

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 001**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/02** (2006.01)

**A61K 38/16** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61K 38/07** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/785** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN REVISADA DE PATENTE EUROPEA

T4

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2010 E 15171065 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2949335**

54 Título: **Terapia de baja frecuencia con acetato de glatirámero**

30 Prioridad:

**20.08.2009 US 274687 P**

**11.02.2010 US 337612 P**

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

**07.02.2018**

73 Titular/es:

**YEDA RESEARCH & DEVELOPMENT COMPANY,  
LTD. (100.0%)**

**P.O. Box 95  
76100 Rehovot, IL**

72 Inventor/es:

**KLINGER, ETY**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 612 001 T4

## DESCRIPCIÓN

Terapia de baja frecuencia con acetato de glatirámero

**Antecedentes de la invención**

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

Hay cinco tipos principales de esclerosis múltiple:

1) *Esclerosis múltiple benigna*:

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

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

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

3) *Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP)*:

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

4) *Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP)*:

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

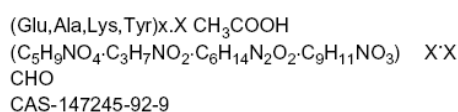
5) *Esclerosis múltiple progresiva con recaída (EMPR)*:

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

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

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

Su fórmula estructural es:



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

AG también se ha descrito para uso en el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes (publicación del documento de patente de los Estados Unidos N° 2002/0055466 A1 (R. Aharoni et al.), Inflammatory non-autoimmune diseases (publicación del documento de patente de los Estados Unidos N° 2005/0014694 A1 (V. Wee Yong et al.), y el documento de solicitud de patente de los Estados Unidos N° 2002/0077278 A1, publicado el 20 de junio 2002 (Young et al.)) y otras enfermedades (publicación del documentos de patente de los Estados Unidos N° 2003/0004099 A1 y 2002/0037848A1 (Eisenbach-Schwartz, et al.); documento de patente de los Estados Unidos N° 6514938B1, expedida el 04 de febrero 2003 (Gad et al.); la publicación del documento de patente Internacional PCT N° WO 01/60392, publicado el 23 de agosto 2001 (Gilbert et al.); la publicación internacional PCT N° WO 00/27417, publicado el 19 de Mayo, 2000 (Aharoni et al.); y la publicación del documento de patente Internacional PCT N° WO 01/97846, publicado el 27 de diciembre 2001 (Moses et al.).

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

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

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

#### **Compendio de la invención**

La invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas. Se describen en este documento métodos para aliviar un síntoma de esclerosis múltiple con recaída-remisión (tratando la esclerosis múltiple de recaída) en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple definida clínicamente que comprende administrar al paciente humano tres inyecciones subcutáneas de una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero durante un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea y de esta forma aliviar el síntoma del paciente.

También se describen métodos para aumentar la tolerancia al tratamiento de AG en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida que comprende reducir la frecuencia de inyecciones subcutáneas de una composición farmacéutica que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero a tres veces durante un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección

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

Esta invención proporciona acetato de glatirámero para su uso en el tratamiento de un paciente humano que sufre de la forma de recaída de esclerosis múltiple, mediante un régimen de tres inyección subcutáneas de una composición farmacéutica que comprende una dosis de 40 mg de acetato de glatirámero cada siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea, de esta forma aumentando la tolerancia del tratamiento de acetato de glatirámero en el paciente humano mediante la reducción de la frecuencia de una reacción inmediata después de la inyección o una reacción en el lugar de la inyección y en donde la composición farmacéutica comprende además manitol.

Esta invención proporciona además un medicamento que comprende acetato de glatirámero para su uso en el tratamiento de un paciente humano que sufre de la forma de recaída de esclerosis múltiple, en donde el medicamento se prepara para un régimen de tres inyección subcutáneas de una composición farmacéutica que comprende una dosis de 40 mg de acetato de glatirámero cada siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea, de esta forma aumentando la tolerancia del tratamiento de acetato de glatirámero en el paciente

humano mediante la reducción de la frecuencia de una reacción inmediata después de la inyección o una reacción en el lugar de la inyección y en donde la composición farmacéutica comprende además manitol.

5 La invención además se refiere al acetato de glatirámero para su uso un régimen de tres inyección subcutáneas de una dosis de 40 mg de acetato de glatirámero cada siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea para uso en el tratamiento de un paciente que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o que ha experimentado un primer episodio clínico y está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida y en donde la composición farmacéutica comprende además manitol.

10 La invención adicionalmente se refiere a un medicamento que comprende acetato de glatirámero para su uso en el tratamiento de un paciente que sufre de la forma de recaída de esclerosis múltiple, o que ha experimentado un primer episodio clínico y está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida, en donde el medicamento es para ser administrado en un régimen de tres inyección subcutáneas de una dosis de 40 mg de acetato de glatirámero cada siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea y en donde la composición farmacéutica comprende además manitol.

### Descripción detallada de la invención

15 Esta invención proporciona métodos para tratar la esclerosis múltiple con recaída según las reivindicaciones.

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

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

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

En otra forma de realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del promedio del número de nuevas lesiones  $T_2$  en el cerebro del paciente.

En una realización adicional, el alivio de los síntomas comprende la reducción del número acumulado de lesiones resaltadas en las imágenes ponderadas de  $T_1$  en el paciente.

25 En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción de la atrofia cerebral en el paciente.

En otra realización, el alivio de los síntomas comprende aumentar el tiempo hasta una recaída confirmada en el paciente.

En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del número total de recaídas confirmadas en el paciente.

30 En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción de la progresión de la actividad de la enfermedad en el paciente monitorizada por RMI.

En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del volumen total de lesiones  $T_2$  en el paciente.

En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del número de nuevas lesiones hipointensas en escaneos  $T_1$  resaltados en el paciente.

35 En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del volumen total de lesiones hipointensas en escaneos  $T_1$  resaltados en el paciente.

En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del nivel de discapacidad, medida por la puntuación EDSS en el paciente.

40 En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del cambio en la puntuación EDSS en el paciente.

En otra realización, el alivio de los síntomas comprender la reducción del cambio en el Índice de ambulación en el paciente.

En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del nivel de discapacidad, medido por el cuestionario EuroQol (EQ5D) en el paciente.

45 En otra realización, el alivio de los síntomas comprende la reducción del nivel de discapacidad, medido por el cuestionario de impedimento de la productividad y actividad laboral – estado general de salud (WPAI-GH) en el paciente.

En una realización adicional, la composición farmacéutica se presenta en una jeringa precargada para la auto-administración por el paciente.

En otra forma de realización, la dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero es de 40 mg/ml. En una realización adicional, la dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero es de 40 mg/0,75 ml.

- 5 En una realización adicional, el paciente no ha recibido terapia de acetato de glatirámero antes de la iniciación de las inyecciones subcutáneas.

En una realización, la composición farmacéutica está en forma de una solución estéril.

En todavía otra realización, la composición farmacéutica tiene un pH en el intervalo de 5,5 a 8,5.

En una realización, la composición farmacéutica tiene un pH en el intervalo de 5,5 a 7,0.

- 10 En una realización, la frecuencia de una reacción después de la inyección o la frecuencia de una reacción en el lugar de la inyección se reducen en relación a la administración subcutánea diaria de 20 mg de acetato de glatirámero.

Esta invención también proporciona un método para aumentar la tolerancia al tratamiento de AG en un paciente humano que padece de una forma de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida que comprende la reducción de la frecuencia de las inyecciones subcutáneas de una composición farmacéutica que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero a tres veces en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección.

- 15

En una realización adicional, el aumento de la tolerancia del tratamiento con AG en el paciente humano que sufre de una forma de esclerosis múltiple con recaídas comprende la reducción de la frecuencia de una reacción en el lugar de inyección.

- 20

En todavía otra realización, las reacciones después de la inyección inmediata son palpitaciones, sensación de calor, rubor, sofocos, taquicardia, disnea, malestar en el pecho, dolor en el pecho, dolor torácico no cardiaco, astenia, dolor de espalda, infección bacteriana, escalofríos, quistes, edema facial, fiebre, síndrome gripal, infección, eritema en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, tumefacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de inyección, prurito en el lugar de la inyección, urticaria en el lugar de la inyección, ronchas en el lugar de inyección, dolor de cuello, dolor, migraña, síncope, taquicardia, vasodilatación, anorexia, diarrea, gastroenteritis, alteraciones gastrointestinales, náuseas, vómitos, equimosis, edema periférico, artralgia, agitación, ansiedad, confusión, caída del pie, hipertonia, nerviosismo, nistagmo, trastornos del discurso, temblor, vértigo, bronquitis, disnea, laringismo, rinitis, eritema, herpes simplex, prurito, erupción cutánea, nódulos cutáneos, sudoración, urticaria, dolor de oído, afecciones de los ojos, dismenorrea, urgencia urinaria, o moniliasis vaginal.

- 25

En una realización adicional, el aumento de la tolerancia al tratamiento de AG en el paciente humano que sufre de una forma de esclerosis múltiple con recaídas comprende la reducción de la frecuencia de una reacción en el lugar de la inyección.

- 30
- 35 En una realización adicional, la reacción en el lugar de la inyección es eritema, hemorragia, induración, inflamación, tumefacción, dolor, prurito, urticaria, o ronchas que se producen inmediatamente alrededor del lugar de la inyección.

En una realización, un único ataque clínico incluye un episodio clínico de neuritis óptica, turbidez de visión, diplopía, movimiento involuntario rápido de los ojos, ceguera, pérdida del equilibrio, temblores, ataxia, vértigo, torpeza de los miembros, falta de coordinación, debilidad de una o más extremidades, tono muscular alterado, rigidez muscular, espasmos, hormigueo, parestesias, sensación de ardor, dolores musculares, dolor facial, neuralgia del trigémino y dolor punzante agudo, dolor con ardor y hormigueo, lentitud del discurso, arrastrado de las palabras, cambios en el ritmo del discurso, disfagia, fatiga, problemas de la vejiga (incluyendo urgencia, frecuencia, vaciado incompleto e incontinencia), problemas del intestino (incluyendo estreñimiento y pérdida del control del intestino), impotencia, excitación sexual disminuida, pérdida de sensación, sensibilidad al calor, pérdida de memoria a corto plazo, pérdida de concentración, o pérdida de juicio o razonamiento.

- 40

En otra realización, antes de la administración el paciente tiene al menos 1 lesión cerebral detectable por escaneo por RMI que sugiere esclerosis múltiple.

En todavía otra realización, la lesión está asociada con inflamación del tejido cerebral, daño en la vaina de mielina o daño en los axones.

- 45
- 50 En una realización adicional, la lesión es una lesión de desmielinización en la sustancia blanca visible por RMI del cerebro.

En una realización adicional, las lesiones de la sustancia blanca son por lo menos de 3 mm de diámetro.

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

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

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

20 Esta invención proporciona además el uso del acetato de glatirámero en la preparación de un medicamento para aumentar la tolerancia del tratamiento de AG en pacientes humanos que sufren de esclerosis múltiple de recaída-remisión o pacientes que han experimentado un primer episodio clínico y se determina que está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida en donde el medicamento se prepara para una pauta de administración de tres inyecciones subcutáneas de una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.

25 Esta invención proporciona acetato de glatirámero para uso en el tratamiento de esclerosis múltiple de recaída-remisión en pacientes humanos que sufren de esclerosis múltiple de recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que está en alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida mediante tres inyecciones subcutáneas en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.

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

### 35 Definiciones

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

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

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

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

Tal como se usa en este documento, el término imágenes RMI ponderadas de T<sub>1</sub> se refiere a una imagen de RM que hace hincapié en el contraste de T<sub>1</sub> por el cual las lesiones pueden ser visualizadas. Las áreas anormales en una imagen RMI ponderada de T<sub>1</sub> son "hipointensas" y aparecen como manchas oscuras. Estas manchas son generalmente lesiones más antiguas.

- 5 Tal como se usa en este documento, el término imágenes de RMI ponderadas de T<sub>2</sub>, se refiere a una imagen de RM que hace hincapié en el contraste de T<sub>2</sub> por el cual las lesiones pueden ser visualizadas. Las lesiones de T<sub>2</sub> representan nueva actividad inflamatoria.

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

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

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

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

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

Un ataque (también referido como una exacerbación, aparición, o recaída,) se define clínicamente como la repentina aparición o empeoramiento de un síntoma o síntomas de disfunción neurológica, con o sin confirmación objetiva.

35 La evidencia clínica de una lesión se define como signos de la disfunción neurológica demostrable por examen neurológico. Un signo anormal constituye evidencia clínica, incluso si ya no está presente, pero se registró en el pasado por un examinador competente.

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

Estas pruebas son consideradas como extensiones de la exploración neurológica y no procedimientos de laboratorio.

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

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

### Detalles experimentales

50 Ejemplo 1:

Estudio multinacional, multicéntrico, aleatorio, de Fase III de grupos paralelos realizado en sujetos con esclerosis múltiple con recaída-remisión (EMRR) para evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de la inyección de 40 mg/ml de

acetato de glatirámero (AG) administrada tres veces a la semana por inyección subcutánea comparado con placebo en un diseño de doble ciego.

Métodos:

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

Duración del estudio

• Fase de selección: 1 mes

• Fase de control de placebo (PC): 12 meses de 40 mg/ml o placebo similar administrado tres veces a la semana por inyección subcutánea.

10 • Fase abierta (FA) de extensión: Todos los sujetos continuarán tratamiento con AG 40 mg/ml administrado tres veces a la semana, hasta que esta dosis sea disponible comercialmente para el tratamiento de la esclerosis múltiple con recaída-remisión (EMRR), o hasta que el desarrollo de esta dosis para EM sea detenido por el Patrocinador.

Población del estudio:

Pacientes con EMRR

15 Número de sujetos:

1350 sujetos

Objetivo(s) del estudio:

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

20 Diseño del estudio:

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

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

2. Placebo similar tres veces a la semana (450 sujetos)

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

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

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

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

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

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

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



## ES 2 612 001 T4

- ° Contaje sanguíneo completo (CSC) con diferencial en todas las visitas programadas de la fase PC, y cada 12 meses a partir de entonces. Además esta prueba se realizará en la visita de la terminación de la fase FA.
- 5 ° Química sanguínea (incluyendo electrolitos, creatinina, urea y enzimas hepáticas) y análisis de orina - en todas las visitas programadas de la fase PC, y cada 12 meses a partir de entonces. Además esta prueba se llevará a cabo en la visita de la terminación de la fase FA.
- °  $\beta$ -hCG sérica en mujeres potencialmente en edad fértil se realiza en los meses -1 (selección), 0 (línea de base), 12 (final de la fase PC), y cada 12 meses a partir de entonces. Además esta prueba se realizará en la visita de terminación de la fase FA.
- 10 ° El ECG se realiza en los meses -1 (selección), 0 (línea de base), 12 (final de la fase PC), y cada 12 meses a partir de entonces. Además se realizará un ECG en la visita de terminación de la fase FA.
- ° La radiografía de tórax se realiza en el mes -1 (selección) en caso de que no se haya realizado en los 6 meses anteriores a la visita de selección.
- ° Los eventos adversos (AEs) son monitorizados durante todo el estudio.
- ° Los medicamentos concomitantes son monitorizados durante todo el estudio.
- 15 ° Las evaluaciones neurológicas, incluyendo estado neurológico de los sistemas funcionales (FS), escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS), e índice de ambulación (AI) se realizan en los meses -1 (selección), 0 (línea de base), 3, 6, 9, 12 (final de la fase PC) y cada 6 meses a partir de entonces. Además se realizará un examen neurológico en la visita de terminación de la fase FA.
- 20 ° El estado de salud general es evaluado por el cuestionario Euro-Qol de calidad de vida (EQ5D) en el mes 0 (línea de base) y 12 (final de la fase PC).
- ° Parámetros adicionales de calidad de vida se evalúan mediante los cuestionarios WPAI (impedimento de la productividad y actividad laboral) en el mes 0 (línea de base), 3, 6, 9 y 12 (final de la fase PC).
- 25 ° Todos los sujetos se someten a exploraciones de MRI en los meses 0 (13-7 días antes de la visita basal), 6 y 12 (fin de la fase PC). A raíz de los resultados de la fase PC, el Patrocinador puede decidir realizar una imagen por resonancia magnética en la visita de terminación de la fase FA.
- ° Las recaídas se confirman/monitorizan durante todo el estudio.

### Estudios auxiliares:

- Muestras de sangre para la determinación de anticuerpos anti-AG se recogen para todos los sujetos en los meses 0 (selección), 1, 3, 6, 9, 12 (final de la fase PC), 18 y 24.
- 30 • Muestras de sangre para la evaluación de la proliferación de PBL en respuesta a AG, así como otros parámetros inmunológicos, se recogen en un subgrupo de sujetos en el mes 0 (línea de base), 1, 3, 6, y 12 (final de la fase PC).
- Muestras de sangre para el análisis farmacogenético (análisis PGx) se recogen para todos los sujetos en dos ocasiones durante el estudio, preferentemente en el mes 0 (línea de base) y mes 1.

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

### Criterios de re-consentimiento

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

- 40 • Se le recordará al sujeto los medicamentos/tratamientos actuales disponibles para EM y la oportunidad de terminar el estudio.
- Se le pedirá al sujeto que vuelva a firmar un formulario de consentimiento informado si él/ella decide seguir participando en el estudio, en la misma asignación de tratamiento.

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

Inclusión/Exclusión:

5 Criterios de inclusión:

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

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

10

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

- Los sujetos deben haber experimentado uno de los siguientes:

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

15

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

- Una recaída documentada entre 12 y 24 meses antes de la selección con al menos una lesión T<sub>1</sub> resaltada con Gd documentada en una RMI realizada en los 12 meses anteriores a la selección.

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

20

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

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

25

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

Criterios de exclusión:

- Pacientes con formas progresivas de esclerosis múltiple.

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

30

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

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

- El uso de la cladribina en los 2 años anteriores a la selección.

35

- El tratamiento previo con inmunomoduladores (incluyendo IFNβ 1a y 1b, y la inmunoglobulina IV (Ig IV) en los 2 meses antes de la selección.

- El uso anterior de AG o cualquier otro glatiramoideo.

- Tratamiento crónico (más de 30 días consecutivos) sistémico (IV, PO o IM) con corticosteroides en los 6 meses antes de la visita de selección.

- Irradiación corporal total o irradiación linfóide total anterior.
- Tratamiento anterior de células madre, trasplante de médula ósea autólogo o trasplante de médula ósea alogénico.
- Estado positivo conocido al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Embarazo o lactancia.

5 • Pacientes con una afección clínicamente significativa o inestable o afección quirúrgica que impediría una participación segura completa en el estudio, tal como se determina por el historial médico, exámenes físicos, ECG, pruebas de laboratorio anormales y rayos X de tórax anormales. Tales afecciones pueden incluir enfermedades hepáticas, renales o metabólicas, enfermedad sistémica, infección aguda, malignidad actual o una historia reciente (5 años) de malignidad, trastorno psiquiátrico importante, historia de abuso de drogas y/o alcohol y alergias que podrían menoscabar el estudio a juicio del investigador.

10

- Una historia conocida de sensibilidad al gadolinio.
- Incapacidad para superar con éxito la RMI.
- Una hipersensibilidad de fármaco conocida al manitol.

Forma y vía de dosificación:

15 • 40 mg de acetato de glatirámero en 1 ml inyectable por vía subcutánea en jeringa precargada (PFS), administrado tres veces a la semana.

• Inyección de placebo similar (manitol en 1 ml de agua para inyección) para inyección subcutánea en una jeringa precargada (PFS).

Medidas de resultados:

20 Medida de resultado principal:

- El número total de recaídas confirmadas durante la fase PC de 12 meses.

Medidas de resultados secundarios:

25 • El número de lesiones T<sub>2</sub> nuevas en el mes 12 (final de la fase PC) en comparación con la exploración de la línea de base.

• El número acumulado de lesiones realizadas en imágenes ponderadas T<sub>1</sub> tomadas en los meses 6 y 12 (final de la fase PC).

• La atrofia cerebral como se define por el cambio en el porcentaje de volumen cerebral desde la línea de base al mes 12 (final de la fase PC).

Puntos finales exploratorios: Los siguientes criterios de exploración se presentan de una manera exploratoria.

30 • El tiempo hasta la primera recaída confirmada durante la fase controlada con placebo.

• La proporción de sujetos sin recaídas durante la fase controlada con placebo.

• El número total de recaídas confirmadas durante la fase controlada con placebo que requieren hospitalización y/o esteroides IV.

35 • La proporción (%) de sujetos con progresión EDSS confirmada durante la fase controlada con placebo (progresión de al menos 1 punto EDSS mantenido durante al menos 3 meses).

• Cambio en la puntuación EDSS desde el inicio hasta el mes 12 (final de la fase controlada con placebo).

• Cambio desde la línea de base hasta el mes 12 (final de la fase controlada con placebo) en el índice de deambulación.

- Volumen total de lesiones T<sub>2</sub> en el mes 12 (final de la fase controlada con placebo).
- El número de nuevas lesiones T<sub>1</sub> hipointensas en las imágenes realizadas en el mes 12 (final de la fase controlada con placebo) en comparación con la imagen de la línea de base.
- 5 • El volumen total de lesiones T<sub>1</sub> hipointensas en las imágenes realizadas en el mes 12 (final de la fase controlada con placebo).
- Atrofia cerebral como se define por el porcentaje de cambio desde la línea de base hasta el mes 12 (final de la fase controlada con placebo) en el volumen de materia gris normalizado y volumen de materia blanca normalizado.
- Estado de salud general, según la evaluación del cuestionario de Eu-roQoL (EQ5D).
- 10 • Evaluación del efecto de la salud en general y la severidad de los síntomas en el trabajo, mediante el cuestionario de impedimento de la productividad y actividad laboral – estado general de salud (WPAI-GH).

Medidas de resultados de seguridad y tolerancia:

Seguridad:

- Eventos adversos
- Signos vitales

15 • Resultados del ECG

- Parámetros de laboratorio clínico

Tolerancia

- Proporción de pacientes (%) que prematuramente abandonan el estudio, la razón del abandono y el momento del abandono.
- 20 • Proporción de pacientes (%) que prematuramente abandonan el estudio debido a eventos adversos y el momento del abandono.

Consideraciones estadísticas:

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

- 25 • El número confirmado de recaídas de un paciente individual durante un período de un año refleja un proceso de Poisson con una tasa individual de  $\lambda_i$  y esta tasa individual  $\lambda_i$  se distribuye de manera exponencial con un promedio de  $1/\theta$ , donde  $\theta$  es la tasa anual de recaídas de la población. Este enfoque modela el número total de recaídas confirmadas como una distribución de Poisson con exceso de dispersión.
- La tasa anual de recaídas esperada en una población de pacientes sin tratamiento es  $\theta = 0,35$  recaídas al año.
- 30 • El tratamiento con AG de 40 mg sc tres veces a la semana reduce la tasa de recaída anualizada en un 30% o más en comparación con el grupo de placebo. Es decir, la tasa de recaídas anualizada esperada de la población tratada con AG es  $\theta = 0,245$  recaídas por año o menos.

Por otra parte, también se ha incorporado lo siguiente al cálculo del tamaño de muestra:

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

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

Un estudio de simulación teniendo en cuenta los supuestos subyacentes anteriores usando la regresión de Poisson de Quasi-Likelihood (con exceso de dispersión) (SAS® PROC GENMOD), reveló que un total de 1.350 pacientes (900 pacientes en el grupo AG 40 mg, y 450 sujetos en el grupo de placebo) proporcionaría aproximadamente un 90% de poder para detectar una diferencia significativa como se describió anteriormente.

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

El análisis del número de lesiones T<sub>2</sub> nuevas en el mes 12 y del número acumulado de lesiones T<sub>1</sub> realizadas en imágenes ponderadas tomadas en los meses 6 y 12 se basa en la regresión binomial negativa ajustada con la línea de base.

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

#### Resultados

##### Medida principal de los resultados:

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

##### Medidas secundarias de los resultados:

- 20 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el número de lesiones T<sub>2</sub> nuevas en el mes 12. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como el tratamiento con 20 mg sc de AG diariamente en la reducción del número de lesiones T<sub>2</sub> nuevas en el mes 12.
- El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el número acumulado de lesiones T<sub>1</sub> realizadas en imágenes ponderadas tomadas en los meses 6 y 12.
- 25 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente la atrofia cerebral como se define por el porcentaje de cambio del volumen del cerebro desde la línea de base hasta el mes 12. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como el tratamiento con 20 mg sc de AG diariamente en la reducción de la atrofia cerebral como se define por el porcentaje de cambio del volumen del cerebro desde la línea de base hasta el mes 12.

##### Puntos finales de exploración:

- 30 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana aumenta significativamente el tiempo transcurrido hasta la primera recaída confirmada durante la fase controlada con placebo. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente en aumentar el tiempo transcurrido hasta la primera recaída confirmada durante la fase controlada con placebo.
- 35 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana aumenta significativamente la proporción de pacientes sin recaídas durante la fase controlada con placebo. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente en el aumento de la proporción de pacientes sin recaídas durante la fase controlada con placebo.
- 40 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana aumenta significativamente la proporción de sujetos libres de recaídas durante la fase controlada con placebo. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente en el aumento de la proporción de pacientes sin recaídas durante la fase controlada con placebo.
- 45 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el número total de recaídas confirmadas que requieren hospitalización y/o esteroides IV durante la fase controlada con placebo. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente en reducir el número total de recaídas confirmadas que requieren hospitalización y/o esteroides IV durante la fase controlada con placebo.
- El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente la progresión de la actividad de la enfermedad monitorizada por RMI en el paciente. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir la progresión de la actividad de la enfermedad monitorizada por RMI en el paciente.

- El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el volumen total de lesiones T<sub>2</sub> en el mes 12. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir el volumen total de lesiones T<sub>2</sub> en el mes 12.
  
- 5 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el número de nuevas lesiones hipointensas en imágenes realizadas T<sub>1</sub> en el mes 12 en comparación con la exploración de línea de base. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir el número de nuevas lesiones hipointensas en imágenes realizadas T<sub>1</sub> en el mes 12 en comparación con la exploración de línea de base.
  
- 10 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el volumen total de lesiones hipointensas en imágenes realizadas T<sub>1</sub> en el mes 12. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir el volumen total de lesiones hipointensas en imágenes realizadas T<sub>1</sub> en el mes 12.
  
- 15 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente la atrofia cerebral como se define por el porcentaje de cambio desde la línea de base hasta el mes 12 en el volumen de materia gris normalizado y volumen de materia blanca normalizado. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir la atrofia del cerebro como se define por el cambio porcentual desde la línea de base hasta el mes 12 en el volumen de materia gris normalizado y volumen de materia blanca normalizado.
  
- 20 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el nivel de discapacidad medido como la puntuación de EDSS. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir el nivel de discapacidad medido como la puntuación de EDSS.
  
- 25 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente la proporción (%) de los sujetos con progresión de EDSS confirmada durante la fase controlada por placebo (progresión de al menos 1 punto en la EDSS sostenido durante al menos 3 meses). El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir la proporción (%) de los sujetos con progresión de EDSS confirmada durante la fase controlada por placebo (progresión de al menos 1 punto en la EDSS sostenido durante al menos 3 meses).
  
- 30 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el cambio desde la línea de base hasta el mes 12 (final de la fase controlada con placebo) de la puntuación en la EDSS. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir el cambio desde la línea de base hasta el mes 12 (final de la fase controlada con placebo) de la puntuación en la EDSS.
  
- 35 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el cambio desde la línea de base hasta el mes 12 (final de la fase controlada con placebo) en el índice de ambulación. El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir el cambio desde la línea de base hasta el mes 12 (final de la fase controlada con placebo) en el índice de ambulación.
  
- 40 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el nivel de discapacidad medido por el cuestionario EuroQoL (EQ5D). El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir el nivel de discapacidad medido por el cuestionario EuroQoL (EQ5D).
  
- 45 • El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana reduce significativamente el nivel de discapacidad medido por el cuestionario de impedimento de la productividad y actividad laboral – estado general de salud (WPAI-GH). El tratamiento con 40 mg sc de AG tres veces a la semana es al menos tan eficaz como la administración de 20 mg sc de AG diariamente para reducir el nivel de discapacidad medido por el cuestionario de impedimento de la productividad y actividad laboral – estado general de salud (WPAI-GH).

#### Discusión

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

inyección más comúnmente informadas, que fueron más frecuentemente informadas en pacientes tratados con AG vs placebo, fueron eritema, dolor, tumefacción, prurito, edema, inflamación e hipersensibilidad.

5 Sin embargo, hay varios obstáculos y limitaciones en los enfoques posibles para abordar los inconvenientes a la terapia actual con AG. La administración de fármacos por vía subcutánea está limitada, en primer lugar, por el volumen de inyección aceptable. Típicamente, no se permite más de 1 a 2 ml de la solución (Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. Drug Deliv Technol, junio de 2009; 9(6):38-42). En segundo lugar, existe el potencial para la degradación del fármaco en el lugar de la inyección lo que origina una reducción de la biodisponibilidad. En tercer lugar, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, los compuestos potentes pueden encontrarse localmente atrapados en el espacio intersticial lo que puede conducir a más irritación localizada, precipitación del fármaco y efectos adversos dependientes de la concentración (Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. Drug Deliv Technol, junio de 2009; 9(6):38-42). Por último, debido al comportamiento farmacocinético complejo de un fármaco, la variación en la frecuencia de administración es impredecible y requiere pruebas empíricas. Por ejemplo, aunque ensayos clínicos controlados han demostrado la eficacia de IFN $\beta$ -1b en el tratamiento de la EM, el cumplimiento del paciente, eficacia y tolerancia se ven afectados por el régimen de dosificación utilizado. 10 Simplemente el aumento de la dosis de TFN $\beta$ -1b es insuficiente para aumentar la eficacia, la frecuencia de administración debe también incrementarse (Luca Durelli, J Neurol (2003) 250 [Suppl 4]). 15

En consecuencia, la presente solicitud describe un régimen de dosificación eficaz de baja frecuencia de administración de AG a pacientes que sufren de una forma de esclerosis múltiple con recaídas, incluyendo pacientes que han experimentado un primer episodio clínico y tienen características de resonancia magnética consistentes con la esclerosis múltiple. En base a los resultados del régimen de dosificación en estos estudios, se espera también que la administración de tres inyecciones sc a lo largo de un período de siete días con al menos un día entre cada inyección funcione en el tratamiento de pacientes que han experimentado un síndrome clínicamente aislado (CIS). Esto está basado en el hecho de que se ha demostrado que la inyección subcutánea diaria de 20 mg funciona en la solicitud de la patente internacional PCT de Estados Unidos N° PCT/US2008/013146 (véase el documento de patente internacional WO 2009/070298 y también la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos N° 2009-0149541 A1). 20 25

Aspectos y realizaciones adicionales de la divulgación se establecen en las cláusulas siguientes numeradas:

1. Un método de aliviar los síntomas de la esclerosis múltiple de recaída-remisión en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple de recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un riesgo grande de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida que comprende administrar al paciente humano tres inyecciones subcutáneas de una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámico en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea de manera que de esta forma se alivie los síntomas del paciente. 30
2. El método de la cláusula 1, en donde el alivio de los síntomas comprende reducir la frecuencia de las recaídas.
- 35 3. El método de la cláusula 1 o 2, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción del promedio del número acumulado de lesiones realizadas por Gd en el cerebro del paciente.
4. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-3, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción del promedio del número de lesiones T<sub>2</sub> nuevas en el cerebro del paciente.
- 40 5. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-4, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción del número acumulado de lesiones T<sub>1</sub> ponderadas en imágenes realizadas.
6. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-5, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción de la atrofia cerebral en el paciente.
7. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-6, en donde el alivio de los síntomas comprende el aumento del tiempo hasta una recaída confirmada en el paciente.
- 45 8. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-7, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción del número total de recaídas confirmadas en el paciente.
9. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-8, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción de la progresión de la actividad de la enfermedad monitorizada por RMI en el paciente.
- 50 10. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-9, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción del volumen total de lesiones T<sub>2</sub> en el paciente.

11. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-10, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción del número de nuevas lesiones hipointensas en imágenes T<sub>1</sub> realizadas en el paciente.
12. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-11, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción del volumen total de lesiones hipointensas T<sub>1</sub> en imágenes realizadas.
- 5 13. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-12, en donde el alivio de los síntomas comprende la, reducción del nivel de discapacidad medido por la puntuación EDSS en el paciente.
14. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-13, en donde el alivio de los síntomas comprende la, reducción del cambio en la puntuación EDSS en el paciente.
- 10 15. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-14, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción del cambio en el índice de ambulación en el paciente.
16. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-15, en donde el alivio de los síntomas comprende la, reducción en el nivel de discapacidad medido por el cuestionario EuroQoL (EQ5D) en el paciente.
17. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-16, en donde el alivio de los síntomas comprende la reducción del nivel de discapacidad medido por el cuestionario de impedimento de la productividad y actividad laboral – estado general de salud (WPAI-GH) en el paciente.
- 15 18. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-17, en donde la composición farmacéutica está en una jeringa prellenada para autoadministración por el paciente.
19. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-17, en donde la dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero es 40 mg.
- 20 20. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-19, en donde el paciente no ha recibido terapia de acetato de glatirámero antes de la iniciación de las inyecciones subcutáneas.
21. El método de una cualquiera de las cláusulas 1-20, en donde la frecuencia de una reacción inmediatamente después de la inyección o la frecuencia de una reacción en el lugar de la inyección se reduce con relación a la administración subcutánea diaria de 20 mg de acetato de glatirámero.
- 25 22. Un método de aumentar la tolerancia al tratamiento con AG en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un riesgo grande de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida que comprende reducir la frecuencia de las inyecciones subcutáneas de una composición farmacéutica que comprender una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero a tres veces en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección.
- 30 23. El método de la cláusula 22, en donde el aumento de la tolerancia al tratamiento con acetato de glatirámero en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída comprende reducir la frecuencia de una reacción inmediata después de la inyección.
- 35 24. El método de la cláusula 22 o 23, en donde la reacción inmediata después de la inyección consiste en palpitaciones, sensación de calor, rubor, sofocos, taquicardia, dificultad para respirar, malestar en el pecho, dolor en el pecho, el pecho no cardíaco, astenia, dolor de espalda, infección bacteriana, escalofríos, quiste, edema facial, fiebre, síndrome gripal, infección, eritema en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, tumefacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de inyección, prurito en el lugar de la inyección, urticaria en el lugar de la inyección, ronchas en el lugar de la inyección, dolor de cuello, dolor, migraña, síncope, taquicardia, vasodilatación, anorexia, diarrea, gastroenteritis, trastornos gastrointestinales, náuseas, vómitos, equimosis, edema periférico, artralgia, 40 agitación, ansiedad, confusión, caída de pie, hipertonia, nerviosismo, nistagmus, trastornos del discurso, temblor, vértigo, bronquitis, disnea, laringismo, rinitis, eritema, herpes simple, prurito, erupción cutánea, nódulos en la piel, sudoración, urticaria, dolor de oído, trastornos de la visión, dismenorrea, urgencia urinaria o moniliasis vaginal.
- 45 25. El método de la cláusula 22, en donde el aumento de la tolerancia al tratamiento con acetato de glatirámero en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída comprende reducir la frecuencia de una reacción en el lugar de la inyección.
26. El método de la cláusula 22 o 24, en donde la reacción en el lugar de la inyección consiste en eritema, hemorragia, induración, inflamación, tumefacción, dolor, prurito, urticaria, o ronchas que se producen inmediatamente alrededor del lugar de la inyección.



- 5 27. El uso de acetato de glatirámero en la preparación de un medicamento para tratar la esclerosis múltiple con recaída-remisión en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un riesgo grande de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida en donde la pauta de administración del medicamento es de tres inyecciones subcutáneas de una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.
- 10 28. El uso de acetato de glatirámero en la preparación de un medicamento para tratar la esclerosis múltiple con recaída-remisión en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un riesgo grande de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida en donde el medicamento se prepara para una pauta de administración de tres inyecciones subcutáneas de una dosis terapéuticamente eficaz del acetato de glatirámero en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.
- 15 29. El uso de acetato de glatirámero en la preparación de un medicamento para aumentar la tolerancia del tratamiento con AG en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un riesgo grande de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida en donde la pauta de administración del medicamento es de tres inyecciones subcutáneas de una dosis terapéuticamente eficaz del acetato de glatirámero en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.
- 20 30. El uso de acetato de glatirámero en la preparación de un medicamento para aumentar la tolerancia del tratamiento con AG en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un riesgo grande de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida en donde el medicamento se prepara para una pauta de administración de tres inyecciones subcutáneas de una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.
- 25 31. Acetato de glatirámero para uso en el tratamiento de esclerosis múltiple con recaída-remisión en un sujeto humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un riesgo grande de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida mediante tres inyecciones subcutáneas en un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.
- 30 32. Acetato de glatirámero para uso en el aumento de la tolerancia al tratamiento con AG en un paciente humano que sufre de esclerosis múltiple con recaída-remisión o un paciente que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un riesgo grande de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida mediante tres inyecciones subcutáneas durante un periodo de siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea.

35

**REIVINDICACIONES**

1. Acetato de glatirámero para uso en un régimen de tres inyecciones subcutáneas de una dosis de 40 mg de acetato de glatirámero cada siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea para uso en el tratamiento de un paciente que sufre de esclerosis múltiple con recaída o que haya experimentado un primer episodio clínico y tiene un riesgo grande de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida y en donde la composición farmacéutica además comprende manitol.
- 5
2. Un medicamento que comprende acetato de glatirámero para uso en el tratamiento de un paciente que sufre de esclerosis múltiple con recaída o que haya experimentado un primer episodio clínico y tiene un riesgo grande de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida, en donde el medicamento es para ser administrado en un régimen de tres inyecciones subcutáneas de una dosis de 40 mg del acetato de glatirámero cada siete días con al menos un día entre cada inyección subcutánea y en donde la composición farmacéutica además comprende manitol.
- 10
3. Acetato de glatirámero para uso según la reivindicación 1, en donde la tolerancia al tratamiento de acetato de glatirámero en el paciente humano se aumenta mediante la reducción de la frecuencia de una reacción inmediata después de la inyección o una reacción en el lugar de la inyección.
- 15
4. Un medicamento que comprende acetato de glatirámero para uso según la reivindicación 2, en donde la tolerancia al tratamiento de acetato de glatirámero en el paciente humano se incrementa mediante la reducción de la frecuencia de una reacción inmediata después de la inyección o de una reacción en el lugar de la inyección.