirameracetat zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung der schubweise remittierenden Multiplen Sklerose eines humanen Patienten bereit, der unter schubweise remittierender Multipler Sklerose leidet, oder eines Patienten, der einen ersten klinischen Schub erfahren hat und bei dem ein hohes Risiko festgestellt wurde, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln, wobei das Verabreichungsschema des Medikaments drei subkutane Injektionen einer therapeutisch wirksamen Dosis von Glatirameracetat über einen Zeitraum von sieben Tagen mit mindestens einem Tag zwischen jeder subkutanen Injektion umfasst.

**[0029]** Die vorliegende Erfindung stellt zudem die Verwendung von Glatirameracetat zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung schubweise remittierender Multipler Sklerose eines humanen Patienten bereit, der unter der schubweise remittierenden Multiplen Sklerose leidet, oder eines Patienten, der einen ersten klinischen Schub erfahren hat und bei dem ein hohes Risiko festgestellt wurde, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln, wobei das Medikament hergerichtet ist für ein Verabreichungsschema von drei subkutanen Injektionen einer therapeutisch wirksamen Dosis von Glatirameracetat über einen Zeitraum von sieben Tagen mit mindestens einem Tag zwischen jeder subkutanen Injektion.

**[0030]** Zudem stellt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung von Glatirameracetat zur Herstellung eines Medikaments für die Erhöhung der Verträglichkeit der GA-Behandlung eines humanen Patienten bereit, der unter schubweise remittierender Multipler Sklerose leidet, oder eines Patienten, der einen ersten klinischen Schub erfahren hat und bei dem ein hohes Risiko festgestellt wurde, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln, wobei das Verabreichungsschema des Medikaments drei subkutane Injektionen einer therapeutisch wirksamen Dosis von Glatirameracetat über einen Zeitraum von sieben Tagen mit mindestens einem Tag zwischen jeder subkutanen Injektion umfasst.

**[0031]** Ferner stellt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung von Glatirameracetat zur Herstellung eines Medikaments für die Erhöhung der Verträglichkeit der GA-Behandlung eines humanen Patienten bereit, der unter schubweise remittierender Multipler Sklerose leidet, oder eines Patienten, der einen ersten klinischen Schub erfahren hat und bei dem ein hohes Risiko festgestellt wurde, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln, wobei das Medikament hergerichtet ist für ein Verabreichungsschema von drei subkutanen Injektionen von einer therapeutisch wirksamen Dosis des Glatirameracetats über einen Zeitraum von sieben Tagen mit mindestens einem Tag zwischen jeder subkutanen Injektion.

**[0032]** Die vorliegende Erfindung stellt Glatirameracetat für die Verwendung bei der Behandlung der schubweise remittierenden Multiplen Sklerose eines humanen Patienten bereit, der unter schubweise remittierender Multipler Sklerose leidet, oder eines Patienten, der einen ersten klinischen Schub erfahren hat und bei dem ein hohes Risiko festgestellt wurde, eine klinisch

gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln, mittels drei subkutaner Injektionen über einen Zeitraum von sieben Tagen mit mindestens einem Tag zwischen jeder subkutanen Injektion.

**[0033]** Die vorliegende Erfindung stellt zudem Glatirameracetat für die Verwendung bei der Erhöhung der Verträglichkeit der GA-Behandlung eines humanen Patienten bereit, der unter schubweise remittierender Multipler Sklerose leidet, oder eines Patienten, der einen ersten klinischen Schub erfahren hat und bei dem ein hohes Risiko festgestellt wurde, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln, mittels drei subkutaner Injektionen über einen Zeitraum von sieben Tagen mit mindestens einem Tag zwischen jeder subkutanen Injektion.

#### AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER VORLIEGENDEN ERFINDUNG

**[0034]** Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur Linderung eines Symptoms der schubweise remittierenden Multiplen Sklerose bei einem humanen Patienten bereit, der unter schubweise remittierender Multipler Sklerose leidet, oder bei einem Patienten, der eine ersten klinischen Schub erfahren hat und bei dem ein hohes Risiko festgestellt wurde, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln, umfassend die Verabreichung von drei subkutanen Injektionen einer therapeutisch wirksamen Dosis Glatirameracetat an diesen humanen Patienten über einen Zeitraum von sieben Tagen mit mindestens einem Tag zwischen jeder subkutanen Injektion, um dadurch das Symptom des Patienten zu lindern.

**[0035]** In einer anderen Ausführungsform sind es drei Injektionen alle sieben Tage, und es muss mindestens ein Tag zwischen jeder Injektion liegen. In einer weiteren Ausführungsform umfassen die möglichen Injektionspläne Tag 1, Tag 3, Tag 5; Tag 1, Tag 3, Tag 6; Tag 1, Tag 3, Tag 7; Tag 1, Tag 4, Tag 6; Tag 1, Tag 4, Tag 7; Tag 1, Tag 5, Tag 7; Tag 2, Tag 4, Tag 6; Tag 2, Tag 4, Tag 7; Tag 2, Tag 5, Tag 7; oder Tag 3, Tag 5, Tag 7.

**[0036]** In einer Ausführungsform umfasst das Lindern eines Symptoms die Verringerung der Häufigkeit der Schübe.

**[0037]** In noch einer anderen Ausführungsform umfasst das Lindern eines Symptoms die Verringerung der mittleren kumulativen Anzahl von Gd-anreichernden Läsionen im Gehirn des Patienten.

**[0038]** In einer anderen Ausführungsform umfasst das Lindern eines Symptoms die Verminderung der mittleren Anzahl der neuen T<sub>2</sub>-Läsionen im Gehirn des Patienten.

**[0039]** In einer weiteren Ausführungsform umfasst das Lindern eines Symptoms die Verminderung der kumulativen Anzahl der anreichernden Läsionen auf T<sub>1</sub>-gewichteten Bildern bei dem Patienten.

**[0040]** In einer anderen Ausführungsform umfasst das Lindern eines Symptoms die Verminderung der Gehirnatrophie bei dem Patienten.

**[0041]** In einer anderen Ausführungsform umfasst das Lindern eines Symptoms die Verlängerung der Zeitdauer bis zu einem bestätigten Schub bei dem Patienten.

**[0042]** In einer anderen Ausführungsform umfasst das Lindern eines Symptoms die Verringerung der gesamten Anzahl der bestätigten Schübe bei dem Patienten.

**[0043]** In einer anderen Ausführungsform umfasst das Lindern eines Symptoms die Verringerung des Fortschreitens der MRT-überwachten Krankheitsaktivität des Patienten.

**[0044]** In einer anderen Ausführungsform umfasst das Lindern eines Symptoms die Verringerung des gesamten Volumens der T<sub>2</sub>-Läsionen bei dem Patienten.

**[0045]** In einer anderen Ausführungsform umfasst das Lindern eines Symptoms die Verminderung der Anzahl neuer hypointenser Läsionen auf angereicherten T<sub>1</sub>-Scans bei dem Patienten.

**[0046]** In einer anderen Ausführungsform umfasst das Lindern eines Symptoms die Verringerung des gesamten Volumens hypointenser Läsionen auf angereicherten T<sub>1</sub>-Scans bei dem Patienten.

**[0047]** In einer anderen Ausführungsform umfasst das Lindern eines Symptoms die Verringerung des Behinderungsgrades gemessen anhand des EDSS-Wertes bei dem Patienten.

**[0048]** In einer anderen Ausführungsform umfasst das Lindern eines Symptoms die Verringerung der Änderung des EDSS-Wertes bei dem Patienten.

**[0049]** In einer anderen Ausführungsform umfasst das Lindern eines Symptoms die Verringerung der Änderung des Ambulationsindex bei dem Patienten.

**[0050]** In einer anderen Ausführungsform umfasst das Lindern eines Symptoms die Verringerung des Behinderungsgrades gemessen anhand des EuroQoL-(EQ5D)-Fragebogens bei dem Patienten.

**[0051]** In einer anderen Ausführungsform umfasst das Lindern eines Symptoms die Verringerung des Behinderungsgrades gemessen anhand des Arbeitsproduktivitäts- und Leistungsbeeinträchtigung- General Health (WPAI-GH) Fragebogens bei dem Patienten.

**[0052]** In einer zusätzlichen Ausführungsform befindet sich die pharmazeutische Zusammensetzung in einer vorgefüllten Spritze zur Selbstverabreichung durch den Patienten.

**[0053]** In noch einer anderen Ausführungsform ist die therapeutisch wirksame Dosis von Glatirameracetat 40 mg/ml. In einer weiteren Ausführungsform ist die therapeutisch wirksame Dosis von Glatirameracetat 40 mg/0.75 ml.

**[0054]** In einer weiteren Ausführungsform hat der Patient keine Glatirameracetat-Therapie vor dem Beginn der subkutanen Injektionen erhalten.

**[0055]** In einer Ausführungsform weist die pharmazeutische Zusammensetzung die Form einer sterilen Lösung auf.

**[0056]** In einer anderen Ausführungsform umfasst die pharmazeutische Zusammensetzung außerdem Mannitol.

**[0057]** In noch einer anderen Ausführungsform weist die pharmazeutische Zusammensetzung einen pH-Wert auf, der im Bereich zwischen 5,5 und 8,5 liegt.

**[0058]** In einer Ausführungsform weist die pharmazeutische Zusammensetzung einen pH-Wert auf, der im Bereich zwischen 5,5 und 7,0 liegt.

**[0059]** In einer Ausführungsform ist die Häufigkeit von einer unmittelbaren Postinjektionsreaktion oder die Häufigkeit einer Reaktion an der Injektionsstelle im Verhältnis zu deren Häufigkeit einhergehend mit täglicher subkutaner Verabreichung von 20 mg Glatirameracetat verringert.

**[0060]** Die vorliegende Erfindung stellt zudem eine Methode zur Erhöhung der Verträglichkeit der GA Behandlung eines humanen Patienten bereit, der unter schubweise remittierender Multipler Sklerose leidet, oder eines Patienten, der einen ersten klinischen Schub erfahren hat und bei dem ein hohes Risiko festgestellt wurde, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln, umfassend das Verringern der Häufigkeit der subkutanen Injektionen einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Dosis von Glatirameracetat umfasst, auf drei Mal über einen Zeitraum von sieben Tagen, wobei mindestens ein Tag zwischen jeder Injektion liegt.

**[0061]** In einer anderen Ausführungsform umfasst die Zunahme der Verträglichkeit einer Behandlung durch GA bei einem humanen Patienten, der unter einer schubartigen Form der Multiplen Sklerose leidet, die Verringerung der Häufigkeit einer unmittelbaren Postinjektionsreaktion.

**[0062]** In noch einer anderen Ausführungsform ist die unmittelbare Postinjektionsreaktion Herzklopfen, Hitzegefühl, Hautrötung, Hitzewallungen, Tachykardie, Dyspnoe, Engegefühl in der Brust, Schmerzen in der Brust, nicht-kardiale Brust, Asthenie, Rückenschmerzen, bakterielle Infektion, Schüttelfrost, Zyste, Gesichtssödem, Fieber, Grippe-symptome, Infektion, Rötung an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Zusammenziehen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injek-

tionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Urticaria an der Injektionsstelle, Quaddel an der Injektionsstelle, Nackenschmerz, Schmerz, Migräne, Synkope, Tachykardie, Vasodilatation, Anorexie, Diarrhöe, Gastroenteritis, gastrointestinale Erkrankung, Übelkeit, Erbrechen, Hautblutungen, peripheres Ödem, Arthralgie, Erregung, Angst, Verwirrung, Fallfuss, Hypertonie, Nervosität, Nystagmus, Sprachstörung, Zittern, Schwindel, Bronchitis, Dyspnoe, Kehlkopfkrampf, Rhinitis, Erythem, Herpes simplex, Juckreiz, Hautausschlag, Knötchen, Schwitzen, Urtikaria, Ohrenschmerz, Augenleiden, Dysmenorrhoe, Harndrang oder vaginale Moniliasis.

**[0063]** In einer zusätzlichen Ausführungsform umfasst die Zunahme der Verträglichkeit einer Behandlung durch GA bei einem humanen Patienten, der unter einer schubartigen Form der Multiplen Sklerose leidet, die Verringerung der Häufigkeit einer Reaktion an der Injektionsstelle.

**[0064]** In einer weiteren Ausführungsform ist die Reaktion an der Stelle der Injektion eine Rötung der Haut, eine Blutung, eine Verhärtung, eine Entzündung, eine Zusammenziehung, ein Schmerz, ein Pruritus, eine Urtikaria oder eine Quaddel, welche unmittelbar um die Stelle der Injektion auftreten.

**[0065]** In einer Ausführungsform umfasst eine einzige klinische Attacke einen klinischen Schub einer optischen Neuritis, eine Unschärfe der Sicht, eine Diplopie, ungewollte schnelle Bewegungen der Augen, Blindheit, einen Verlust des Gleichgewichts, ein Zittern, eine Ataxie, ein Schwindelgefühl, Schwerfälligkeit einer der Gliedmaßen, fehlende Koordination, Schwäche bei einer Extremität oder mehreren Extremitäten, ein veränderter Tonus der Muskeln, Steifheit der Muskeln, Spasmen, Kribbeln, eine Parästhesie, Gefühle des Brennens, Muskelschmerzen, Gesichtsschmerzen, eine Trigeminusneuralgie, stechende scharfe Schmerzen, ein brennender kribbelnder Schmerz, eine Verlangsamung der Sprache, eine undeutliche Aussprache der Worte, Änderungen im Rhythmus der Sprache, eine Dysphagie, Müdigkeit, Probleme mit der Blase (einschließlich Eiligkeit, Häufigkeit, unvollständiges Leeren der Blase und Inkontinenz), Probleme mit dem Darm (einschließlich Verstopfung und Verlust der Kontrolle über den Darm), Impotenz, geminderte sexuelle Erregung, Gefühlsverlust, Empfindlichkeit gegenüber Hitze, Verlust des Kurzzeitgedächtnisses, Verlust der Konzentration oder Verlust des Beurteilungsvermögens oder Verlust des logischen Denkens.

**[0066]** In einer anderen Ausführungsform weist der Patient vor der Verabreichung mindestens eine zerebrale Läsion auf, die sich mit Hilfe eines MRT-Scans detektieren lässt und auf Multiple Sklerose hindeutet.

**[0067]** In noch einer anderen Ausführungsform geht die Läsion mit einer Entzündung des Gehirngewebes, einer Beschädigung der Markscheide oder einer axonalen Beschädigung einher.

**[0068]** In einer zusätzlichen Ausführungsform handelt es sich bei der Läsion um eine demyelinisierende Läsion der weißen Substanz, die auf einem MRT des Gehirns zu sehen ist.

**[0069]** In einer weiteren Ausführungsform haben die Läsionen der weißen Substanz mindestens einen Durchmesser von 3 mm.

**[0070]** Die vorliegende Erfindung stellt zudem die Verwendung von Glatirameracetat zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung der schubweise remittierenden Multiplen Sklerose eines humanen Patienten bereit, der unter schubweise remittierender Multipler Sklerose leidet, oder eines Patienten, der einen ersten klinischen Schub erfahren hat und bei dem ein hohes Risiko festgestellt wurde, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln, wobei es sich bei dem Verabreichungsschema des Medikaments um drei subkutane Injektionen einer therapeutisch wirksamen Dosis von Glatirameracetat über einen Zeitraum von sieben Tagen mit mindestens einem Tag zwischen jeder subkutanen Injektion handelt.

**[0071]** Die vorliegende Erfindung stellt zusätzlich die Verwendung von Glatirameracetat zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung der schubweise remittierenden Multiplen Sklerose eines humanen Patienten bereit, der unter schubweise remittierender Multipler Sklerose leidet, oder eines Patienten, der einen ersten klinischen Schub erfahren hat und bei dem ein hohes Risiko festgestellt wurde, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln, wobei

das Medikament hergerichtet ist für ein Verabreichungsschema von drei subkutanen Injektionen über einen Zeitraum von sieben Tagen mit mindestens einem Tag zwischen jeder subkutanen Injektion.

**[0072]** Zudem stellt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung von Glatirameracetat zur Herstellung eines Medikaments für die Erhöhung der Verträglichkeit der GA-Behandlung eines humanen Patienten bereit, der unter schubweise remittierender Multipler Sklerose leidet, oder eines Patienten, der einen ersten klinischen Schub erfahren hat und bei dem ein hohes Risiko festgestellt wurde, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln, wobei es sich bei dem Verabreichungsschema des Medikaments um drei subkutane Injektionen einer therapeutisch wirksamen Dosis von Glatirameracetat über einen Zeitraum von sieben Tagen mit mindestens einem Tag zwischen jeder subkutanen Injektion handelt.

**[0073]** Ferner stellt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung von Glatirameracetat zur Herstellung eines Medikaments für die Erhöhung der Verträglichkeit der GA-Behandlung eines humanen Patienten bereit, der unter schubweise remittierender Multipler Sklerose leidet, oder eines Patienten, der einen ersten klinischen Schub erfahren hat und bei dem ein hohes Risiko festgestellt wurde, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln, wobei das Medikament hergerichtet ist für ein Verabreichungsschema von drei subkutanen Injektionen von einer therapeutisch wirksamen Dosis von Glatirameracetat über einen Zeitraum von sieben Tagen mit mindestens einem Tag zwischen jeder subkutanen Injektion.

**[0074]** Die vorliegende Erfindung stellt Glatirameracetat für die Verwendung bei der Behandlung der schubweise remittierenden Multiplen Sklerose eines humanen Patienten bereit, der unter schubweise remittierender Multipler Sklerose leidet, oder eines Patienten, der eine ersten klinischen Schub erfahren hat und bei dem ein hohes Risiko festgestellt wurde, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln, mittels drei subkutaner Injektionen über einen Zeitraum von sieben Tagen mit mindestens einem Tag zwischen jeder subkutanen Injektion.

**[0075]** Die vorliegende Erfindung stellt zudem Glatirameracetat für die Verwendung bei der Erhöhung der Verträglichkeit der GA-Behandlung eines humanen Patienten bereit, der unter schubweise remittierender Multipler Sklerose leidet, oder eines Patienten, der einen ersten klinischen Schub erfahren hat und bei dem ein hohes Risiko festgestellt wurde, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln, mittels drei subkutaner Injektionen über einen Zeitraum von sieben Tagen mit mindestens einem Tag zwischen jeder subkutanen Injektion.

## DEFINITIONEN

**[0076]** Wie er im vorliegenden Text verwendet wird, bezeichnet der Begriff unmittelbare Postinjektionsreaktion (immediate post injection reaction (IRPR)) eine Reaktion wie zum Beispiel Herzklopfen, Hitzegefühl, Hautrötung, Hitzewallungen, Tachykardie, Dyspnoe, Engegefühl in der Brust, Schmerzen in der Brust und nicht-kardiale Schmerzen in der Brust, die sofort nach Erfolgen der Injektion auftritt. Zu weiteren Reaktionen gehören Asthenie, Rückenschmerzen, bakterielle Infektion, Schüttelfrost, Zyste, Gesichtssödem, Fieber, Grippesymptome, Infektion, Rötung an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Zusammenziehen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Quaddel an der Injektionsstelle, Nackenschmerz, Schmerz, Migräne, Synkope, Tachykardie, Vasodilatation, Anorexie, Diarrhöe, Gastroenteritis, gastrointestinale Erkrankung, Übelkeit, Erbrechen, Hautblutungen, peripheres Ödem, Arthralgie, Erregung, Angst, Verwirrung, Fallfuß, Hypertonie, Nervosität, Nystagmus, Sprachstörung, Zittern, Schwindel, Bronchitis, Dyspnoe, Kehlkopfkrampf, Rhinitis, Erythem, Herpes simplex, Juckreiz, Hautausschlag, Knötchen, Schwitzen, Urtikaria, Ohrenschmerz, Augenleiden, Dysmenorrhoe, Harndrang oder vaginale Moniliasis.

**[0077]** Wie er im vorliegenden Text verwendet wird, bezeichnet der Begriff Reaktion an der Stelle der Injektion (injection site reaction (ISR)) eine Reaktion wie zum Beispiel ein Erythem, eine Blutung, eine Verhärtung, eine Entzündung, eine Zusammenziehung, einen Schmerz, einen Juckreiz, eine Urtikaria und Quaddeln, die unmittelbar um die Stelle der Injektion auftre-



ten.

**[0078]** Wie er im vorliegenden Text verwendet wird, bezeichnet der Begriff "Verträglichkeit" den Grad des Unwohlseingefühls, das mit der Behandlung durch GA in Zusammenhang steht. Die Verträglichkeit steht in Verbindung mit der Häufigkeit und der Schwere der Postinjektionsreaktionen und der Reaktionen an der Stelle der Injektion. Die Verträglichkeit beeinflusst die Zeitdauer, während der der Patient mit GA behandelt werden kann.

**[0079]** Wie er im vorliegenden Text verwendet wird, bezeichnet der Begriff Gd-anreichernde Läsionen solche Läsionen, welche auf ein Zusammenbrechen der Blut-Hirn-Schranke zurückzuführen sind, und welche in Kontraststudien aufscheinen, bei denen Gadolinium-basierte Kontrastmittel verwendet werden. Eine Gadolinium-Anreicherung liefert Informationen über das Alter einer Läsion, da Gd-anreichernde Läsionen üblicherweise innerhalb von sechs Wochen nach Läsionsbildung auftreten.

**[0080]** Wie er im vorliegenden Text verwendet wird, bezeichnet der Begriff T<sub>1</sub>-gewichtete MRT-Bilder ein MRT-Bild, das den T<sub>1</sub>-Kontrast betont, mit Hilfe dessen Läsionen visualisiert werden können. Abnorme Bereiche auf einem T<sub>1</sub>-gewichteten MRT-Bild sind "hypointensiv" und erscheinen als schwarze Punkte. Diese Punkte stellen im Allgemeinen ältere Läsionen dar.

**[0081]** Wie er im vorliegenden Text verwendet wird, bezeichnet der Begriff T<sub>2</sub>-gewichtetes MRT-Bild ein MRT-Bild, das einen T<sub>2</sub>-Kontrast betont, mit Hilfe dessen Läsionen visualisiert werden können. T<sub>2</sub>-Läsionen stellen eine neue Entzündungsaktivität dar.

**[0082]** Wie er im vorliegenden Text verwendet wird, bezeichnet der Begriff "Einheitsdosierung" physikalisch diskrete Einheiten, die als einzelne Verabreichungsdosen für ein Subjekt, das behandelt werden muss, geeignet sind, welche Dosen eine therapeutisch wirksame Menge der aktiven Verbindung in Verbindung mit dem erforderlichen pharmazeutischen Träger, etwa einer Spritze, enthalten.

**[0083]** Wie er im vorliegenden Text verwendet wird, bezeichnet der Begriff klinisch isoliertes Syndrom (clinically isolated syndrome = CIS) 1) eine einzelne klinische Attacke, welche eine Multiple Sklerose nahelegt und 2) mindestens eine Läsion, welche eine Multiple Sklerose nahelegt. Beispielsweise weist der Patient mindestens eine zerebrale Läsion auf, welche mit Hilfe eines MRT-Scans detektiert werden kann und eine Multiple Sklerose nahelegt. Als ein zusätzliches Beispiel geht die Läsion mit einer Entzündung des Gehirngewebes, einer Beschädigung der Markscheide oder einer axonalen Schädigung einher. Als ein anderes Beispiel ist die Läsion eine demyelinierende Läsion der weißen Substanz, welche bei einem MRT des Gehirns zu sehen ist. In einem weiteren Beispiel weisen die Läsionen der weißen Substanz mindestens einen Durchmesser von 3 mm auf.

**[0084]** Der Ausdruck "einzelne klinische Attacke" wird synonym mit den Ausdrücken "erster klinischer Schub", "erste klinische Attacke" und "erstes klinisches Ereignis" verwendet, welche sich zum Beispiel äußern können als klinischer Schub hinsichtlich einer optischen Neuritis, einer Unschärfe der Sicht, einer Diplopie, ungewollter schneller Bewegungen der Augen, Blindheit, eines Verlusts des Gleichgewichts, Zitterns, Ataxie, Schwindelgefühl, Schwerfälligkeit einer der Gliedmaßen, Koordinationsverlust, Schwäche bei einer Extremität oder mehreren Extremitäten, eines veränderten Tonus der Muskeln, Steifheit der Muskeln, Spasmen der Muskeln, Kribbeln, einer Parästhesie, Gefühlen des Brennen, Muskelschmerzen, Gesichtsschmerzen, einer Trigeminalneuralgie, stechender scharfer Schmerzen, eines brennenden kribbelnden Schmerzes, einer Verlangsamung der Sprache, einer undeutlichen Aussprache der Worte, Änderungen im Rhythmus der Sprache, einer Dysphagie, Müdigkeit, Problemen mit der Blase (einschließlich Eiligkeit, Häufigkeit, unvollständiges Leeren der Blase und Inkontinenz der Blase), Problemen mit dem Darm (einschließlich Verstopfung und Verlust der Kontrolle über den Darm), Impotenz, geminderter sexueller Erregung, Gefühlsverlust, Empfindlichkeit gegenüber der Hitze, Verlust des Kurzzeitgedächtnisses, Verlust der Konzentration oder Verlust des Beurteilungsvermögens oder Verlust des logischen Denkens.

**[0085]** Wie sie im vorliegenden Text verwendet werden, sind die Kriterien, wie sie durch Poser

et al. *Neurology*, März 1983, 13 (3): Seiten 227 bis 230 mit dem Ziel definiert worden sind, zu bestimmen, ob ein Subjekt den Zustand erfüllt, der mit klinisch gesicherter Multipler Sklerose (clinically definite multiple sclerosis = CDMS) übereinstimmt, folgende:

**[0086]** • Zwei Attacken und klinische Feststellung von zwei getrennten Läsionen; oder

**[0087]** • Zwei Attacken; klinische Feststellung einer Läsion und ein paraklinischer Nachweis einer anderen separaten Läsion.

**[0088]** Eine Attacke (welche auch bezeichnet werden kann als eine Verschlimmerung, Ausbreitung oder Schub) wird klinisch definiert als das plötzliche Auftreten oder die Verschlechterung eines Symptoms oder von Symptomen einer neurologischen Dysfunktion mit oder ohne objektive Bestätigung.

**[0089]** Die klinische Feststellung einer Läsion wird definiert durch die Zeichen einer neurologischen Dysfunktion, welche durch eine neurologische Untersuchung nachweisbar ist. Ein Zeichen, das nicht normal ist, stellt einen klinischen Nachweis dar, auch wenn es nicht mehr vorliegt, aber in der Vergangenheit durch einen kompetenten Untersuchenden aufgezeichnet worden ist.

**[0090]** Der paraklinische Nachweis einer Läsion wird definiert als der Nachweis mit Hilfe von verschiedenen Tests und Prozeduren der Existenz einer Läsion des ZNS, das keine klinischen Zeichen produziert hat, aber in der Vergangenheit Symptome hervorgerufen haben kann oder nicht. Ein solcher Nachweis kann sich aus dem Heißbadtest, Evozierte-Antwort-Studien, Neuro-Bildgebungsverfahren und fachmännischer neurologischer Bewertung ableiten. Diese Tests werden als Erweiterungen neurologischer Untersuchungen angesehen und nicht als Laborverfahren.

**[0091]** So wie er im vorliegenden Text verwendet wird, bezeichnet der Ausdruck "Glatiramoid" eine komplexe Mischung der Acetatsalze von synthetischen Polypeptiden, die nicht einheitlich in Bezug auf Molekulargewicht und Sequenz sind.

**[0092]** Diese Erfindung wird im Beispiel-Abschnitt, der folgt, veranschaulicht. Dieser Abschnitt wird mit dem Ziel dargelegt, beim Verständnis der vorliegenden Erfindung zu helfen, ist aber nicht dazu gedacht, und sollte auch nicht so ausgelegt werden, als dass er die Erfindung, wie sie in den Ansprüchen definiert wird, in irgendeiner Weise einzuschränken.

## EXPERIMENTELLE EINZELHEITEN

Beispiel 1:

**[0093]** Eine multinationale, über mehrere Zentren verteilte, randomisierte Phase III-Studie mit parallelen Gruppen wurde an Subjekten mit schubartig remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis = RRMS) mit dem Ziel ausgeführt, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Glatirameracetat (GA) zu untersuchen. Es wurden Injektionen von GA mit 40 mg/ml drei Mal wöchentlich durch subkutane Injektion gegenüber Placebo in einer Doppelblind-Studie verabreicht.

Verfahren:

**[0094]** Die Studie ist konzipiert, drei Tage der Woche für die Injektion auszuwählen. Es werden drei Injektionen während jeder sieben Tage verabreicht, und es muss mindestens ein Tag zwischen jeder Injektion liegen.

## Studiendauer:

- [0095]** • Screening Phase: 1 Monat
- [0096]** • Placebo kontrollierte (PC) Phase: Verabreichung über 12 Monaten von 40 mg/ml GA oder entsprechendem Placebo drei Mal wöchentlich durch eine subkutane Injektion.
- [0097]** • Offene Verlängerungsstudie (open label extension (OL)) : Alle Subjekte werden die Behandlung mit 40 mg/ml GA fortsetzen, drei Mal wöchentlich verabreicht, bis diese Dosis kommerziell für die Behandlung von Patienten, welche schubartig remittierende multiple Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis = RRMS) aufweisen, erhältlich ist oder bis die Entwicklung dieser Dosis für MS durch den Sponsor gestoppt wird.

## Studienpopulation:

- [0098]** Subjekte mit RRMS

## Anzahl der Subjekte:

- [0099]** 1350 Subjekte

## Ziel(e) der Studie:

- [00100]** Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Injektionen von 40 mg/ml an Glatirameracetat (GA) zu bewerten, welche 3 Mal wöchentlich verabreicht werden, verglichen mit Placebo in einer Doppelblind-Studie.

## Studien-Design:

- [00101]** Ausgewählte Subjekte werden in einem Verhältnis 2 : 1 (40 mg : Placebo) randomisiert und einem der folgenden drei Behandlungsarmen zugeordnet:

- [00102]** 1. 40 mg s.c. GA drei Mal wöchentlich (900 Subjekte)

- [00103]** 2. Entsprechendes Placebo drei Mal wöchentlich (400 Subjekte)

- [00104]** Während der PC-Phase werden die Subjekte an den Orten der Studie für eine Gesamtheit von 7 geplanten Besuchen in den folgenden Monaten bewertet: -1 (screening), 0 (Basislinie), 1, 3, 6, 9 und 12 (Ende der PC-Phase).

- [00105]** Subjekten, die die Studie erfolgreich beenden, wird die Möglichkeit geboten, in eine „Open Label“-Erweiterung einzutreten, in welcher alle Subjekte die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg/ml GA fortsetzen. Das wird solange durchgeführt, bis die Dosis von 40 mg/ml GA kommerziell für die Behandlung von Patienten mit schubartig remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis = RRMS) zur Verfügung steht oder bis die Entwicklung dieses Dosisbehandlungsplanes vom Sponsor gestoppt wird.

- [00106]** Die Endvisite der PC-Phase wird als Basisliniervisite der OL-Phase dienen. Diese Phase wird geplante Visiten alle drei Monate während der ersten 12 Monate umfassen und dann geplante Visiten alle 6 Monate, und wird mit einer Endvisite beendet.

- [00107]** Während der Studie werden die folgenden Bewertungen zu den angegebenen Zeitpunkten (ungeachtet der Zuweisung betreffend die Behandlung) vorgenommen:

- [00108]** • Bei jeder Visite der Studie werden Vitalzeichen gemessen.

- [00109]** • An den folgenden Monaten wird eine medizinische Untersuchung ausgeführt: -1 (Screening), 0 (Basislinie), 6, 12 (Ende der PC-Phase) und danach alle 6 Monate. Zusätzlich dazu wird eine medizinische Untersuchung bei der Endvisite der OL-Phase ausgeführt.

- [00110]** • Die folgenden klinischen Sicherheitslabortest werden ausgeführt:
- [00111]** o vollständige Blutwerte (complete blood count = CBC) mit Differenzierung - bei allen geplanten Visiten in der PC-Phase und alle 12 Monate danach. Zusätzlich wird dieser Test bei der Endvisite der OL-Phase ausgeführt.
- [00112]** o Serumchemie (einschließlich Elektrolyte, Creatinin, Harnstoff, und Leberenzyme) und Urinanalyse - bei allen geplanten Visiten in der PC-Phase und alle 12 Monate danach. Zusätzlich wird dieser Test bei der Endvisite der OL-Phase ausgeführt.
- [00113]** o Serum- $\beta$ -hCG wird bei Frauen mit der Möglichkeit, Kinder zu bekommen, zu folgenden Monaten ausgeführt: -1 (Screening), 0 (Basislinie), 12 (Ende der PC-Phase) und alle 12 Monate danach. Zusätzlich wird dieser Test bei der Endvisite der OL-Phase ausgeführt.
- [00114]** • EKG wird an den folgenden Monaten ausgeführt: -1 (Screening), 0 (Basislinie), 12 (Ende der PC-Phase) und alle 12 Monate danach. Zusätzlich wird ein EKG bei der Endvisite der OL-Phase ausgeführt.
- [00115]** • Röntgenuntersuchung der Brust wird zum Monat -1 (Screening) ausgeführt, wenn sie nicht in den 6 Monaten vor der Screening-Visite durchgeführt worden ist.
- [00116]** • Nebenwirkungen (adverse events = AEs) werden über die gesamte Studie hinweg überwacht.
- [00117]** • Gleichzeitig verabreichte Medikamente werden über die gesamte Studie hinweg überwacht.
- [00118]** • Neurologische Untersuchungen, einschließlich des Neurostatus [funktionale Systeme (functional systems = FS), erweiterte Skala für den Behinderungszustand (Expanded Disability Status Scale = EDSS), Ambulationsindex (Ambulation Index = AI)] werden zu folgenden Monaten ausgeführt: -1 (Screening), 0 (Basislinie), 3, 6, 9, 12 (Ende der PC-Phase) und alle sechs Monate danach. Zusätzlich dazu wird eine neurologische Untersuchung bei der Endvisite der OL-Phase ausgeführt.
- [00119]** • Der allgemeine Gesundheitszustand wird durch EuroQol (EQ5D)-Fragebogen zu den Monaten 0 (Basislinie) und 12 Ende der PC-Phase bewertet.
- [00120]** • Zusätzliche Parameter der Lebensqualität werden durch den Fragebogen WPAI (Work Productivity and Activities Impairment = Arbeitsproduktivität und Abschwächung der Aktivitäten) zum Monat 0 (Basislinie) und zu den Monaten 3, 6, 9 und 12 (Ende der PC-Phase) ausgewertet.
- [00121]** • Alle Subjekte werden MRT-Scans unterzogen zu den Monaten 0 (13-7 Tage vor der Basisliniervisite), 6 und 12 (Ende der PC-Phase). Entsprechend den Ergebnissen aus der PC-Phase kann der Sponsor entscheiden, einen MRT-Scan bei der Endvisite der OL-Phase auszuführen.
- [00122]** • Rückfälle werden während der gesamten Studie bestätigt/überwacht.
- [00123]** Hilfsstudien:
- [00124]** • Blutproben, die zur Bestimmung der Anti-GA-Antikörper dienen, werden für alle Subjekte an folgenden Monaten gesammelt: 0 (Basislinie), 1, 3, 6, 9, 12 (Ende der PC-Phase), 18 und 24.
- [00125]** • Blutproben, die dazu dienen, die PBL-Proliferation in Reaktion auf GA ebenso wie andere immunologische Parameter zu bewerten, werden bei einer Untergruppe der Subjekte zu folgenden Monaten gesammelt: 0 (Basislinie), 1, 3, 6 und 12 (Ende der PC-Phase).

- [00126]** • Blutproben für die pharmakogenetische (PGx) Analyse werden für alle Subjekte zwei Mal während der Studie, vorzugsweise zum Monat 0 (Basislinie) und Monat 1 gesammelt.
- [00127]** Die erlaubte Behandlung für einen Multiple Sklerose-Rückfall wird intravenöses Methylprednisolon 1g/Tag an bis zu 5 aufeinander folgenden Tagen sein.
- [00128]** Kriterien für erneute Einwilligung:
- [00129]** • Im Falle einer bestätigten Diagnose eines MS-Rückfalls (wie im Protokoll definiert) oder im Falle einer EDSS-Zunahme von 1.5 Punkten oder mehr, der für mindestens 3 Monaten anhält, während der Placebo-kontrollierten Phase, werden die folgenden Maßnahmen ergriffen:
- [00130]** • Man erinnert das Subjekt an die derzeit zur Verfügung stehenden MS- Medikamenten/Behandlungen und die Möglichkeit, die Studie zu beenden.
- [00131]** • Man bittet das Subjekt darum, ein Formular betreffend die informierte Zustimmung erneut zu unterschreiben, wenn er/sie sich dafür entscheidet, weiter an der Studie im Rahmen derselben Behandlungszuweisung teilzunehmen.
- [00132]** Die Studie wird während des gesamten Studienverlaufs durch Mitarbeiter des Sponsors wie auch durch einen externen unabhängigen Datenüberwachungsausschuss (Data Monitoring Committee = DMC) strikt überwacht mit dem Ziel, das Wohl der Subjekte zu gewährleisten.

Einschluss / Ausschluss:

Einschlusskriterien:

- [00133]** • Die Subjekte müssen eine bestätigte und dokumentierte MS-Diagnose haben, wie definiert durch die revidierten McDonald-Kriterien (Ann. Neurol. 2005: 58:840-846), mit einem schubförmig-remittierenden Krankheitsablauf.
- [00134]** • Die Subjekte müssen gefähig sein mit einem EDSS-Score zwischen 0 und 5,5 sowohl bei den Screening- als auch bei den Basislinien-Visiten.
- [00135]** • Die Subjekte müssen sich in einem schubfreien stabilen neurologischen Zustand befinden und frei sein von einer Behandlung mit Corticosteroiden (intravenös (IV), intramuskulär (IM) und/oder peroral (PO)) oder ACTH 30 Tage vor der Screening- (Monat -1) und zwischen Screening- (Monat -1) und Basisliniervisite (Monat 0)
- [00136]** • Die Subjekte müssen einen der folgenden Zustände aufgewiesen haben:
  - [00137]** o mindestens einen dokumentierten Schub in den 12 Monaten vor dem Screening;  
oder
  - [00138]** o mindestens zwei dokumentierte Rückfälle in den 24 Monaten vor dem Screening;  
oder
  - [00139]** o einen dokumentierten Schub zwischen 12 und 24 Monaten vor dem Screening mit mindestens einer dokumentierte T1-Gd-verstärkten Läsion in einem MRT, das in den 12 Monaten vor dem Screening durchgeführt wurde.
- [00140]** • Die Subjekte müssen zwischen 18 und 55 Jahre alt sein, einschließlich.
- [00141]** • Frauen, die die Möglichkeit haben, Kinder zu bekommen, müssen ein akzeptables Verfahren der Geburtenkontrolle ausüben [akzeptable Verfahren der Geburtenkontrolle in dieser Studie umfassen: chirurgische Sterilisation, intrauterine Vorrichtungen, orale Empfängnisverhütungsmittel, empfängnisverhütendes Pflaster, lang wirkendes injizierbares Empfängnisverhütungsmittel, Vasektomie des Partners oder ein Doppelbarriereverfahren (Kondom oder Diaphragma mit Spermizid)]

**[00142]** • Die Subjekte müssen in der Lage sein, eine schriftliche informierte Zustimmung zu unterschreiben und zu datieren, bevor sie an der Studie teilnehmen.

**[00143]** • Die Subjekte müssen willens und in der Lage sein, die Erfordernisse des Protokolls für die Dauer der Studie zu erfüllen.

Kriterien für den Ausschluss:

**[00144]** • Subjekte mit einer progressiven Form von MS.

**[00145]** • Verwendung von experimentellen oder noch zu erforschenden Medikamenten und/oder Teilnahme an klinischen Medikamentenstudien in den 6 Monaten vor dem Screening.

**[00146]** • Verwendung von Immunsuppressiva (einschließlich Mitoxantron (Novantron®)) oder cytotoxischen Wirkstoffen in den 6 Monaten vor der Screeningvisite.

**[00147]** • Vorherige Verwendung entweder von Natalizumab (Tysabri®) oder einem anderen beliebigen monoklonalen Antikörper in den 2 Jahren vor dem Screening.

**[00148]** • Verwendung von Cladribin in den 2 Jahren vor dem Screening.

**[00149]** • Vorherige Behandlung mit Immunmodulatoren (einschließlich IFN $\beta$  1a und 1b und IV Immunglobin (IVIg)) in den 2 Monaten vor dem Screening.

**[00150]** • Vorherige Verwendung von GA oder jedem beliebigen anderen Glatiramoid.

**[00151]** • Chronische (mehr als 30 aufeinander folgende Tage) systemische (IV, PO oder IM) Corticosteroidbehandlung in den 6 Monaten vor der Screeningvisite.

**[00152]** • Vorherige Bestrahlung des gesamten Körpers oder Gesamtlymphoidbestrahlung.

**[00153]** • Vorherige Stammzellenbehandlung, autologe Knochenmarktransplantation oder allogene Knochenmarktransplantation.

**[00154]** • Bekannter HIV positiver Zustand.

**[00155]** • Schwangerschaft oder Stillen.

**[00156]** • Subjekte mit einem klinisch signifikanten oder nicht stabilen medizinischen oder chirurgischen Zustand, der für eine sichere und vollständige Teilnahme an der Studie hinderlich ist, bestimmt anhand der medizinischen Historie, medizinischer Untersuchungen, EKG, abnormer Labortests und Röntgenuntersuchung der Brust. Solche Zustände können hepatische, renale oder metabolische Erkrankungen, eine systemische Erkrankung, eine akute Infektion, eine bestehende bösartige Veränderung oder eine bösartige Veränderung in der jüngsten Vergangenheit (5 Jahre), eine schwere psychiatrische Störung, andauernden Arzneimittel- oder Alkoholmissbrauch und Allergien umfassen, die gemäß der Einschätzung des Untersuchungsleiters nachteilig sein könnten.

**[00157]** • Eine bekannte andauernde Empfindlichkeit gegenüber Gadolinium.

**[00158]** • Unfähigkeit, erfolgreich einem MRT-Scan unterzogen zu werden.

**[00159]** • Eine bekannte Medikamenten-Überempfindlichkeit gegenüber Mannitol.

Verabreichungsweg und Dosierungsform:

**[00160]** • Glatirameracetat 40 mg in 1 ml zur subkutanen Injektion in einer vorgefüllten Spritze (prefilled syringe = PFS), verabreicht drei Mal die Woche.

**[00161]** • Entsprechende Placebo-Injektion (Mannitol in 1ml WFI) zur subkutanen Injektion in einer vorgefüllten Spritze (PFS).

## Endergebnisse:

## Primäres Endergebnis:

- [00162]** • Die gesamte Anzahl von bestätigten Rückschlägen während der 12-monatigen PC-Phase.

## Sekundäres Endergebnis:

- [00163]** • Die Anzahl neuer T<sub>2</sub>-Läsionen zum Monat 12 (Ende der PC-Phase) verglichen mit dem Basislinien-Scan.
- [00164]** • Die kumulierte Anzahl verstärkter Läsionen auf T<sub>1</sub>-gewichteten Bildern, aufgenommen zu den Monaten 6 und 12 (Ende der PC-Phase).
- [00165]** • Gehirnatrophie, wie durch den Prozentsatz der Änderung des Gehirnvolumens von der Basislinie bis zu Monat 12 (Ende der PC-Phase) definiert.
- [00166]** ZU BESTIMMENDE ENDPUNKTE: Die folgenden Untersuchungen werden in explorativer Art und Weise dargestellt.
- [00167]** • Die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub während der Placebo-kontrollierten Phase (PC-Phase).
- [00168]** • Der Anteil der schubfreien Subjekte während der Placebo-kontrollierten Phase.
- [00169]** • Die Gesamtzahl bestätigter Rückfälle während der Placebo-kontrollierten Phase, die eine Einweisung ins Krankenhaus und/oder IV-Steroide erfordert.
- [00170]** • Der Anteil (%) an Subjekten mit bestätigter EDSS-Progression während der Placebo-kontrollierten Phase (Progression von mindestens 1 EDSS-Punkt, die für mindestens 3 Monate anhält).
- [00171]** • Änderung von der Basislinie bis zum Monat 12 (Ende der Placebo-kontrollierten Phase) im EDSS-Ergebnis.
- [00172]** • Änderung von der Basislinie bis zum Monat 12 (Ende der Placebo-kontrollierten Phase) im Ambulations-Index.
- [00173]** • Das gesamte Volumen der T<sub>2</sub>-Läsionen zum Monat 12 (Ende der Placebo-kontrollierten Phase).
- [00174]** • Die Anzahl der neuen hypointensiven Läsionen auf verstärkten T<sub>1</sub>-Scans zum Monat 12 (Ende der Placebo-kontrollierten Phase) verglichen mit dem Scan der Basislinie.
- [00175]** • Das gesamte Volumen der hypointensiven Läsionen auf verstärkten T<sub>1</sub>-Scans zum Monat 12 (Ende der Placebo-kontrollierten Phase).
- [00176]** • Gehirnatrophie, wie sie durch den Prozentsatz der Änderung von der Basislinie zum Monat 12 (Ende der Placebo-kontrollierten Phase) in einem normalisierten Volumen der grauen Substanz und in einem normalisierten Volumen der weißen Substanz definiert ist.
- [00177]** • Der allgemeine Gesundheitszustand, wie er durch den EuroQuol (EQ5D)-Fragebogen bewertet wird.
- [00178]** • Untersuchung der Wirkung des allgemeinen Gesundheitszustands und der Schwere der Symptome auf die Arbeit, wobei die Arbeitsproduktivität und die Aktivitätsabschwächung - allgemeine Gesundheit (WPAI-GH) verwendet wird.

## Endergebnisse betreffend Sicherheit und Verträglichkeit

## Sicherheit:

- [00179]** • Nebenwirkungen
- [00180]** • Vitalzeichen
- [00181]** • EKG - Ergebnisse
- [00182]** • Klinische Laborparameter

## Verträglichkeit:

- [00183]** • Anteil der Subjekte (%), welche zu früh mit der Studie aufhörten, Gründe dafür, dass die Subjekte mit der Studie aufgehört haben, und die Zeit, die es dauerte, um sich von der Studie zurückzuziehen.
- [00184]** • Anteil der Subjekte (%), welche zu früh mit der Studie wegen Nebenwirkungen aufhörten und die Zeit, die es dauerte, sich von der Studie zurückzuziehen.

## Statistische Erwägungen:

**[00185]** Die Erwägungen betreffend die Größe der Proben für die Studie basieren auf folgenden Annahmen:

- [00186]** • Eine Zahl von bestätigten Rückfällen eines einzelnen Subjekts während der Periode eines Jahres spiegelt ein Poisson-Verfahren wider mit einer individuellen Rate von  $\lambda_i$ , und diese Raten  $\lambda_i$  für die individuellen Subjekte sind auf exponentielle Weise verteilt mit einem Mittel  $1/\theta$ , wobei  $\theta$  die auf das Jahr bezogene Schubrate der Population ist. Dieser Ansatz bildet ein Modell für die gesamte Anzahl von bestätigten Rückfällen in der Form einer überdispersierten Poisson-Verteilung.
- [00187]** • Die erwartete auf das Jahr bezogene Rückfallrate beläuft sich für eine nicht behandelte Subjektpopulation auf  $\theta = 0,35$  Schübe pro Jahr.
- [00188]** • Eine Behandlung mit 40 mg s.c. GA drei Mal pro Woche reduziert die über das Jahr verteilte Rückfallrate für die Subjektpopulation um 30% oder mehr verglichen mit der Placebogruppe. Das bedeutet, dass die erwartete, auf das Jahr bezogene, Rückfallrate der Populationen, die mit GA behandelt worden sind,  $\theta = 0,245$  Schübe pro Jahr oder weniger beträgt.

**[00189]** Zusätzlich dazu wurde Folgendes ebenfalls für die Berechnung der Probengröße berücksichtigt:

- [00190]** • 15% der Subjekte fallen während der Dauer der Behandlung heraus. Diese Herausfallrate wird bei den Berechnungen berücksichtigt, da ein Subjekt, das aus der Studie herausfällt, im Mittel 6 Monaten zur Behandlungsexposition beiträgt.

**[00191]** Die Step-up-Modifizierung von Hochberg betreffend das Verfahren von Bonferroni wird verwendet, um den Experimenten-seitigen Fehler des Typs 1 aufrechtzuerhalten, wenn mehrere Behandlungsarme mit Placebos verglichen und die P-Werte für die IAs unter Verwendung der O'Brien-Fleming- alphaspendenden Funktionen berechnet werden.

**[00192]** Eine Simulationsstudie, welche die weiter oben erwähnten zugrundeliegenden Annahmen berücksichtigt und die Quasi-Likelihood (überverteilte) Poisson-Regression (SAS<sup>®</sup> PROC GENMOD) verwendete, zeigte auf, dass eine Gesamtzahl von 1350 Subjekten (900 Subjekte in dem Arm mit 40 mg GA und 450 Subjekte im Placeboarm) eine ungefähr 90%ige Gewähr liefern, einen signifikanten Unterschied in der Gesamtzahl bestätigter Rückfälle, wie vorstehend beschrieben, detektieren zu können.

**[00193]** Die Analyse der Gesamtzahlen bestätigter Rückfällen während der Studiendauer basiert auf einer hinsichtlich der Basislinie angepassten Quasi-likelihood (überverteilten) Poisson-



Regression.

**[00194]** Die Analyse der Anzahl der neuen  $T_2$ -Läsionen am Monat 12 und der kumulativen Anzahl der verstärkten Läsionen auf den  $T_1$ -gewichteten Bildern, die zu den Monaten 6 und 12 aufgenommen wurden, basiert auf hinsichtlich der Basislinie angepasster negativer binomialer Regression.

**[00195]** Die Analyse der Atrophie des Gehirns basiert auf Kovarianzanalyse (Ancova).

Ergebnisse

**[00196]** Primäre Endergebnisse:

**[00197]** Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche reduziert die Rückfallrate der Subjektpopulation über das Jahr um 30% oder mehr, wenn ein Vergleich mit der Placebogruppe angestellt wird. Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie eine tägliche Verabreichung mit 20 mg s.c. GA beim Reduzieren der über das Jahr verteilten Rückfallrate für eine Subjektpopulation.

**[00198]** Sekundäre Endergebnisse:

**[00199]** • Eine Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche reduziert auf signifikante Weise die Anzahl der neuen  $T_2$  Läsionen am Monat 12. Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie eine tägliche Verabreichung von 20 mg s.c. GA beim Reduzieren der Anzahl von neuen  $T_2$  Läsionen am Monat 12.

**[00200]** • Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche reduziert auf signifikante Weise die kumulierte Anzahl der verstärkten Läsionen auf den  $T_1$ -gewichteten Bildern, die an den Monaten 6 und 12 aufgenommen worden sind. Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie 20 mg s.c. GA tägliche Verabreichung beim Reduzieren der kumulierten Anzahl der verstärkten Läsionen auf den  $T_1$  gewichteten Bildern, die an den Monaten 6 und 12 aufgenommen worden sind.

**[00201]** • Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche reduziert auf signifikante Weise eine Atrophie des Gehirns so wie es durch den Prozentsatz der Änderung des Gehirnvolumens von der Basislinie zu Monat 12 definiert ist. Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie 20 mg s.c. GA tägliche Verabreichung beim Reduzieren der Atrophie des Gehirns wie es durch den Prozentsatz der Änderung des Volumens des Gehirns von der Basislinie zu Monat 12 definiert worden ist.

**[00202]** Zu untersuchende Endpunkte:

**[00203]** • Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche erhöht auf signifikante Weise die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub während der Placebo kontrollierten Phase. Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie 20 mg s.c. GA tägliche Verabreichung beim Erhöhen der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub während der Placebo kontrollierten Phase.

**[00204]** • Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche erhöht auf signifikante Weise das Verhältnis an rückfallfreien Subjekten während der Placebo kontrollierten Phase. Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie 20 mg s.c. GA tägliche Verabreichung beim Erhöhen des Verhältnisses der rückfallfreien Subjekte während der Placebo kontrollierten Phase.

**[00205]** • Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche erhöht auf signifikante Weise das Verhältnis an rückfallfreien Subjekten während der Placebo kontrollierten Phase. Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie 20 mg s.c. GA tägliche Verabreichung beim Erhöhen des Verhältnisses der rückfallfreien Subjekte während der Placebo kontrollierten Phase.

- [00206]** • Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche reduziert auf signifikante Weise die gesamte Anzahl der bestätigten Schübe während der Placebo kontrollierten Phase, welche einen Aufenthalt im Krankenhaus und/oder IV-Steroide erfordern. Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie 20 mg s.c. GA tägliche Verabreichung beim Reduzieren der gesamten Anzahl der bestätigten Rückfälle während der Placebo kontrollierten Phase, welche einen Aufenthalt im Krankenhaus und/oder IV-Steroide erfordern.
- [00207]** • Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche reduziert auf signifikante Weise die Progression der MRT-überwachten Krankheit beim Patienten. Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie 20 mg s.c. GA tägliche Verabreichung beim Reduzieren der Progression der MRT-überwachten Krankheit beim Patienten.
- [00208]** • Eine Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche reduziert auf signifikante Weise das gesamte Volumen der T<sub>2</sub> Läsionen zum Monat 12. Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie eine tägliche Verabreichung von 20 mg s.c. GA beim Reduzieren des gesamten Volumens der T<sub>2</sub> Läsionen zum Monat 12.
- [00209]** • Eine Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche reduziert auf signifikante Weise die Anzahl der neuen hypointensiven Läsionen auf den angereicherten T<sub>1</sub>-Scans zum Monat 12 verglichen mit dem Basislinien-Scan. Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie eine tägliche Verabreichung von 20 mg s.c. GA beim Reduzieren der Anzahl der neuen hypointensiven Läsionen auf den angereicherten T<sub>1</sub>-Scans zum Monat 12 verglichen mit dem Basislinien-Scan.
- [00210]** • Eine Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche reduziert auf signifikante Weise das gesamte Volumen der hypointensiven Läsionen auf den angereicherten T<sub>1</sub>-Scans zum Monat 12. Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie eine tägliche Verabreichung von 20 mg s.c. GA beim Reduzieren des gesamten Volumens der hypointensiven Läsionen auf den angereicherten T<sub>1</sub>-Scans am Monat 12.
- [00211]** • Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche reduziert auf signifikante Weise eine Atrophie des Gehirns so wie es durch den Prozentsatz der Änderung von der Basislinie zu Monat 12 im normalisierten Volumen der grauen Substanz und im normalisierten Volumen der weißen Substanz definiert ist. Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie 20 mg s.c. GA tägliche Verabreichung beim Reduzieren der Atrophie des Gehirns wie es durch den Prozentsatz der Änderung von der Basislinie zu Monat 12 im normalisierten Volumen der grauen Substanz und im normalisierten Volumen der weißen Substanz definiert worden ist.
- [00212]** • Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche reduziert auf signifikante Weise den Behinderungsgrad wie er mit Hilfe des EDSS-Scores gemessen worden ist. Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie 20 mg s.c. GA tägliche Verabreichung beim Reduzieren des Behinderungsgrades wie er mit Hilfe des EDSS- Scores gemessen worden ist.
- [00213]** • Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche reduziert auf signifikante Weise den Anteil (%) der Subjekte mit einem bestätigten EDSS-Fortschreiten während der Placebokontrollierten Phase (Fortschreiten um mindestens 1 EDSS-Punkt, das während mindestens 3 Monaten bestehen bleibt). Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie 20 mg s.c. GA tägliche Verabreichung beim Reduzieren des Anteils (%) der Subjekte mit einem bestätigten EDSS-Fortschreiten während der Placebokontrollierten Phase (Fortschreiten um mindestens 1 EDSS-Punkt, das während mindestens 3 Monaten bestehen bleibt).

- [00214]** • Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche reduziert auf signifikante Weise die Änderung von der Basislinie bis zum Monat 12 (Ende der Placebo-kontrollierten Phase) des EDSS-Scores. Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie 20 mg s.c. GA tägliche Verabreichung beim Reduzieren der Änderung von der Basislinie bis zum Monat 12 (Ende der Placebo-kontrollierten Phase) des EDSS-Scores.
- [00215]** • Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche reduziert auf signifikante Weise die Änderung von der Basislinie bis zum Monat 12 (Ende der Placebo-kontrollierten Phase) des Ambulationsindexes. Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie 20 mg s.c. GA tägliche Verabreichung beim Reduzieren der Änderung von der Basislinie bis zum Monat 12 (Ende der Placebo-kontrollierten Phase) des Ambulationsindexes.
- [00216]** • Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche reduziert auf signifikante Weise den Behinderungsgrad wie er mit Hilfe des EuroQol (EQ5D)-Fragebogens gemessen worden ist.
- [00217]** • Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie 20 mg s.c. GA tägliche Verabreichung beim Reduzieren des Behinderungsgrades wie er mit Hilfe des EuroQol (EQ5D) Fragebogens gemessen worden ist.
- [00218]** • Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche reduziert auf signifikante Weise den Behinderungsgrad wie er mit Hilfe des Arbeitsproduktivitäts- und Leistungsbeeinträchtigungs- General Health (WPAI-GH)-Fragebogens gemessen worden ist. Die Behandlung mit 40 mg s.c. GA 3 Mal pro Woche ist mindestens ebenso wirksam wie 20 mg s.c. GA tägliche Verabreichung beim Reduzieren des Behinderungsgrades wie er mit Hilfe des Arbeitsproduktivitäts- und Leistungsbeeinträchtigungs - General Health (WPAI-GH)- Fragebogens gemessen worden ist.

#### Diskussion

**[00219]** Ein signifikanter Nachteil einer Therapie mit GA besteht darin, dass tägliche Injektionen erforderlich sind, was unbequem sein kann. Außerdem stellten bei den Versuchen in der Klinik die Reaktionen, die am Ort der Injektion auftraten, die häufigsten unerwünschten Reaktionen dar und wurden von der Mehrzahl der Patienten, die GA bekommen hatten, erwähnt. In kontrollierten Studien war der Anteil der Patienten, welche mindestens einmal über diese Reaktionen berichteten, höher nach der Behandlung mit GA (70%) als bei Placebo-Injektionen (37%). Die am üblichsten berichteten Reaktionen am Ort der Injektion, die häufiger bei GA behandelten Patienten als bei Placebo behandelten Patienten berichtet wurden, waren Erythem, Schmerz, Zusammenziehung, Pruritus, Ödeme, Entzündungen und Überempfindlichkeit.

**[00220]** Es existieren jedoch zahlreiche Hindernisse und Einschränkungen bei möglichen Ansätzen, die Nachteile der derzeitigen GA-Therapie anzugehen. Eine subkutane Arzneimittelverabreichung ist zunächst durch das akzeptierbare Injektionsvolumen begrenzt. Typischer Weise sind nicht mehr als 1 bis 2 ml Lösung erlaubt (Kansara, V., Mitra A., Wu, Y., Subcutaneous Delivery. Drug Deliv. Technol., June 2009; 9(6):38-42). Zweitens besteht die Möglichkeit, dass sich das Medikament am Ort der Injektion zersetzt, was eine reduzierte Bioverfügbarkeit zur Folge hat. Drittens können auf der Basis der physiochemischen Eigenschaften des Medikaments hochwirksame Verbindungen lokal in den interstitialen Räumen eingeschlossen werden, was zu weiterer lokaler Irritation, Ausfällung des Medikaments und konzentrationsabhängige Nebenwirkungen führen kann (Cansara, V., Mitra, A., Wu, Y., Subcutaneous Delivery. Drug Deliv. Technol., June 2009; 9(6):38-42). Schließlich ist die Variation bei der Häufigkeit der Verabreichung wegen dem komplexen pharmakokinetischen Verhalten eines Medikaments nicht vorhersehbar und erfordert empirische Untersuchungen. Obwohl kontrollierte klinische Tests zum Beispiel die Wirksamkeit von IFN $\beta$ -1b bei der Behandlung von MS gezeigt haben, werden Patientenzufriedenheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit vom verwendeten Dosierungsschema beeinflusst. Lediglich die Dosis von IFN $\beta$ -1b zu erhöhen ist nicht ausreichend, um die Wirksam-

keit zu erhöhen, die Häufigkeit der Verabreichung muss ebenfalls erhöht werden (Luca Durelli, J. Neurol. (2003), 250 [Suppl. 4]).

**[00221]** Entsprechend offenbart die vorliegende Anmeldung ein wirksames Dosierungsschema von GA mit niedriger Häufigkeit der Verabreichung an Patienten, die unter einer schubartigen Form der multiplen Sklerose leiden, einschließlich der Patienten, die eine erste klinische Episode erfahren haben und die MRT Kennzeichen aufweisen, die denen der Multiplen Sklerose entsprechen. Im Hinblick auf der Wirksamkeit des Dosierungsschemas in diesen Studien wird erwartet, dass die Verabreichung von 3 s.c. Injektionen während einer Periode von 7 Tagen mit mindestens einen Tag zwischen jeder Injektion auch bei der Behandlung von Patienten wirksam sein wird, die ein klinisch isoliertes Syndrom (clinically isolated syndrom = CIS) erfahren haben. Dies basiert auf der Tatsache, dass man in der internationalen PCT-Anmeldung mit der Nummer PCT/US2008/013146 (siehe die internationalen Veröffentlichung mit der Nummer WO 2009/070298 und auch die US Patentanmeldungsveröffentlichung mit der Nummer US 2009-0149541 A1) gezeigt hat, dass die 20 mg tägliche s.c. Injektion wirksam ist.

## Ansprüche

1. Arzneimittel, umfassend Glatirameracetat zur Verwendung bei der Behandlung eines Patienten, der an schubförmig remittierender Multipler Sklerose leidet, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Arzneimittel in Form von drei subkutanen Injektionen einer 40 mg Dosis von Glatirameracetat über eine Periode von sieben Tagen mit mindestens einem Tag zwischen jeder subkutanen Injektion, verabreicht wird.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, wobei das Arzneimittel eine pharmazeutische Zusammensetzung ist, die 40 mg Glatirameracetat umfasst.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Glatirameracetat durch Selbstverabreichung unter Verwendung einer vorgefüllten Fertigspritze verabreicht wird.
4. Arzneimittel nach Anspruch 1, wobei es in einer pharmazeutischen Zusammensetzung in einer vorgefüllten Fertigspritze zur Selbstverabreichung durch den menschlichen Patienten vorliegt, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung weiters Mannitol enthält und einen pH-Wert im Bereich von 5,5 bis 7,0 aufweist.
5. Arzneimittel, enthaltend Glatirameracetat zur Verwendung bei der Behandlung eines menschlichen Patienten, der unter schubförmiger Multipler Sklerose leidet, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Medikament in Form von drei subkutanen Injektionen einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine 40 mg Dosis Glatirameracetat enthält, über eine Woche mit mindestens einem Tag zwischen jeder subkutanen Injektion, verabreicht wird.
6. Arzneimittel nach Anspruch 5, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung in einer vorgefüllten Fertigspritze enthalten ist, weiters Mannitol enthält und einen pH-Wert im Bereich von 5,5 bis 7,0 aufweist.
7. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei während jeder Woche die subkutanen Injektionen am:  
Tag 1, Tag 3, Tag 5;  
Tag 1, Tag 3, Tag 6;  
Tag 1, Tag 4, Tag 6;  
Tag 2, Tag 4, Tag 6;  
Tag 2, Tag 4, Tag 7;  
Tag 2, Tag 5, Tag 7; oder  
Tag 3, Tag 5, Tag 7 erfolgen.

**Hierzu keine Zeichnungen**

Klassifikation des Anmeldegegenstands gemäß IPC: <b>A61K 38/02</b> (2006.01); <b>A61K 38/16</b> (2006.01); <b>A61K 9/00</b> (2006.01); <b>A61P 25/00</b> (2006.01)		
Klassifikation des Anmeldegegenstands gemäß CPC: <b>A61K 38/02</b> (2013.01); <b>A61K 38/16</b> (2013.01); <b>A61K 9/0019</b> (2013.01)		
Recherchierte Prüfsubstanz (Klassifikation): A61K, A61P		
Konsultierte Online-Datenbank: WPI, EPODOC, Fulltext		
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am <b>01.07.2016</b> eingereichten Ansprüchen <b>1-7</b> erstellt.		
Kategorie <sup>1)</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	US 2007161566 A1 (PINCHASI IRIT [IL]) 12. Juli 2007 (12.07.2007) Ansprüche 1, 3, 7-9	1-7
A	WO 2009045464 A1 (UNIV JOHNS HOPKINS [US], KAPLIN ADAM I [US], KERR DOUGLAS A [US], CALABRESI PETER ARTHUR [US], ALLIE SITHY RAMEEZA [US]) 09. April 2009 (09.04.2009) Seite 3; Zeilen 15-25; Absatz [00162]; Ansprüche 1, 6, 17-22	1-7
A	Journal of Neurological Sciences 277, S1 (2009) S55-S61 Seite 57, linke Spalte	1-7
Datum der Beendigung der Recherche: 11.05.2017		Seite 1 von 1
		Prüfer(in): MOSSER Reinhold
<sup>1)</sup> <b>Kategorien</b> der angeführten Dokumente: <b>X</b> Veröffentlichung <b>von besonderer Bedeutung</b> : der Anmeldegegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden. <b>Y</b> Veröffentlichung <b>von Bedeutung</b> : der Anmeldegegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese <b>Verbindung für einen Fachmann naheliegend</b> ist.		
<b>A</b> Veröffentlichung, die den allgemeinen <b>Stand der Technik</b> definiert. <b>P</b> Dokument, das von <b>Bedeutung</b> ist (Kategorien <b>X</b> oder <b>Y</b> ), jedoch <b>nach dem Prioritätstag</b> der Anmeldung veröffentlicht wurde. <b>E</b> Dokument, das <b>von besonderer Bedeutung</b> ist (Kategorie <b>X</b> ), aus dem ein „ <b>älteres Recht</b> “ hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen). <b>&amp;</b> Veröffentlichung, die Mitglied der selben <b>Patentfamilie</b> ist.		