

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

30 474

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2016-33036**
(22) Přihlášeno: **19.08.2010**
(30) Právo přednosti:
20.08.2009 US 2009 274687
11.02.2010 US 2010 337612
(47) Zapsáno: **14.03.2017**

- (73) Majitel:
Yeda Research and Development Co., Ltd., 76100
Rehovot, IL
- (72) Původce:
Ety Klínger, 39930 Tel Aviv, IL
- (74) Zástupce:
Čermák a spol., JUDr. Karel Čermák, Elišky
Peškové 735/15, 150 00 Praha 5

- (54) Název užitého vzoru:
**Glatiramer acetát a terapeutická kompozice
s jeho obsahem pro použití k léčení s nízkou
frekvencí ošetření**

CZ 30474 U1

Glatiramer acetát a terapeutická kompozice s jeho obsahem pro použití k léčení s nízkou frekvencí ošetření

Oblast techniky

Řešení se týká glatiramer acetátu a terapeutické kompozice s jeho obsahem pro použití k léčení s nízkou frekvencí ošetření.

Dosavadní stav techniky

Roztroušená sklerosa (RS; anglická zkratka MS) je chronické vysilující onemocnění centrálního nervového systému (CNS). RS také bývá označována jako autoimunitní onemocnění. Aktivitu RS je možno monitorovat magnetickou resonancí (MRI) mozku, na základě trvalé akumulace postižení a také na základě frekvence a závažnosti relapsů.

Existuje pět hlavních forem roztroušené sklerozy:

1) *Benigní roztroušená sklerosa:*

Benigní roztroušená sklerosa je retrospektivní diagnosa, pro kterou jsou charakteristické 1 až 2 exacerbace s úplným zotavením bez trvalého postižení, přičemž po dobu 10 až 15 let po prvním nástupu nedochází k progresi onemocnění. Benigní roztroušená sklerosa však může progredovat na jiné formy roztroušené sklerozy.

2) *Relabující-remitující roztroušená sklerosa (RRRS)*

U pacientů trpících RRRS může docházet ke sporadickým exacerbacím nebo relapsům s obdobími remise. U pacientů s RRRS mohou, ale nemusí, být na MRI patrné léze a známky ztráty axonů.

3) *Sekundárně progresivní roztroušená sklerosa (SPRS)*

SPRS se může vyvinout z RRRS. Pacienti postižení SPRS mají relapsy se stále se snižující mírou regenerace během remise, méně časté remise a výraznější neurologické deficity než pacienti s RRRS. Na MRI pacientů s SPRS jsou patrné rozšířené komory, které jsou známkami atrofie corpus callosum, center středního mozku a míchy.

4) *Primárně progresivní roztroušená sklerosa (PPRS)*

Pro PPRS je charakteristická stálá progresivní zvěšující se neurologických deficitů bez významných atak a remisí. Na MRI pacientů s PPRS jsou patrné cerebrální léze, difúzní poškození míchy a známky ztráty axonů.

5) *Progresivní relabující roztroušená sklerosa (PRRS)*

Při PRRS jsou období akutních exacerbací, která jsou doprovázena rostoucími neurologickými deficity bez remisí. Na MRI pacientů trpících PRRS jsou patrné léze (Multiple sclerosis: its diagnosis, symptoms, types and stages, 2003, albany.net/about.tjc/multiple-sclerosis.html; What are the Types of Multiple Sclerosis?, 2005, imagnis.com/multiple-sclerosis/types-of-ms.asp?mode=1).

SPRS, PPRS a PRRS jsou souhrnně označovány jako chronická progresivní roztroušená sklerosa (Types of Multiple Sclerosis (RS), 2005, themcfox.com/multiple-sclerosis/types-of-ms/types-of-multi-ple-sclerosis.htm). Relabujícími formami roztroušené sklerozy jsou SPRS a překrývajícími se relapsy, RRRS a PRRS.

Glatiramer acetát (GA), směs polypeptidů, které všechny nemají stejnou aminokyselinovou sekvenci, je na trhu pod chráněným označením Copaxone®. GA obsahuje acetátové soli polypeptidů obsahujících L-glutamovou kyselinu, L-alanin, L-tyrosin a L-lysin, jejichž průměrné molární zlomky jsou 0,141, 0,427, 0,095, respektive 0,338. Průměrná molekulová hmotnost Copaxone® je v rozmezí 5000 až 9000 dalton. („Copaxone“, Physician’s Desk Reference, (2005), Medical Economics Co., Inc., (Montvale, N. J.), 3115.) Chemicky je glatiramer acetát uváděn jako acetát (sůl) polymeru L-glutamové kyseliny s L-alaninem, L-lysinem a L-tyrosinem.

Jeho struktura odpovídá vzorci:

(Glu, Ala, Lys, Tyr)_x. X CH₃COOH

(C₅H₉NO₄.C₃H₇NO₂.C₆H₁₄N₂O₂.C₉H₁₁NO₃) x'x CHO

CAS-147245-92-9

- 5 Copaxone® („Copaxone“, Úplná preskripční informulační (únor 2009), štítek (obal) schválený FDA) (20 mg glatiramer acetátu, na podávání injekcí jednou denně) je schválená terapie pro pacienty s první klinickou epizodou a znaky MRI, které jsou v souladu s roztroušenou sklerosou.

GA byl také popsán k použití při léčení jiných autoimunitních onemocnění (US patentová publikace č. 2002/0055466 A1 (R. Aharoni et al.), zánětlivých neautoimunitních onemocnění (US patentová publikace č. 2005/0014694 A1 (V. Wee Yong et al.); a US patentová publikace č. 2002/0077278 A1, zveřejněná 20. června 2002 (Young et al.)) a jiných onemocnění (US patentové publikace č. 2003/0004099 A1 a 2002/0037848 A1 (Eisenbach-Schwartz, et al.); US patent č. 6 514 938 vydaný 4. února 2003 (Gad et al.); mezinárodní PCT publikace WO 01/60392, zveřejněná 23. srpna 2001 (Gilbert et al.); mezinárodní PCT publikace WO 00/27417, zveřejněná 19. května 2000 (Aharoni et al.) a mezinárodní PCT publikace WO 01/97846, zveřejněná 27. prosince 2001 (Moses et al.)).

Ukázalo se, že subkutánní (s. c.) dávka 20 mg/den u pacientů s RS snižuje celkový počet enhancujících lézí stanovený MRI (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)).

Podle dat o bezpečnosti, která byla pro GA shromážděna při klinických studiích, je tento farmaceutický produkt bezpečný a dobře tolerovaný.

V tomto textu je popsán efektivní režim léčení s nízkou frekvencí podávání GA pacientům trpícím relabující formou roztroušené sklerosy, včetně pacientů, kteří prodělali první klinickou epizodu a mají znaky MRI, které jsou v souladu s roztroušenou sklerosou.

Podstata technického řešení

Řešení se týká způsobu zmírňování symptomu relaxující-remitující roztroušené sklerosy u humánního pacienta trpícího relabující-remitující roztroušenou sklerosou nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, při němž se humánnímu pacientovi podávají tři subkutánní injekce terapeuticky účinné dávky glatiramer acetátu během období 7 dnů, přičemž mezi jednotlivými subkutánními injekcemi je alespoň jeden den, tak, aby se u pacienta zmírnil symptom.

Toto řešení se také týká způsobu zvyšování snášenlivosti léčby GA u humánního pacienta, který trpí relabující-remitující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, při němž je snížena frekvence podávání subkutánních injekcí farmaceutické kompozice obsahující terapeuticky účinnou dávku glatiramer acetátu na třikrát během doby sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými injekcemi.

40 V dalším provedení je terapeuticky účinnou dávkou glatiramer acetátu 40 mg/ml.

Řešení se také týká použití glatiramer acetátu při přípravě léčiva na léčení relabující-remitující roztroušené sklerosy u humánního pacienta, který trpí relabující-remitující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, přičemž režim podávání léčiva představuje tři subkutánní injekce terapeuticky účinné dávky glatiramer acetátu během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi.

Řešení se dále týká použití glatiramer acetátu při přípravě léčiva na léčení relabující-remitující roztroušené sklerosy u humánního pacienta, který trpí relabující-remitující roztroušenou sklero-

sou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, přičemž léčivo je připravováno na režim podávání tří subkutánních injekcí terapeuticky účinné dávky glatiramer acetátu během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi.

5 Řešení se také týká použití glatiramer acetátu při přípravě léčiva na zvyšování snášenlivosti léčby GA u humánního pacienta, který trpí relabující-remitující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, přičemž režim podávání léčiva představují tři subkutánní injekce terapeuticky účinné dávky glatiramer acetátu během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi.

10 Řešení se dále týká použití glatiramer acetátu při přípravě léčiva na zvyšování snášenlivosti léčby GA u humánního pacienta, který trpí relabující-remitující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, přičemž léčivo je připraveno pro režim podávání tří subkutánních injekcí terapeuticky účinné dávky glatiramer acetátu během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi.

15 Řešení se týká glatiramer acetátu pro použití při léčení relabující-remitující roztroušené sklerosy u humánního pacienta, který trpí relabující-remitující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, třemi subkutánními injekcemi během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi.

20 Řešení se také týká glatiramer acetátu k použití při zvyšování snášenlivosti léčby GA u humánního pacienta, který trpí relabující-remitující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, třemi subkutánními injekcemi během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi.

Následuje podrobný popis řešení.

25 Řešení se týká způsobu zmírňování symptomu relaxující-remitující roztroušené sklerosy u humánního pacienta, který trpí relabující-remitující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, při němž se humánnímu pacientovi podávají tři subkutánní injekce terapeuticky účinné dávky glatiramer acetátu během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi tak, aby u pacienta došlo ke zmírnění symptomu.

30 V dalším provedení jsou tři injekce na každých sedm dnů a mezi jednotlivými injekcemi musí být alespoň jeden den. V dalším provedení lze jako možné injekční režimy uvést: den 1, den 3, den 5; den 1, den 3, den 6; den 1, den 3, den 7; den 1, den 4, den 6; den 1, den 4, den 7; den 1, den 5, den 7; den 2, den 4, den 6; den 2, den 4, den 7; den 2, den 5, den 7; nebo den 3, den 5, den 7.

V jenom provedení je součástí zmírňování symptomu snižování frekvence relapsů.

35 V dalším provedení je součástí zmírňování symptomu snižování středního kumulativního počtu Gd-enhancujících lézí v mozku pacienta.

V dalším provedení je součástí zmírňování symptomu snižování středního počtu nových T₂ lézí v mozku pacienta.

V dalším provedení je součástí zmírňování symptomu snižování kumulativního počtu enhancujících lézí na T₁-vážených obrazech u pacienta.

40 V dalším provedení je součástí zmírňování symptomu snižování mozkové atrofie u pacienta.

V dalším provedení je součástí zmírňování symptomu prodlužování doby do potvrzeného relapsu u pacienta.

- V dalším provedení je součástí zmírňování symptomu snižování celkového počtu potvrzených relapsů u pacienta.
- V dalším provedení je součástí zmírňování symptomu snižování progresu aktivity onemocnění monitorované MRI u pacienta.
- 5 V dalším provedení je součástí zmírňování symptomu snižování celkového objemu T₂ lézí u pacienta.
- V dalším provedení je součástí zmírňování symptomu snižování počtu nových hypointenzivních lézí na skenech na základě kontrastu T₁ u pacienta.
- 10 V dalším provedení je součástí zmírňování symptomu snižování celkového objemu hypointenzivních lézí na skenech na základě kontrastu T₁ u pacienta.
- V dalším provedení je součástí zmírňování symptomu snižování míry postižení měřené na základě skóre EDSS u pacienta.
- V dalším provedení je součástí zmírňování symptomu snižování změny ve skóre EDSS u pacienta.
- 15 V dalším provedení je součástí zmírňování symptomu snižování změny indexu chůze (ambulančního indexu) u pacienta.
- V dalším provedení je součástí zmírňování symptomu snižování míry postižení měřené podle dotazníku EuroQoL (EQ5D) u pacienta.
- V dalším provedení je součástí zmírňování symptomu snižování míry postižení měřené jako narušení pracovní produktivity a aktivit na základě dotazníku General Health (WPAI-GH) u pacienta.
- 20 V dalším provedení je farmaceutická kompozice v předplněné injekční stříkačce, přičemž injekci si může pacient aplikovat sám.
- V dalším provedení je terapeuticky účinná dávka glatiramer acetátu 40 mg/ml. V dalším provedení je terapeuticky účinná dávka glatiramer acetátu 40 mg/0,75 ml.
- 25 V dalším provedení pacientovi před zahájením subkutánních injekcí dosud nebyla aplikována léčba glatiramer acetátem.
- V jednom provedení je farmaceutická kompozice ve formě sterilního roztoku.
- V dalším provedení farmaceutická kompozice dále obsahuje mannitol.
- 30 V dalším provedení má farmaceutická kompozice pH v rozmezí 5,5 až 8,5.
- V jednom provedení má farmaceutická kompozice pH v rozmezí 5,5 až 7,0.
- V jednom provedení je oproti dennímu subkutánnímu podávání 20 mg glatiramer acetátu frekvence výskytu bezprostřední postinjekční reakce nebo frekvence výskytu lokální reakce snižena.
- 35 Řešení se také týká zvyšování snášenlivosti léčení GA u humánního pacienta, který trpí relabující-remitující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, při němž je frekvence subkutánních injekcí farmaceutické kompozice obsahující terapeuticky účinnou dávku glatiramer acetátu snížena na třikrát během doby sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými injekcemi.
- 40 V dalším provedení je součástí zvyšování snášenlivosti léčby GA u humánního pacienta, který trpí relabující formou roztroušené sklerosy, snížení frekvence výskytu bezprostřední postinjekční reakce.
- 45 V dalším provedení jsou bezprostřední postinjekční reakcí palpitace, pocity horka, zarudnutí, návaly horka, tachykardie, dušnost, nepříjemné pocity na hrudi, bolest na hrudi, nekardiální bolest na hrudi, astenie, bolest zad, bakteriální infekce, zimnice, cysta, faciální edém, horečka,

- chřipkový syndrom, infekce, zarudnutí v místě injekce, krvácení v místě injekce, indurace v místě injekce, zánět v místě injekce, zduření v místě injekce, bolest v místě injekce, pruritus v místě injekce, urtikárie v místě injekce, podlitina v místě injekce, bolest krku, bolest, migréna, synkopa, tachykardie, vasodilatace, anorexie, diareja, gastroenteritis, gastrointestinální porucha, nauzea, zvracení, ekchymosa, periferní edém, artralgie, agitovanost, úzkost, dezorientovanost, syndrom padající špičky (foot drop), hypertonie, nervozita, nystagmus, řečová porucha, tremor, vertigo, bronchitis, dyspnoe, laryngismus, rinitis, erytém, herpes simplex, pruritus, vyrážka, kožní nodulus, pocení, urtikárie, bolest ucha, oční porucha, dysmenorea, nucení na močení nebo vaginální kandidosa.
- 10 V dalším provedení je součástí zvyšování snášenlivosti léčení GA u humánního pacienta, který trpí relabující formou roztroušené sklerosy, snižování frekvence výskytu reakce v místě injekce.
- V dalším provedení je reakcí v místě injekce zarudnutí, krvácení, indurace, zánět, zduření, bolest, pruritus, urtikárie nebo podlitina, které se objeví bezprostředně okolo místa injekce.
- 15 V jednom provedení jedna klinická ataka zahrnuje klinickou epizodu optické neuritis, neostrého vidění, diplopie, mimovolních rychlých pohybů očí, slepoty, ztráty rovnováhy, tremoru, ataxie, vertiga, neobratnosti končetiny, snížení koordinace, slabosti jedné nebo více končetin, změnu svalového tonu, svalovou ztuhlost, spasmus, pocity mravenčení, parestézii, pocity pálení, bolesti svalů, faciální bolest, neuralgii trigeminu, ostré bodavé bolesti, palčivou štípanou bolest, zpomalení řeči, nezřetelné vyslovování, změny rytmu řeči, dysfáгии, únavu, problémy s močením (jako naléhavé močení, časté močení, neúplné vyprázdnění a inkontinence), problémy s defekací (jako zácpa a ztráta kontroly), impotence, pokles sexuální vzrušivosti, porucha čítí, citlivost na teplo, ztráta krátkodobé paměti, snížené soustředění nebo snížení schopnosti rozhodování nebo logického myšlení.
- 20 V dalším provedení má pacient před podáváním alespoň 1 cerebrální lézi, která je detekovatelná MRI a nasvědčuje roztroušené sklerose.
- 25 V dalším provedení je léze sdružená se zánětem mozkové tkáně, poškozením myelinového pouzdra nebo axonálním poškozením.
- V dalším provedení je lézí demyelinizační léze bílé hmoty patrná na MRI mozku.
- V dalším provedení mají léze bílé hmoty průměr alespoň 3 mm.
- 30 Řešení se také týká použití glatiramer acetátu při přípravě léčiva na léčení relabující-remitující roztroušené sklerosy u humánního pacienta, který trpí relabující-remitující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, přičemž režim podávání léčiva představují tři subkutánní injekce terapeuticky účinné dávky glatiramer acetátu během období sedmi dnů s alespoň
- 35 jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi.
- Řešení se dále týká použití glatiramer acetátu při přípravě léčiva na léčení relabující-remitující roztroušené sklerosy u humánního pacienta, který trpí relabující-remitující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, přičemž léčivo je připravováno na režim podávání tří subkutánních injekcí terapeuticky účinné dávky glatiramer acetátu během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi.
- 40
- Řešení se dále týká použití glatiramer acetátu při přípravě léčiva na zvyšování snášenlivosti léčby GA u humánního pacienta, který trpí relabující-remitující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, přičemž režim podávání léčiva představují tři subkutánní injekce terapeuticky účinné dávky glatiramer acetátu během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi.
- 45
- Řešení se dále týká použití glatiramer acetátu při přípravě léčiva na zvyšování snášenlivosti léčby GA u humánního pacienta, který trpí relabující-remitující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní
- 50

roztroušené sklerosy, přičemž léčivo je připravováno na režim podávání tří subkutánních injekcí terapeuticky účinné dávky glatiramer acetátu během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi.

Řešení se dále týká glatiramer acetátu pro použití při léčení relabující-remitující roztroušené sklerosy u humánního pacienta, který trpí relabující-remitující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, třemi subkutánními injekcemi během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi.

Řešení se také týká glatiramer acetátu k použití při zvyšování snášenlivosti léčby GA u humánního pacienta, který trpí relabující-remitující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, třemi subkutánními injekcemi během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi.

Definice

Pod pojmem „bezprostřední postinjekční reakce“ (IRPR) se v tomto textu rozumí reakce, jako palpitace, pocity horka, zarudnutí, návaly horka, tachykardie, dušnost, nepříjemné pocity na hrudi, bolest na hrudi a nekardiální bolest na hrudi, které se objevují bezprostředně po injekci. K reakcím se také řadí astenie, bolest zad, bakteriální infekce, zimnice, cysta, faciální edém, horečka, chřipkový syndrom, infekce, zarudnutí v místě injekce, krvácení v místě injekce, indurace v místě injekce, zánět v místě injekce, zduření v místě injekce, bolest v místě injekce, pruritus v místě injekce, urtikárie v místě injekce, podlitina v místě injekce, bolest krku, bolest, migréna, synkopa, tachykardie, vasodilatace, anorexie, diarea, gastroenteritis, gastrointestinální porucha, nauzea, zvracení, ekchymosa, periferní edém, artralgie, agitovanost, úzkost, dezorientovanost, syndrom padající špičky (foot drop), hypertonie, nervozita, nystagmus, řečová porucha, tremor, vertigo, bronchitis, dyspnoe, laryngismus, rinitis, erytém, herpes simplex, pruritus, vyrážka, kožní nodulus, pocení, urtikárie, bolest ucha, oční porucha, dysmenorea, nucení na močení a vaginální kandidosa.

Pod pojmem „reakce v místě injekce“ (ISR) se rozumí reakce, jako erytém, krvácení, indurace, zánět, zbytnění, bolest, pruritus, urtikárie a podlitina, které se vyskytují bezprostředně okolo místa injekce.

Pod pojmem „snášenlivost“ se v tomto textu rozumí míra diskomfortu spojená s léčením GA. Snášenlivost souvisí s frekvencí a závažností postinjekčních reakcí a reakcí v místě injekce. Snášenlivost má vliv na dobu adherence pacienta k léčbě GA.

Pod pojmem „Gd-enhancující léze“ se rozumí léze, které jsou následkem narušení hematoencefalické bariéry, které se objevují na kontrastních studiích, při kterých se používá kontrastních látek na bázi gadolinia. Vychytávání gadolinia poskytuje informaci o stáří léze, jelikož se gadolinium enhancující léze typicky objevují během šestitýdenního období tvorby léze.

Pod pojmem „T₁-vážený MRI obraz“ se rozumí obraz MR, na kterém je zesílen T₁ kontrast, čímž lze vizualizovat léze. Abnormální oblasti na T₁ - váženém MRI obrazu jsou „hypointenzivní“ a jeví se jako tmavé skvrny. Tyto skvrny jsou obvykle starší léze.

Pod pojmem „T₂-vážený MRI obraz“ se rozumí obraz MR, na kterém je zesílen T₂ kontrast, čímž lze vizualizovat léze. T₂ léze představují novou zánětlivou aktivitu.

Pod pojmem „jednotková dávka“ se rozumí fyzikálně diskrétní jednotka vhodná jako jedna aplikační dávka pro léčený pacient, která obsahuje terapeuticky účinné množství účinné sloučeniny spolu s potřebným farmaceutickým nosičem, například injekční stříkačka.

Pod pojmem „klinicky izolovaný syndrom“ (CIS) se v tomto textu rozumí 1) jediná klinická ataka nasvědčující RS a 2) alespoň jedna léze nasvědčující RS. Jako příklad lze uvést případ pacienta, který má alespoň 1 cerebrální lézi, kterou lze detekovat MRI a která nasvědčuje roztroušené sklerose. Jako další příklad lze uvést lézi, která je sdružená se zánětem mozkové tkáně, poškozením myelinového pouzdra nebo axonálním poškozením. Jako další příklad lze uvést lézi,

kteřou je demyelinizační léze bílé hmoty patrná na MRI mozku. Jako další příklad lze uvést léze bílé hmoty, které mají průměr alespoň 3 mm.

Pojem „jediná klinická ataka“ se používá jako synonymum pojmů „první klinická epizoda“, „první klinická ataka“ a „první klinická příhoda“, která například představuje klinickou epizodu optické neuritis, neostrého vidění, diplopie, mimovolních rychlých pohybů očí, slepoty, ztráty rovnováhy, tremoru, ataxie, vertiga, neobratnosti končetiny, snížení koordinace, slabosti jedné nebo více končetin, změny svalového tonu, svalové ztuhlosti, spasmů, pocitů mravenčení, parestézie, pocitů pálení, bolesti svalů, faciální bolesti, neuralgie trigeminu, ostré bodavé bolesti, palčivé štípnuté bolesti, zpomalení řeči, nezřetelného vyslovování, změny rytmu řeči, dysfágie, únavy, problémů s močením (jako je naléhavé močení, časté močení, neúplné vyprázdnění a inkontinence), problémů s defekací (jako je zácpa a ztráta kontroly), impotence, poklesu sexuální vzrušivosti, poruchy čítí, citlivosti na teplo, ztráty krátkodobé paměti, sníženého soustředění nebo snížení schopnosti rozhodování nebo logického myšlení.

Kritérii definovanými v publikaci Poser et al. Neurology, March 1983, 13 (3): 227-230, které se používají k určování, zda pacient splňuje podmínku, která je v souladu s klinicky definitivní roztroušenou sklerosou (CDRS) jsou:

- dvě ataky a klinický důkaz dvou individuálních lézí nebo
- dvě ataky; klinický důkaz jedné léze a paraklinický důkaz další individuální léze.

Ataka (také označovaná jako exacerbace, vzplanutí či relaps) je klinicky definována jako náhlé objevení či zhoršení symptomu nebo symptomů neurologické dysfunkce, které je nebo není objektivně prokázáno.

Klinický důkaz léze je definován jako známka neurologické dysfunkce, kterou lze prokázat neurologickým vyšetřením. Abnormální známka je součástí klinického důkazu, i když již netrvá, ale byla v minulosti zaznamenána kompetentním hodnotitelem.

Paraklinický důkaz léze je definován jako prokázání existence léze CNS, která nemá klinické známky, ale která mohla, ale nemusela, mít symptomy v minulosti, pomocí různých testů a postupů. Takový důkaz může být založen na testu horkou koupelí, studiích s evokovanými potenciály, neurozobrazovacích metodách a expertním neurologickým vyšetřením. Tyto testy jsou považovány za rozšíření neurologického vyšetření, a nikoliv za laboratorní postupy.

Pod pojmem „glatiramoid“ se v tomto textu rozumí složitá směs acetátových solí syntetických polypeptidů, které nejsou uniformní, pokud jde o molekulovou hmotnost a sekvence.

Řešení je ilustrováno v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah řešení, který je dán připojenými Nároky na ochranu, v žádném ohledu neomezuje.

35 Příklady uskutečnění technického řešení

Příklad 1:

Mezinárodní multicentrická randomizovaná studie fáze III s paralelními skupinami prováděná na pacientech s relabující-remitující roztroušenou sklerosou (RRRS) za účelem zhodnocení účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti injekce glatiramer acetátu (GA) 40 mg/ml podávané třikrát týdně subkutánními injekcemi oproti placebo, jako dvojitě zaslepená.

Metody:

Studie je určena k výběru tří dnů za týden na injekci. Každých sedm dnů byly podávány tři injekce, přičemž mezi jednotlivými injekcemi musel být alespoň jeden den.

Trvání studie:

- 45 • Fáze skríningu: 1 měsíc

• Fáze kontrolovaná placebem (PC): 12 měsíců se 40 mg/ml nebo odpovídajícím placebem při podávání třikrát týdně subkutánní injekcí.

• Otevřené (OL) prodloužení: Všichni pacienti budou pokračovat v léčbě GA 40 mg/ml při podávání jednou za týden, dokud tato dávka nebude dostupná na trhu pro léčení pacientů s relabující-remitující sklerosou (RRRS) nebo dokud tato dávka pro RS nebude zadavatelem zastavena.

Populace:

Pacienti s RRRS

Počet pacientů:

1350 pacientů

Úkol(y) studie:

Hodnocení účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti injekce glatiramer acetátu (GA) 40 mg/ml podávané třikrát týdně ve srovnání s placebem při dvojité zaslepené studii.

Plán studie:

Vhodní pacienti jsou randomizováni v poměru 2:1 (40 mg: placebo) a zařazeni do jednoho z následujících tří ramen (podle terapie) :

1. 40 mg s. c. GA třikrát týdně (900 pacientů)

2. Odpovídající placebo třikrát týdně (450 pacientů)

V průběhu fáze PC jsou pacienti hodnoceni v zařízeních, ve kterých je prováděna studie, při celkem 7 naplánovaných návštěvách v měsících: -1 (skrining), 0 (výchozí), 1, 3, 6, 9 a 12 (konec fáze PC).

Pacientům, kteří úspěšně dokončili studii, je nabídnuta možnost vstoupit do prodloužené studie, která je prováděna jako otevřená, ve které budou všichni pacienti pokračovat v léčení dávkou GA 40 mg/ml. Toto léčení bude prováděno, dokud dávka Ga 40 mg/ml nebude dostupná na trhu pro léčení pacientů s relabující-remitující roztroušenou sklerosou (RRRS) nebo dokud zadavatel nezastaví vývoj tohoto aplikačního režimu.

Poslední návštěva ve fázi PC bude sloužit jako výchozí návštěva fáze OL. Součástí této fáze budou plánované návštěvy každé 3 měsíce po dobu prvních 12 měsíců a následně plánované návštěvy každých 6 týdnů a ukončením této fáze bude poslední návštěva.

V průběhu studie byla v uvedených časových bodech provedena následující vyšetření (bez ohledu na zařazení podle typu terapie):

• Při každé návštěvě v rámci studie jsou měřeny životní funkce.

• V měsících -1 (skrining), 0 (výchozí), 6, 12 (konec fáze PC) a poté každých 6 měsíců se provádí tělesná prohlídka. Kromě toho bude tělesná prohlídka provedena při poslední návštěvě fáze OL.

• Provádějí se následující klinické testy bezpečnosti:

○ Celkový krevní obraz (CBC) s diferenciálem - při všech plánovaných návštěvách ve fázi PC a následně každých 12 měsíců. Kromě toho se tento test bude provádět při poslední návštěvě fáze OL.

○ Chemická analýza séra (elektrocyty, kreatinin, močovina a jaterní enzymy) a analýza moči – při všech naplánovaných návštěvách ve fázi PC a následně každých 12 měsíců. Kromě toho se tento test bude provádět na poslední návštěvě ve fázi OL.

○ β -hCG v séru u žen, které mohou otěhotnět, se provádí v měsících -1 (skrining), 0 (výchozí), 12 (konec fáze PC) a následně každých 12 měsíců. Kromě toho se tento test bude provádět na poslední návštěvě ve fázi OL.

- EKG se provádí v měsících -1 (skrining), 0 (výchozí), 12 (konec fáze PC) a následně každých 12 měsíců. Kromě toho bude EKG prováděno při poslední návštěvě fáze OL.
- Rentgen hrudníku se provádí v měsíci -1 (skrining), pokud nebyl proveden během 6 měsíců před skriningovou návštěvou.
- 5 • V průběhu celé studie se monitorují nežádoucí příhody (AE).
- V průběhu celé studie se sleduje souběžná medikace.
- V měsících -1 (skrining), 0 (výchozí), 3, 6, 9, 12 (konec fáze PC) a následně každých 6 měsíců se provádějí neurologické testy [funkčních systémů (FS), na rozšířené stupnici stavu postižení (EDSS), indexu chůze (AI), funkčních systémů (FS)]. Kromě toho se neurologické testy provádějí při poslední návštěvě fáze OL.
- 10 • Celkový zdravotní stav se hodnotí za použití dotazníku EuroQoL (EQ5D) měsících 0 (výchozí) a 12 (konec fáze PC).
- Další životní parametry se hodnotí za použití dotazníku WPAI (Work Productivity and Activities Impairment) v měsíci 0 (výchozí), 3, 6, 9 a 12 (konec fáze PC).
- 15 • Všichni pacienti podstoupí MR v měsících 0 (13-7 dnů před výchozí návštěvou), 6 a 12 (konec fáze PC). Podle výsledků fáze PC se zadavatel může rozhodnout provádět MR při poslední návštěvě fáze OL.
- Během celé studie se potvrzují/monitorují relapsy.

Vedlejší studie:

- 20 • Vzorky krve na analýzu protilátek proti GA se odebírají všem pacientům v měsících 0 (výchozí), 1, 3, 6, 9, 12 (konec fáze PC), 18 a 24.
- Vzorky krve na stanovení proliferace PBL při odpovědi na GA a jiných imunologických parametrů se odebírají podsouboru pacientů v měsících 0 (výchozí), 1, 3, 6 a 12 (konec fáze PC).
- 25 • Vzorky krve na farmakogenetickou (PGx) analýzu se odebírají všem pacientům dvakrát v průběhu studie, přednostně v měsíci 0 (výchozí) a 1.

Povolenou léčbou relapsu roztroušené sklerozy bude intravenosní methylprednisolon 1 g/den po dobu 5 po sobě následujících dnů.

Kritéria dalšího informovaného souhlasu

- 30 Po potvrzené diagnóze relapsu RS (jak je definován v protokolu) nebo zvýšení EDSS o 1,5 bodu nebo více, které trvá alespoň 3 měsíce, se provedou následující opatření:

- Subjekt je znovu informován o medikaci při RS, která je v současné době k dispozici a možnosti ukončit studii, jak je uvedeno na formuláři informovaného souhlasu.
- Pokud si pacient přeje pokračovat ve studii při stejném zařazení podle terapie, je požádán, aby znovu podepsal formulář informovaného souhlasu.

- 35 Studie je po celou dobu pozorně monitorována pověřenými pracovníky zadavatele a také externí nezávislou komisí monitorující údaje (DMC), aby byla zajištěna duševní a fyzická integrita pacientů.

Kritéria pro přijetí/vyřazení

Kritéria pro přijetí

- 40 • Pacienti musejí mít potvrzenou a zdokumentovanou diagnosu, RS jak je definována v revidovaných McDonaldových kritériích (Ann Neurol, 2005:840-846), s relabujícím-remitujícím průběhem.
- Pacienti musejí být při skriningové návštěvě i výchozí návštěvě mobilní podle skóre EDSS 0-5,5

- Pacienti musejí být bez relapsu a mít stabilní neurologický stav a nesmějí být léčeny kortikosteroidy [intravenosně (IV), intramuskulárně (IM) a/nebo per os (PO)] nebo ACTH po dobu 30 dnů před skríníngem (měsíc -1) a mezi skríníngovou návštěvou (měsíc -1) a výchozí návštěvou (měsíc 0)
- 5
- Pacienti museli prodělat:
 - alespoň jeden zdokumentovaný relaps během 12 měsíců přes skríníngem nebo
 - alespoň dva zdokumentované relapsy během 24 měsíců přes skríníngem nebo
 - jeden zdokumentovaný relaps v období 12 až 24 měsíců před skríníngem s alespoň jednou zdokumentovanou T₁- Gd-enhancující lézí na MR prováděné v průběhu 12 měsíců přes skríníngem
- 10
- Pacienti musejí být ve věku 18 až 55 let (včetně).
 - Ženy, které mohou otěhotnět, musejí provádět alespoň jednu vhodnou metodu antikoncepce [jako metodu antikoncepce vhodnou při této studii lze uvést: chirurgickou sterilizaci, nitroděložní tělísko, perorální antikoncepci, antikoncepční náplast, dlouhodobou injekční antikoncepci, vasktomii partnera nebo zdvojenou bariérovou metodu (kondom nebo pesar se spermicidem)].
- 15
- Před vstupem do studie musejí být pacienti schopni podepsat a datovat písemný informovaný souhlas.
 - Pacienti musejí být po dobu studie ochotní a schopní vyhovět požadavkům protokolu.
- Kritéria pro vyřazení:
- 20
- Pacienti s progresivními formami RS.
 - Užívání experimentálních nebo testovaných léčiv a/nebo účast na lékových klinických studiích během 6 měsíců před skríníngem.
 - Užívání imunosupresiva (jako mitoxantronu (Novantrone®)) nebo cytotoxických činidel, během 6 měsíců před skríníngovou návštěvou.
- 25
- Předchozí užívání natalizumabu (Tysabri®) nebo jakýchkoliv jiných monoklonálních protilátek v průběhu 2 let před skríníngem.
 - Užívání kladribinu v průběhu 2 let před skríníngem.
 - Dřívější léčba imunomodulátory (jako IFN β 1a a 1b a IV imunoglobulinem (IVIg) v průběhu 2 let před skríníngem.
- 30
- Dřívější užívání GA nebo jakéhokoliv jiného glatiramoidu.
 - Dlouhodobá (delší než 30 po sobě následujících dnů) systémová (IV, PO nebo IM) léčba kortikosteoridy v průběhu 6 měsíců před skríníngovou návštěvou.
 - Předchozí celotělové ozařování nebo ozařování všech lymfatických uzlin.
 - Předchozí léčba kmenovými buňkami, autologní transplantace kostní dřeně nebo allogenní transplantace kostní dřeně.
- 35
- Znamý stav positivity na virus lidské imunitní nedostatečnosti (HIV).
 - Gravidita nebo kojení.
 - Pacienti s klinicky významným a nestabilním zdravotním nebo chirurgickým stavem, který by znemožňoval bezpečnou a plnou účast ve studii, hodnoceným na základě zdravotní anamnézy, tělesné prohlídky, EKG, laboratorních testů a rentgenu hrudníku. Jako takové stavy lze uvést onemocnění jater, ledvin nebo metabolické onemocnění, systémové onemocnění, akutní infekci, probíhající onkologické onemocnění nebo onkologické onemocnění v 5leté anamnéze, velkou psychiatrickou poruchu, abúzus drog a/nebo alkoholu a alergie v anamnéze, které by podle názoru hodnotitele mohly být na závalu,
- 40

- Citlivost na gadolinium v anamnéze.
- Neschopnost podstoupit MRI.
- Známá hypersenzitivita na mannitol.

Způsob a léková forma:

- 5
- Glatiramer acetát 40 mg v 1 ml na pacientánní injekci v předplněné injekční stříkačce (PFS) podávaný třikrát týdně.
 - Odpovídající placebo injekce (mannitol v 1 ml WFI) na subkutánní injekci v předplněné injekční stříkačce (PFS)

Cílové proměnné:

10 Primární cílová proměnná:

- Celkový počet potvrzených relapsů v průběhu 12měsíční fáze PC.

Sekundární cílová proměnná:

- 15
- Počet T₂ lézí v měsíci 12 (konec fáze PC) ve srovnání s výchozím skenem.
 - Kumulativní počet enhancujících lézí na T₁-vážených obrazech pořízených v měsících 6 a 12 (konec fáze PC).
 - Atrofie mozku definovaná procentní změnou objemu mozku vzhledem k výchozí hodnotě do měsíce 12 (konec fáze PC).

Exploratorní proměnné:

Exploratorně se provádějí následující analýzy:

- 20
- Doba do prvního potvrzeného relapsu během fáze kontrolované placebem.
 - Podíl pacientů bez relapsu během fáze kontrolované placebem.
 - Celkový počet potvrzených relapsů v průběhu fáze kontrolované placebem vyžadujících hospitalizaci a/nebo IV steroidy.
- 25
- Podíl (%) pacientů s progresí potvrzenou EDSS v průběhu fáze kontrolované placebem (progrese o alespoň 1 bod trvající po dobu alespoň 3 měsíců).
 - Změna skóre EDSS od výchozí hodnoty do měsíce 12 (konec fáze kontrolované placebem).
 - Změna skóre indexu chůze od výchozí hodnoty do měsíce 12 (konec fáze kontrolované placebem).
 - Celkový objem T₂ lézí v měsíci 12 (konec fáze kontrolované placebem).
- 30
- Počet nových hypointenzivních lézí na skenech na základě kontrastu T₁ v měsíci 12 (konec fáze kontrolované placebem) ve srovnání s výchozím skenem.
 - Celkový objem hypointenzivních lézí na skenech na základě kontrastu T₁ v měsíci 12 (konec fáze kontrolované placebem).
- 35
- Atrofie mozku definovaná procentní změnou od výchozí hodnoty do měsíce 12 (konec fáze kontrolované placebem) normalizovaného objemu šedé hmoty a normalizovaného objemu bílé hmoty.
 - Celkový zdravotní stav hodnocený pomocí dotazníku EuroQoL (EQ5D).
 - Hodnocení vlivu celkového zdravotního stavu a závažnosti symptomů na práci jako pracovní produktivita a narušení aktivit za použití dotazníku General Health (WPAI-GH).
- 40 Snášlivost:
- Podíl pacientů (%), kteří studii ukončili předčasně, důvod předčasného ukončení a doba do odchodu.

- Podíl pacientů (%), kteří studii ukončili předčasně kvůli AE a doba do odchodu.

Statistika:

Velikost vzorku při této studii byla zvažována na základě následujících předpokladů:

- 5 • Počet individuálních pacientů s potvrzenými relapsy v průběhu jednoletého období odráží Poissonův proces s individuální mírou výskytu λ_i a tyto individuální míry výskytu λ_i jsou distribuovány exponenciálně se středním $1/\theta$, kde θ představuje anualizovanou míru výskytu relapsů v populaci. Takto se získá model celkového počtu potvrzených relapsů jako Over Dispersed Poissonovo rozdělení.
- 10 • Předpokládaná anualizovaná míra výskytu relapsů přepočtená je u populace neléčených pacientů $\theta=0,35$ relapsu za rok.
- Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně snižuje anualizovanou míru výskytu relapsů u populace pacientů ve srovnání se skupinou, které se podává placebo, o 30 % nebo více. Předpokládaná anulaizovaná míra výskytu relapsů u populací léčených GA je tedy $\theta=0,245$ relapsu za rok nebo menší.

15 Kromě toho se při výpočtu velikosti vzorku bere v úvahu, že:

- 15 % pacientů předčasně ukončí studii. Tato míra se bere v úvahu při výpočtech, jelikož pacient, který předčasně ukončí studii, průměrně přispívá 6 měsíci expozice terapii.

20 Pro udržení experimentální chyby typu 1 při porovnávání několika terapeutických ramen s placebem se použije Hochbergovy vzestupné (step-up) modifikace Bonferroniho metody a hodnoty p pro IA se vypočítají za použití O'Brien-Flemingových alfa-spending funkcí.

25 Při simulační studii s výše uvedenými základními předpoklady za použití kvazivěrohodnostní (over-dispersed) Poissonovy regrese (SAS® PROC GENMOD) se ukázalo, že při zjištění významného rozdílu v celkovém počtu potvrzených relapsů (viz výše) bude přibližně 90 % sílu poskytovat celkem 1350 pacientů (900 pacientů v rameni se 40 mg GA a 450 pacientů v rameni s placebem).

Analýza celkového počtu potvrzených relapsů během studie je založena na kvazipravděpodobnostní Poissonově regresi s výběrovým rozptylem větším než je výběrový průměr (over-dispersed) s adjustací na počátek.

30 Analýza počtu nových T_2 lézí v měsíci 12 a kumulativního počtu enhancujících lézí na T_1 -vážených obrazech pořizených v měsících 6 a 12 je založena na negativní binomické regresi s adjustací na počátek.

Analýza atrofie mozku bude založena na analýze kovariance (ANCOVA).

Výsledky

Primární cílové proměnné:

35 Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně ve srovnání se skupinou s placebem snižuje anualizovanou míru výskytu relapsů u populace pacientů o 30 % nebo více. Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně je při snižování anualizované frekvence relapsů u populace pacientů alespoň tak účinné jako denní podávání 20 mg GA s. c.

Sekundární cílové proměnné:

40 • Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně významně snižuje počet nových T_2 lézí v měsíci 12. Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně je při snižování počtu nových T_2 lézí v měsíci 12 alespoň tak účinné jako denní podávání 20 mg GA s. c.

45 • Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně významně snižuje kumulativní počet enhancujících lézí na T_1 -vážených obrazech pořizených v měsících 6 a 12. Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně je při snižování kumulativního počtu enhancujících lézí na T_1 -vážených obrazech pořizených v měsících 6 a 12 alespoň tak účinné jako denní podávání 20 mg GA s. c.

- Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně významně snižuje atrofii mozku definovanou jako procentní změna objemu mozku vzhledem od počátku do měsíce 12.

Exploratorní cílové ukazatele:

- 5 • Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně významně prodlužuje dobu do prvního potvrzeného relapsu v průběhu fáze kontrolované placebem. Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně je při prodlužování doby do prvního potvrzeného relapsu v průběhu fáze kontrolované placebem alespoň tak účinné jako denní podávání 20 mg GA s. c.
- 10 • Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně výrazně zvyšuje podíl pacientů bez relapsu v průběhu fáze kontrolované placebem. Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně je při zvyšování podílu pacientů bez relapsu v průběhu fáze kontrolované placebem alespoň tak účinné jako denní podávání 20 mg GA s. c.
- 15 • Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně významně zvyšuje podíl pacientů bez relapsu v průběhu fáze kontrolované placebem. Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně je při zvyšování podílu pacientů bez relapsu v průběhu fáze kontrolované placebem alespoň tak účinné jako denní podávání 20 mg GA s. c.
- 20 • Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně významně snižuje celkový počet potvrzených relapsů v průběhu fáze kontrolované placebem vyžadujících hospitalizaci a/nebo IV steroidy. Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně je při snižování počtu potvrzených relapsů v průběhu fáze kontrolované placebem vyžadujících hospitalizaci a/nebo IV steroidy alespoň tak účinné jako denní podávání 20 mg GA s. c.
- 25 • Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně významně snižuje progresi aktivity onemocnění monitorovaného pomocí MRI u pacienta. Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně je při snižování progresu aktivity onemocnění monitorovaného pomocí MRI u pacienta je alespoň tak účinné jako denní podávání 20 mg GA s. c.
- 30 • Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně významně snižuje celkový objem T₂ lézí v měsíci 12. Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně je při snižování celkového objemu T₂ lézí v měsíci 12 alespoň tak účinné jako denní podávání 20 mg GA s. c.
- 35 • Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně významně snižuje počet nových hypointenzivních lézí na skenech na základě kontrastu T₁ v měsíci 12 ve srovnání s výchozím skenem. Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně je při snižování počtu nových hypointenzivních lézí na skenech na základě kontrastu T₁ v měsíci 12 ve srovnání s výchozím skenem alespoň tak účinné jako denní podávání 20 mg GA s. c.
- 40 • Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně významně snižuje celkový objem hypointenzivních lézí na skenech na základě kontrastu T₁ v měsíci 12. Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně je při snižování celkového objemu hypointenzivních lézí na skenech na základě kontrastu T₁ v měsíci 12 alespoň tak účinné jako denní podávání 20 mg GA s. c.
- 45 • Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně významně snižuje atrofii mozku definovanou jako procentní změna normalizovaného objemu šedé hmoty a normalizovaného objemu bílé hmoty od počátku do měsíce 12. Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně je při snižování atrofie mozku definované jako procentní změna normalizovaného objemu šedé hmoty a normalizovaného objemu bílé hmoty od počátku do měsíce 12 alespoň tak účinné jako denní podávání 20 mg GA s. c.
- Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně významně snižuje míru postižení měřenou na základě skóre EDSS. Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně je při snižování míry postižení měřenou na základě skóre EDSS alespoň tak účinné jako denní podávání 20 mg GA s. c.
- Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně významně snižuje podíl (%) pacientů s progresí potvrzenou EDSS v průběhu fáze kontrolované placebem (progrese o alespoň 1 bod EDSS trvající po dobu alespoň 3 měsíců). Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně je při snižování podílu (%) pacientů s progresí potvrzenou EDSS v průběhu fáze kontrolované placebem (progrese o alespoň 1 bod EDSS trvající po dobu alespoň 3 měsíců) alespoň tak účinné jako denní podávání 20 mg GA s. c.

- Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně významně snižuje změnu ve skóre EDSS od počátku do měsíce 12 (konec fáze kontrolované placebem). Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně je při snižování změny ve skóre EDSS od počátku do měsíce 12 (konec fáze kontrolované placebem) alespoň tak účinné jako denní podávání 20 mg GA s. c.
- 5 • Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně významně snižuje změnu indexu chůze od počátku do měsíce 12 (konec fáze kontrolované placebem). Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně je při snižování změny indexu chůze od počátku do měsíce 12 (konec fáze kontrolované placebem) alespoň tak účinné jako denní podávání 20 mg GA s. c.
- 10 • Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně významně snižuje míru postižení měřenou podle dotazníku EuroQoL (EQ5D). Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně je při snižování míry postižení měřenou podle dotazníku EuroQoL (EQ5D) alespoň tak účinné jako denní podávání 20 mg GA s. c.
- 15 • Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně významně snižuje míru postižení měřenou jako narušení pracovní produktivity a aktivit na základě dotazníku General Health (WPAI-GH). Léčení 40 mg GA s. c. třikrát týdně je při snižování míry postižení měřené jako narušení pracovní produktivity a aktivit na základě dotazníku General Health (WPAI-GH) alespoň tak účinné jako denní podávání 20 mg GA s. c.

Diskuse

Výraznou nevýhodou léčení GA je nutnost denního podávání injekcí, což může být nepohodlné. Jako nežádoucí reakce byly kromě toho při všech klinických testech nejčastěji pozorovány reakce v místě injekce, což uváděla většina pacientů, kterým byl podáván GA. Při kontrolovaných studiích byl podíl pacientů, kteří alespoň jednou uváděli tyto reakce vyšší po léčení GA (70 %) než po injekcích placebo (37 %). Většina obvykle uváděných reakcí v místě injekce, které byly častěji uváděny u pacientů s GA než u pacientů s placebem, představovala zarudnutí, bolest, zbytnění, pruritus, edém, zánět a hypersenzitivitu.

25 Vyřešení nevýhod, kterými trpí současná léčba GA, však brání několik překážek a omezení. Předně je subkutánní podávání léčiv omezeno přijatelným injekčním objemem. Typicky není možné podávat více než 1 až 2 ml roztoku (Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. Drug Deliv Technol, June 2009; 9(6): 38-42). Za druhé, v místě podání injekce existuje potenciál pro degradaci léčiva, což vede ke snížení jeho biologické dostupnosti. Za třetí, na základě fyzikálněchemických vlastností léčiva může docházet k lokálnímu zachycení v intersticiálním prostoru, což vede k dalšímu lokalizovanému podráždění, vysrážení léčiva a nežádoucím účinkům závislým na koncentraci (Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. Drug Deliv Technol, červen 2009; 9(6): 38-42). A konečně - kvůli složitému farmakokinetickému chování léčiva jsou změny ve frekvenci podávání nepředvídatelné a vyžadují empirické testování. Při kontrolovaných klinických testech se například prokázalo, že účinnost IFN β -1b při léčení RS, compliance pacientů, účinnost a snášenlivost jsou ovlivňovány použitým aplikačním režimem. Pouhé zvýšení dávky IFN β -1b není pro zvýšení účinnosti dostatečné, musí se zvýšit také frekvence podávání (Luca Durelli, J Neurol (2003) 250 [Suppl 4]).

40 V tomto dokumentu je tedy popsán efektivní režim léčení s nízkou frekvencí podávání GA pacientům trpícím relabující formou roztroušené sklerozy, včetně pacientů, kteří prodělali první klinickou epizodu a mají znaky MRI, které jsou v souladu s roztroušenou sklerosou. Na základě výsledků tohoto aplikačního režimu při těchto studiích se také předpokládá, že režim podávání tří s. c. injekcí během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými injekcemi bude také fungovat při léčení pacientů, kteří prodělali klinicky izolovaný syndrom (CIS). To se zakládá na skutečnosti, že podle PCT mezinárodní přihlášky PCT/US2008/013146 (viz mezinárodní zveřejněná přihláška WO 2009/070298 a také US zveřejněnou patentovou přihlášku US 2009-0149541 A1) funguje režim s denní s. c. 20 mg injekcí.

Další aspekty a provedení technického řešení jsou uvedeny v následujících číslovaných odstavcích:

- 50 1. Způsob zmírňování symptomu relabující-remitující roztroušené sklerozy u humánního pacienta, který trpí relaxující-remitující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první

- klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerozy, při němž se humánnímu pacientovi podávají tři subkutánní injekce terapeuticky účinné dávky glatiramer acetátu během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi tak, aby u pacienta došlo ke zmírnění symptomu.
- 5 2. Způsob podle odstavce 1, při němž zmírňování symptomu zahrnuje snižování frekvence relapsů.
3. Způsob podle odstavce 1 nebo 2, při němž zmírňování symptomu zahrnuje snižování středního kumulativního počtu Gd-enhancujících lézí v mozku pacienta.
- 10 4. Způsob podle kteréhokoliv z odstavců 1-3, při němž zmírňování symptomu zahrnuje snižování středního počtu nových T₂ lézí v mozku pacienta.
5. Způsob podle kteréhokoliv z odstavců 1-4, při němž zmírňování symptomu zahrnuje snižování kumulativního počtu enhancujících lézí na T₁-vážených obrazech.
6. Způsob podle kteréhokoliv z odstavců 1-5, při němž zmírňování symptomu zahrnuje snižování mozkové atrofie u pacienta.
- 15 7. Způsob podle kteréhokoliv z odstavců 1-6, při němž zmírňování symptomu zahrnuje prodlužování doby do potvrzeného relapsu u pacienta.
8. Způsob podle kteréhokoliv z odstavců 1-7, při němž zmírňování symptomu zahrnuje snižování celkového počtu potvrzených relapsů u pacienta.
9. Způsob podle kteréhokoliv z odstavců 1-8, při němž zmírňování symptomu zahrnuje snižování 20 progresu aktivity onemocnění monitorované MRI u pacienta.
10. Způsob podle kteréhokoliv z odstavců 1-9, při němž zmírňování symptomu zahrnuje snižování celkového objemu T₂ lézí u pacienta.
11. Způsob podle kteréhokoliv z odstavců 1-10, při němž zmírňování symptomu zahrnuje snižování počtu nových hypointenzivních lézí na skenech na základě kontrastu T₁ u pacienta.
- 25 12. Způsob podle kteréhokoliv z odstavců 1-11, při němž zmírňování symptomu zahrnuje snižování celkového objemu hypointenzivních lézí na skenech na základě kontrastu T₁,
13. Způsob podle kteréhokoliv z odstavců 1-12, při němž zmírňování symptomu zahrnuje snižování míry postižení měřené na základě skóre EDSS u pacienta.
14. Způsob podle kteréhokoliv z odstavců 1-13, při němž zmírňování symptomu zahrnuje snižování 30 změny ve skóre EDSS u pacienta.
15. Způsob podle kteréhokoliv z odstavců 1-14, při němž zmírňování symptomu zahrnuje snižování změny indexu chůze u pacienta.
16. Způsob podle kteréhokoliv z odstavců 1-15, při němž zmírňování symptomu zahrnuje snižování míry postižení měřené podle dotazníku EuroQoL (EQ5D) u pacienta.
- 35 17. Způsob podle kteréhokoliv z odstavců 1-16, při němž zmírňování symptomu zahrnuje snižování míry postižení měřené jako narušení pracovní produktivity a aktivit na základě dotazníku General Health (WPAI-GH) u pacienta.
18. Způsob podle kteréhokoliv z odstavců 1-17, při němž je farmaceutická kompozice v předplněné injekční stříkačce, přičemž injekci se pacient může aplikovat sám.
- 40 19. Způsob podle kteréhokoliv z odstavců 1-17, při němž je terapeuticky účinná dávka glatiramer acetátu 40 mg.
20. Způsob podle kteréhokoliv z odstavců 1-19, při němž pacient před zahájením subkutánních injekcí nebyl léčen glatiramer acetátem.

21. Způsob podle kteréhokoliv z odstavců 1-20, při němž frekvence výskytu okamžité postinjekční reakce nebo frekvence výskytu reakce v místě injekce je ve srovnání s denním subkutánním podáváním 20 mg glatiramer acetátu snižena.
22. Způsoby zvyšování snášenlivosti léčby GA u humánního pacienta, který trpí relabující-remituující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, při němž je snížena frekvence subkutánních injekcí farmaceutické kompozice obsahující terapeuticky účinnou dávku glatiramer acetátu na třikrát během doby sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými injekcemi.
23. Způsob podle odstavce 22, při němž se v rámci zvyšování snášenlivosti léčby glatirameraacetátem u humánního pacienta trpícího relabující formou roztroušené sklerosy snižuje frekvence výskytu bezprostřední postinjekční reakce.
24. Způsob podle odstavce 22 nebo 23, při němž bezprostřední postinjekční reakcí jsou palpitace, pocity horka, zarudnutí, návaly horka, tachykardie, dušnost, nepříjemné pocity na hrudi, bolest na hrudi, nekardiální bolest na hrudi, astenie, bolest zad, bakteriální infekce, zimnice, cysta, faciální edém, horečka, chřipkový syndrom, infekce, zarudnutí v místě injekce, krvácení v místě injekce, indurace v místě injekce, zánět v místě injekce, zduření v místě injekce, bolest v místě injekce, pruritus v místě injekce, urtikárie v místě injekce, podlitina v místě injekce, bolest krku, bolest, migréna, synkopa, tachykardie, vasodilatace, anorexie, diareja, gastroenteritis, gastrointestinální porucha, nauzea, zvracení, ekchymosa, periferní edém, artralgie, agitovanost, úzkost, dezorientovanost, syndrom padající špičky (foot drop), hypertonie, nervozita, nystagmus, řečová porucha, tremor, vertigo, bronchitis, dyspnoe, laryngismus, rinitis, erytém, herpes simplex, pruritus, vyrážka, kožní nodulus, pocení, urtikárie, bolest ucha, oční porucha, dysmenorea, nucení na močení nebo vaginální kandidosa.
25. Způsob podle odstavce 22, při němž se v rámci zvyšování snášenlivosti léčby glatiramer acetátem u humánního pacienta trpícího relabující formou roztroušené sklerosy snižuje frekvence výskytu reakcí na místě injekce.
26. Způsob podle odstavce 22 nebo 24, při němž je reakcí v místě injekce erytém, krvácení, indurace, zánět, zduření, bolest, pruritus, urtikárie nebo podlitina, které se vyskytují bezprostředně v okolí místa injekce.
27. Použití glatiramer acetátu při přípravě léčiva na léčení relabující-remituující roztroušené sklerosy u humánního pacienta, který trpí relabující-remituující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, přičemž režim podávání léčiva představují tři subkutánní injekce terapeuticky účinné dávky glatiramer acetátu během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi.
28. Použití glatiramer acetátu při přípravě léčiva na léčení relabující-remituující roztroušené sklerosy u humánního pacienta, který trpí relabující-remituující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, přičemž léčivo je připravováno na režim podávání tří subkutánních injekcí terapeuticky účinné dávky glatiramer acetátu během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi.
29. Použití glatiramer acetátu při přípravě léčiva na zvyšování snášenlivosti léčby GA u humánního pacienta, který trpí relabující-remituující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, přičemž režim podávání léčiva představují tři subkutánní injekce terapeuticky účinné dávky glatiramer acetátu během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi.
30. Použití glatiramer acetátu při přípravě léčiva na zvyšování snášenlivosti léčby GA u humánního pacienta, který trpí relabující-remituující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztrou-

šené sklerosy, přičemž léčivo je připraveno pro režim podávání tří subkutánních injekcí terapeuticky účinné dávky glatiramer acetátu během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi.

5 31. Glatiramer acetát pro použití při léčení relaxující-remitující roztroušené sklerosy u humánního pacienta, který trpí relaxující-remitující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, třemi subkutánními injekcemi během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi.

10 32. Glatiramer acetát pro použití při zvyšování snášenlivosti léčení GA u humánního pacienta, který trpí relaxující-remitující roztroušenou sklerosou, nebo pacienta, který prodělal první klinickou epizodu a je u něj určeno vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, třemi subkutánními injekcemi během období sedmi dnů s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi.

N Á R O K Y N A O C H R A N U

15 **1.** Glatiramer acetát pro použití při léčení pacienta, který trpí relaxující formou roztroušené sklerosy nebo který prodělal první klinickou epizodu a má vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, v režimu tří subkutánních injekcí 40 mg dávky glatiramer acetátu každých sedm dní s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi, přičemž glatiramer acetát je obsažen ve farmaceutické kompozici, která dále obsahuje mannitol.

20 **2.** Terapeutická kompozice obsahující glatiramer acetát pro použití při léčení pacienta, který trpí relaxující formou roztroušené sklerosy nebo který prodělal první klinickou epizodu a má vysoké riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerosy, v režimu tří subkutánních injekcí 40 mg dávky glatiramer acetátu každých sedm dní s alespoň jedním dnem mezi jednotlivými subkutánními injekcemi, přičemž tato terapeutická kompozice dále obsahuje mannitol.

25 **3.** Glatiramer acetát pro použití podle nároku 1, kde snášenlivost léčení glatiramer acetátem u humánního pacienta se zvýší snížením frekvence výskytu bezprostřední postinjekční reakce nebo reakce v místě injekce.

30 **4.** Terapeutická kompozice podle nároku 2, kde snášenlivost léčení glatiramer acetátem u humánního pacienta se zvýší snížením frekvence výskytu bezprostřední postinjekční reakce nebo reakce v místě injekce.

Konec dokumentu
