

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **032283**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.05.31

(21) Номер заявки
201400394

(22) Дата подачи заявки
2010.08.19

(51) Int. Cl. *A61K 31/198* (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ТЕРАПИЯ ГЛАТИРАМЕРОМ АЦЕТАТОМ С НИЗКОЙ КРАТНОСТЬЮ

(31) 61/274,687; 61/337,612

(32) 2009.08.20; 2010.02.11

(33) US

(43) 2014.10.30

(62) 201270292; 2010.08.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЙЕДА РИСЕРЧ ЭНД
ДИВЕЛОПМЕНТ КО. ЛТД. (IL)**

(72) Изобретатель:
Клингер Эти (IL)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2007081975

CA-A1-2525771

RU-A-2007102698

JOLLY H. et al. Impact of warm compresses on local injection-site reactions with self-administered glatiramer acetate. J. Neurosci Nurs, 2008, 40(4), p. 232-239. (реферат) [он-лайн]. Найдено в PubMed, PMID: 18727339

(57) Изобретение относится к применению дозы 40 мг глатирамера ацетата в способе лечения, состоящем из введения трех подкожных инъекций 40 мг глатирамера ацетата каждые семь суток с интервалом по меньшей мере в одни сутки между каждой инъекцией, для повышения переносимости лечения глатирамер ацетатом у пациента-человека, страдающего от рецидивирующего-ремиттирующего рассеянного склероза или от клинически изолированного синдрома, где повышение переносимости лечения глатирамер ацетатом включает а) снижение частоты, тяжести или частоты и тяжести немедленных реакций после инъекции и/или б) снижение частоты, тяжести или частоты и тяжести реакций в месте инъекций у пациента-человека по сравнению с введением 20 мг глатирамера ацетата подкожно (п/к) ежедневно.

B1

032283

032283

B1

Заявка на настоящий патент заявляет приоритет предварительных заявок на патент США № 61/337612, поданной 11 февраля 2010 г., и 61/274687, поданной 20 августа 2009 г., содержание каждой из которых в полном объеме включено в данный документ для сведения.

По тексту данного изобретения делаются ссылки на разные публикации посредством их полного цитирования. Раскрытие данных публикаций в полном объеме включено в данное изобретение для сведения в целях более полного описания уровня области техники, к которой относится изобретение.

Уровень техники

Рассеянный склероз (РС) является хроническим, истощающим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС). Рассеянный склероз также относят к аутоиммунному заболеванию. За активностью РС можно следить с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) мозга, по нарастанию нетрудоспособности, а также скорости развития и тяжести рецидивов.

Существует пять основных форм рассеянного склероза.

1) Рассеянный склероз с доброкачественным течением.

Рассеянный склероз с доброкачественным течением представляет собой ретроспективный диагноз заболевания, которое характеризуется 1-2 обострениями с полным выздоровлением, без продолжительной нетрудоспособности и без прогрессирования болезни в течение 10-15 лет после ее начала. Однако рассеянный склероз с доброкачественным течением может переходить в другие формы рассеянного склероза.

2) Рецидивирующий-ремиттирующий рассеянный склероз (РРРС).

У пациентов, страдающих РРРС, имеют место спорадические обострения или рецидивы, а также периоды ремиссии. У пациентов с РРРС могут быть видимыми или нет на МРТ очаги повреждения и признаки потери аксонов.

3) Вторичный прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС).

ВПРС может развиваться из РРРС. У пациентов с ВПРС имеют место рецидивы, низкая степень выздоровления во время ремиссий, менее частые ремиссии и более выраженные неврологические дефициты по сравнению с пациентами с РРРС. У пациентов с ВПРС на МРТ видны расширенные желудочки, которые являются показателями атрофии мозолистого тела, области срединной линии и спинного мозга.

4) Первичный прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС).

ППРС характеризуется устойчивым прогрессированием возрастающих неврологических дефицитов без четких границ между приступами или ремиссиями. У пациентов с ППРС на МРТ видны очаги повреждения головного мозга, диффузное поражение спинного мозга и признаки потери аксонов.

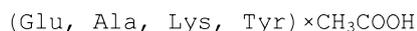
5) Прогрессирующий-рецидивирующий рассеянный склероз (ПРРС).

ПРРС имеет периоды острых обострений на фоне продолжающихся, усиливающихся неврологических дефицитов без ремиссий. У пациентов, страдающих ПРРС, на МРТ видны очаги повреждения мозга (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).

Хронический прогрессирующий рассеянный склероз является термином, который в обобщенной форме используется для ВПРС, ППРС и ПРРС (Types of Multiple Sclerosis (MS), 2005, themcfox.com/multiple-sclerosis/types-of-ms/types-of-multiple-sclerosis.htm). Рецидивирующими формами рассеянного склероза являются ВПРС с накладывающимися рецидивами, РРРС и ПРРС.

Глатирамер ацетат (GA), смесь полипептидов, которые не все имеют одинаковую аминокислотную последовательность, находится на рынке под торговым названием Сорахоне®. GA содержит ацетаты полипептидов, содержащих L-глутаминовую кислоту, L-аланин, L-тирозин и L-лизин со средним молярным соотношением фракций 0,141, 0,427, 0,095 и 0,338 соответственно. Средняя молекулярная масса Сорахоне® находится в пределах от 5000 до 9000 ("Сорахоне", Physician's Desk Reference (2005), Medical Economics Co., Inc., (Montvale, N.J.), 3115). В химическом отношении глатирамер ацетат называют полимером L-глутаминовой кислоты с присутствием L-аланина, L-тирозина и L-лизина в виде ацетата (соли).

Его структурной формулой является



CAS-147245-92-9

Сорахоне® ("Сорахоне", Full Prescribing Information (February, 2009), FDA Marketing Label) (20 мг глатирамер ацетат в виде ежедневных инъекций) представляет собой разрешенное для применения лекарственное средство для лечения пациентов с рецидивирующим-ремиттирующим склерозом (РРРС), включая пациентов с первым клиническим эпизодом и имеющих показания МРТ, характерные для рассеянного склероза.

GA также раскрыт для применения в лечении других аутоиммунных заболеваний (публикация патента США 2002/0055466 A1 (R. Aharoni et al.)), воспалительных неаутоиммунных заболеваний (публикация патента США 2005/0014694 A1 (V. Wee Yong et al.) и публикация патента США 2002/0077278 A1, опубликованная 20 июня 2002 г. (Young et al.)) и других заболеваний (публикация патента США

2003/0004099 A1 и 2002/0037848 A1 (Eisenbach-Schwartz et al.); патент США № 6514938 B1 от 4 февраля 2003 г. (Gad et al.); PCT публикация международной заявки WO 01/60392, опубликованная 23 августа 2001 г. (Gilbert et al.); PCT публикация международной заявки WO 00/27417, опубликованная 19 мая 2000 г. (Aharoni et al.) и PCT публикация международной заявки WO 01/97 84 6, опубликованная 27 декабря 2001 г. (Moses et al.)).

Было показано, что доза 20 мг/сутки подкожно (п/к) снижает общее число усиленных очагов повреждения у пациентов с РС по данным МРТ (G. Comi et al., European/Canadian Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of 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)).

Данные по безопасности, собранные для ГА в клинических испытаниях, показывают, что лекарственный продукт является безопасным и хорошо переносится.

Раскрытое в изобретении представляет собой эффективный режим введения ГА с низкой кратностью пациентам, страдающим рецидивирующей формой рассеянного склероза, включая пациентов с первым клиническим эпизодом и имеющих показатели МРТ, соответствующие рассеянному склерозу.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к применению дозы 40 мг глатирамера ацетата в способе лечения, состоящем из введения трех подкожных инъекций 40 мг глатирамера ацетата каждые семь суток с интервалом по меньшей мере в одни сутки между каждой инъекцией, для повышения переносимости лечения глатирамер ацетатом у пациента-человека, страдающего от рецидивирующего-ремиттирующего рассеянного склероза или от клинически изолированного синдрома, где повышение переносимости лечения глатирамер ацетатом включает а) снижение частоты, тяжести или частоты и тяжести немедленных реакций после инъекции; и/или б) снижение частоты, тяжести или частоты и тяжести реакций в месте инъекций у пациента-человека по сравнению с введением 20 мг глатирамера ацетата подкожно (п/к) ежедневно.

В еще одном варианте осуществления терапевтически эффективная доза глатирамера ацетата составляет 40 мг/мл.

Подробное описание изобретения

Данное изобретение относится к способу ослабления симптома рецидивирующего-ремиттирующего рассеянного склероза у пациента (человека), страдающего рецидивирующим-ремиттирующим рассеянным склерозом, или пациента, испытавшего первый клинический эпизод и имеющего высокий риск развития клинически определенного рассеянного склероза, включающему введение пациенту (человеку) трех подкожных инъекций терапевтически эффективной дозы глатирамера ацетата в течение семи суток, по меньшей мере, с интервалом в одни сутки между каждой подкожной инъекцией, с ослаблением тем самым симптома у пациента.

В еще одном варианте осуществления имеется три инъекции для каждого из семи суток и должен быть интервал по меньшей мере в одни сутки между каждой инъекцией. В еще одном варианте осуществления возможные схемы введения инъекций включают сутки 1, сутки 3, сутки 5; сутки 1, сутки 3, сутки 6; сутки 1, сутки 3, сутки 7; сутки 1, сутки 4, сутки 6; сутки 1, сутки 4, сутки 7; сутки 1, сутки 5, сутки 7; сутки 2, сутки 4, сутки 6; сутки 2, сутки 4, сутки 7; сутки 2, сутки 5, сутки 7 или сутки 3, сутки 5, сутки 7.

В варианте осуществления ослабление симптома включает снижение частоты рецидивов.

В еще одном варианте осуществления ослабление симптома включает снижение среднего суммарного числа Gd-усиленных очагов повреждения в мозге пациента.

В еще одном варианте осуществления ослабление симптома включает снижение среднего числа новых T₂ очагов в мозге пациента.

В еще одном варианте осуществления ослабление симптома включает снижение суммарного числа усиленных очагов на T₁-взвешенных снимках пациента.

В еще одном варианте осуществления ослабление симптома включает снижение атрофии мозга у пациента.

В еще одном варианте осуществления ослабление симптома включает удлинение времени до подтвержденного рецидива у пациента.

В еще одном варианте осуществления ослабление симптома включает снижение общего числа подтвержденных рецидивов у пациента.

В еще одном варианте осуществления ослабление симптома включает снижение прогрессирования активности заболевания, контролируемой МРТ, у пациента.

В еще одном варианте осуществления ослабление симптома включает снижение общего объема T₂ очагов в мозге пациента.

В еще одном варианте осуществления ослабление симптома включает снижение числа новых гипointенсивных очагов в мозге пациента на усиленных T₁-сканах у пациента.

В еще одном варианте осуществления ослабление симптома включает снижение общего объема гипointенсивных очагов на усиленных T₁-сканах у пациента.

В еще одном варианте осуществления ослабление симптома включает снижение степени нетрудо-

способности по баллам по Расширенной шкале оценки инвалидизации (EDSS) у пациента.

В еще одном варианте осуществления ослабление симптома включает замедление изменения баллов по шкале EDSS у пациента.

В еще одном варианте осуществления ослабление симптома включает замедление изменения Индекса ходьбы у пациента.

В еще одном варианте осуществления ослабление симптома включает снижение степени нетрудоспособности по опроснику Европейской группы качества жизни EuroQol (EQ-5D) у пациента.

В еще одном варианте осуществления ослабление симптома включает снижение степени нетрудоспособности по опроснику "Ухудшение работоспособности и активности - Общее состояние здоровья" (WPAI-GH) у пациента.

В дополнительном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в заранее заполненном шприце для самостоятельного введения пациентом.

В еще одном варианте осуществления терапевтически эффективная доза глатирамера ацетата составляет 40 мг/кг. В еще одном варианте осуществления терапевтически эффективная доза глатирамера ацетата составляет 40 мг/0,75 мл.

В еще одном варианте осуществления пациент ранее не получал терапию глатирамером ацетатом до начала введения подкожных инъекций.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в форме стерильного раствора.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит маннит.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция имеет pH в пределах от 5,5 до 8,5.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция имеет pH в пределах от 5,5 до 7,0.

В варианте осуществления частота немедленной реакции после инъекции или частота реакции в месте инъекции снижена по сравнению с ежедневным введением 20 мг глатирамера ацетата.

Данное изобретение также относится к способу повышения переносимости лечения GA у пациента (человека), страдающего рецидивирующим-ремиттирующим рассеянным склерозом, или пациента, испытавшего первый клинический эпизод и имеющего высокий риск развития клинически определенного рассеянного склероза, который включает снижение кратности подкожных инъекций фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективную дозу глатирамера ацетата, до трех раз в течение семи суток, по меньшей мере, с интервалом в одни сутки между каждой инъекцией.

В еще одном варианте осуществления повышение переносимости лечения GA у пациента (человека), страдающего рецидивирующей формой рассеянного склероза, включает снижение частоты немедленной реакции после инъекции.

В еще одном варианте осуществления немедленная реакция после инъекции представляет учащенное сердцебиение, чувство жара, прилив, горячие приливы, тахикардию, одышку, неприятные ощущения в грудной области, боль в грудной области, некардиальную боль в груди, астению, боль в спине, бактериальную инфекцию, озноб, кисту, отеки на лице, лихорадку, гриппоподобный синдром, инфекцию, эритему в месте инъекции, кровоизлияние в месте инъекции, уплотнение в месте инъекции, воспаление в месте инъекции, инфильтрат в месте инъекции, боль в месте инъекции, зуд в месте инъекции, крапивницу в месте инъекции, рубец в месте инъекции, боль в шее, боль, мигрень, обморок, тахикардию, расширение сосудов, анорексию, диарею, гастроэнтерит, желудочно-кишечное расстройство, тошноту, рвоту, кровоподтек, периферический отек, артралгию, ажитацию, тревогу, спутанность сознания, отвислую стопу, гипертонию, нервозность, нистагм, расстройство речи, тремор, вертиго, бронхит, одышку, ларингоспазм, ринит, эритему, герпес простой, зуд, высыпания, узелки на коже, потение, крапивницу, боль в ушах, расстройство зрения, дисменорею, острый позыв к мочеиспусканию или вагинальный кандидоз.

В дополнительном варианте осуществления повышение переносимости лечения GA у пациента (человека), страдающего рецидивирующей формой рассеянного склероза, включает снижение частоты реакции в месте инъекции.

В дополнительном варианте осуществления реакция в месте инъекции представляет эритему, кровоизлияние, уплотнение, воспаление, инфильтрат, боль, зуд, крапивницу или рубец на коже, возникший сразу же вокруг места инъекции.

В варианте осуществления единичный клинический приступ включает клинический эпизод неврита глазного нерва, снижения остроты зрения, диплопии, непроизвольного быстрого движения глазных яблок, слепоты, потери равновесия, тремора, атаксии, вертиго, неуклюжести конечностей, потери координации, слабости одной или более конечностей, измененного мышечного тонуса, ригидности мышц, спазмов, онемения, парестезии, чувства жара, боли в мышцах, боли в области лица, невралгии тройничного нерва, стреляющих сильных болей, сильной, вызывающей ощущение покалывания боли, замедления речи, невнятного произношения слов, изменения ритма речи, дисфагии, утомляемости, проблем с функцией мочевого пузыря (включая острый позыв к мочеиспусканию, частое мочеиспускание, неполное опорожнение и недержание), проблем с кишечником (включая запоры и потерю контроля за функцией ки-

шечника), импотенции, сниженного сексуального влечения, потери восприятия, сердечной чувствительности, потери краткосрочной памяти, потери способности сконцентрироваться или потери способности принимать решения или рассуждать.

В еще одном варианте осуществления перед введением у пациента имеется по меньшей мере 1 очаг поражения в мозге по данным МРТ и предполагаемый диагноз рассеянного склероза.

В еще одном варианте осуществления очаг повреждения связан с воспалением ткани мозга, повреждением миелиновой оболочки или повреждением аксонов.

В дополнительном варианте осуществления патологический очаг представляет очаг демиелинизированного белого вещества, видный на МРТ сканах мозга.

В дополнительном варианте осуществления очаги повреждения белого вещества имеют диаметр по меньшей мере 3 мм.

Данное изобретение относится к применению глатирамера ацетата в получении лекарственного средства для лечения рецидивирующего-ремиттирующего рассеянного склероза у пациента (человека), страдающего рецидивирующим-ремиттирующим рассеянным склерозом, или пациента, испытывавшего первый клинический эпизод и имеющего высокий риск развития клинически определенного рассеянного склероза, в котором введение лекарственного средства представляет три подкожные инъекции терапевтически эффективной дозы глатирамера ацетата в течение семи суток, по меньшей мере, с интервалом в одни сутки между каждой подкожной инъекцией.

Данное изобретение дополнительно относится к применению глатирамера ацетата в получении лекарственного средства для лечения рецидивирующего-ремиттирующего рассеянного склероза у пациента (человека), страдающего рецидивирующим-ремиттирующим рассеянным склерозом, или пациента, испытывавшего первый клинический эпизод и имеющего высокий риск развития клинически определенного рассеянного склероза, в котором лекарственное средство готовят для режима введения из трех подкожных инъекций терапевтически эффективной дозы глатирамера ацетата в течение семи суток, по меньшей мере, с интервалом в одни сутки между каждой подкожной инъекцией.

Данное изобретение также относится к применению глатирамера ацетата в получении лекарственного средства для повышения переносимости лечения GA у пациента (человека), страдающего рецидивирующим-ремиттирующим рассеянным склерозом, или пациента, испытывавшего первый клинический эпизод и имеющего высокий риск развития клинически определенного рассеянного склероза, в котором режим введения лекарственного средства представляет три подкожные инъекции терапевтически эффективной дозы глатирамера ацетата в течение семи суток, по меньшей мере, с интервалом в одни сутки между каждой подкожной инъекцией.

Данное изобретение также относится к применению глатирамера ацетата в получении лекарственного средства для повышения переносимости лечения GA у пациента (человека), страдающего рецидивирующим-ремиттирующим рассеянным склерозом, или пациента, испытывавшего первый клинический эпизод и имеющего высокий риск развития клинически определенного рассеянного склероза, в котором лекарственное средство готовят для режима введения из трех подкожных инъекций терапевтически эффективной дозы глатирамера ацетата в течение семи суток, по меньшей мере, с интервалом в одни сутки между каждой подкожной инъекцией.

Данное изобретение относится к глатирамеру ацетату для применения в лечении рецидивирующего-ремиттирующего рассеянного склероза у пациента (человека), страдающего рецидивирующим-ремиттирующим рассеянным склерозом, или пациента, испытывавшего первый клинический эпизод и имеющего высокий риск развития клинически определенного рассеянного склероза, тремя подкожными инъекциями в течение семи суток, по меньшей мере, с интервалом в одни сутки между каждой подкожной инъекцией.

Данное изобретение также относится к глатирамеру ацетату для применения в повышении переносимости лечения GA у пациента (человека), страдающего рецидивирующим-ремиттирующим рассеянным склерозом, или пациента, испытывавшего первый клинический эпизод и имеющего высокий риск развития клинически определенного рассеянного склероза, тремя подкожными инъекциями в течение семи суток, по меньшей мере, с интервалом в одни сутки между каждой подкожной инъекцией.

Определения

В том смысле, в котором в данном документе используется выражение "немедленная реакция после инъекции" (IRPR), оно относится к такой реакции, как учащенное сердцебиение, чувство жара, прилив, горячие приливы, тахикардия, одышка, неприятные ощущения в грудной области, боль в грудной области, некардиальная боль в груди, которая может проявиться сразу же после инъекции. Также реакции могут включать астению, боль в спине, бактериальную инфекцию, озноб, кисту, отеки на лице, лихорадку, гриппоподобный синдром, инфекцию, эритему в месте инъекции, кровоизлияние в месте инъекции, уплотнение в месте инъекции, воспаление в месте инъекции, инфильтрат в месте инъекции, боль в месте инъекции, зуд в месте инъекции, крапивницу в месте инъекции, рубец в месте инъекции, боль в шее, боль, мигрень, обморок, тахикардию, расширение сосудов, анорексию, диарею, гастроэнтерит, желудочно-кишечное расстройство, тошноту, рвоту, кровоподтек, периферический отек, артралгию, агитацию, тревогу, спутанное сознание, отвислую стопу, гипертонию, нервозность, нистагм, расстройство речи,

тремор, вертиго, бронхит, одышку, ларингоспазм, ринит, эритему, герпес простой, зуд, высыпания, узелки на коже, потение, крапивницу, боль в ушах, расстройство зрения, дисменорею, острый позыв к мочеиспусканию или вагинальный кандидоз.

В том смысле, в котором в данном документе используется выражение "реакция в месте инъекции" (ISR), оно относится к такой реакции, как эритема, кровоизлияние, уплотнение, воспаление, инфильтрат, боль, зуд, крапивница или рубец, возникший сразу же вокруг места инъекции.

В том смысле, в котором в данном документе используется термин "переносимость", он относится к степени дискомфорта, связанного с лечением ГА. Переносимость ассоциирована с частотой и тяжестью проявления реакций после инъекции и реакций в месте инъекции. Переносимость оказывает влияние на период, в течение которого пациент может продолжать лечение ГА.

В том смысле, в котором в данном документе используется выражение "Gd-усиленные очаги повреждения", оно относится к патологическим очагам, которые возникают в результате нарушения гемато-энцефалического барьера, которые выявляются в контрастном исследовании с использованием контрастных веществ на основе гадолиния. Контрастное усиление гадолинием дает информацию о периоде существования патологических очагов, поскольку Gd-усиленные очаги, как правило, имеют место в течение шести недель образования очага поражения.

В том смысле, в котором в данном документе используется выражение "изображения T₁-взвешенной МРТ", оно относится к МРТ-изображению, которое усиливается под действием T₁ контрастного вещества, с помощью которого патологические очаги можно визуализировать. Аномальные области на изображении T₁-взвешенной МРТ являются "гипоинтенсивными" и выглядят в виде темных пятен. Обычно такие пятна являются более старыми очагами поражения.

В том смысле, в котором в данном документе используется выражение "изображение T₂-взвешенной МРТ", оно относится к МР-изображению, которое усиливается под действием T₂ контрастного вещества, с помощью которого патологические очаги можно визуализировать. T₂ очаги представляют "свежую" воспалительную активность.

В том смысле, в котором в данном документе используется термин "разовая лекарственная форма", он относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократной дозы для введения субъекту, который подвергается лечению, содержащей терапевтически эффективное количество активного соединения в ассоциации с необходимым фармацевтическим носителем, например, шприцом.

В том смысле, в котором в данном документе используется выражение "клинически изолированный синдром (КИС)", оно относится к 1) одному клиническому приступу, предположительно РС и 2) по меньшей мере одному очагу повреждения, предположительно связанному с РС. В качестве примера у пациента имеется по меньшей мере 1 патологический очаг в мозге, детектируемый МРТ-сканированием, и который предполагает наличие рассеянного склероза. В качестве дополнительного примера очаг повреждения ассоциирован с воспалением ткани мозга, разрушением миелиновой оболочки или повреждением аксонов. Другим примером патологического очага является очаг демиелинизированного белого вещества, видимый при МРТ мозга. В дополнительном примере очаги повреждения белого вещества имеют диаметр по меньшей мере 3 мм.

Выражение "один клинический приступ" используется в качестве синонима выражений "первый клинический эпизод", "первый клинический приступ" и "первое клиническое событие", которые, например, присутствуют в виде клинического эпизода неврита глазного нерва, снижения остроты зрения, диплопии, непроизвольного быстрого движения глазных яблок, слепоты, потери равновесия, тремора, атаксии, вертиго, неуклюжести конечностей, потери координации, слабости одной или более конечностей, измененного мышечного тонуса, ригидности мышц, спазмов, онемения, парестезии, чувства жара, боли в мышцах, боли в области лица, невралгии тройничного нерва, стреляющих сильных болей, сильной, вызывающей ощущение покалывания боли, замедления речи, невнятного произношения слов, изменения ритма речи, дисфагии, утомляемости, проблем с функцией мочевого пузыря (включая острый позыв к мочеиспусканию, частое мочеиспускание, неполное опорожнение и недержание), проблем с кишечником (включая запоры и потерю контроля за функцией кишечника), импотенции, сниженного сексуального влечения, потери восприятия, сердечной чувствительности, потери краткосрочной памяти, потери способности сконцентрироваться или потери способности принимать решения или рассуждать.

В том смысле, в котором в данном документе используется термин "критерии", то по определению Poser et al., *Neurology*, March 1983, 13(3):227-230, он используется для определения того, насколько состояние субъекта соответствует клинически определенному рассеянному склерозу (CDMS), и они представляют:

два приступа и клиническое доказательство наличия двух отдельных очагов повреждения или два приступа; клиническое доказательство наличия одного очага и параклиническое доказательство наличия другого отдельного очага повреждения.

Приступ (также относящийся к обострению, вспышке или рецидиву) определяется клинически как внезапное появление или обострение выраженности симптома или симптомов неврологической дисфункции с или без объективного подтверждения.

Клиническое доказательство очага поражения определяется как симптомы неврологической дис-

функции, которые выявляются при неврологическом обследовании. Аномальный симптом составляет клиническое доказательство, даже если он более не присутствует, но регистрировался в прошлом при осмотре компетентным лицом.

Параклиническое доказательство наличия очага повреждения определяется, как демонстрация с помощью различных тестов и процедур наличия патологического очага в ЦНС, который не проявляется в клинических симптомах, но который мог вызывать или не вызывать симптомы в прошлом. Такое доказательство можно получить в тесте "горячей ванны", в исследованиях с индуцированными ответными реакциями, нейровизуализацией и при неврологическом обследовании экспертами. Полагается, что данные тесты являются расширенным дополнением к неврологическому обследованию и не представляют собой лабораторные процедуры.

В том смысле, в котором в данном документе используется термин "глатирамоид", он относится к сложной смеси ацетатов синтетических полипептидов, неоднородных в отношении молекулярной массы и последовательности.

Данное изображение иллюстрируется в разделе "Примеры", который следует ниже. Данный раздел приводится с целью оказания помощи в пояснении изобретения, и не предназначен, и его не следует никоим образом так рассматривать, для ограничения изобретения, которое ограничивается формулой изобретения, которая затем следует.

Экспериментальные примеры

Пример.

Проведено международное, мультицентровое, рандомизированное фазы III исследование на популяции субъектов с рецидивирующим-ремиттирующим рассеянным склерозом (PPPC) для оценки эффективности, безопасности и переносимости глатирамера ацетата (GA) в инъекциях в дозе 40 мг/мл три раза в неделю подкожной инъекцией по сравнению с плацебо при двойном слепом дизайне.

Методы.

Дизайн исследования основан на выборе трех суток в неделю для введения инъекций. Три инъекции вводят каждые семь суток, и должен быть интервал по меньшей мере в одни сутки между каждой инъекцией.

Продолжительность клинического исследования:

фаза скрининга: 1 месяц;

плацебо-контролируемая фаза (PC): 12 месяцев в дозе 40 мг/мл или соответствующего плацебо три раза в неделю подкожной инъекцией;

открытая фаза (OL): все субъекты будут продолжать лечение GA в дозе 40 мг/мл три раза в неделю до тех, пока такая доза является промышленно доступной для лечения пациентов с рецидивирующим-ремиттирующим рассеянным склерозом (PPPC), или пока разработка этой дозы для PC не приостанавливается спонсором.

Популяция в клиническом исследовании:

субъекты с PPC.

Количество субъектов:

1350 субъектов.

Цель(и) клинического исследования:

оценить эффективность, безопасность и переносимость глатирамера ацетата (GA) в инъекциях в дозе 40 мг/мл три раза в неделю подкожной инъекцией по сравнению с плацебо при двойном слепом дизайне испытания.

Дизайн испытания

Отобранных субъектов рандомизируют в соотношении 2:1 (40 мг:плацебо) и распределяют в одну из следующих групп по типу лечения.

1. GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю (900 субъектов).

2. Соответствующий плацебо три раза в неделю (450 субъектов).

Во время фазы PC субъектов оценивают в центрах проведения клинического исследования в целом на 7 запланированных визитах на следующие месяцы: -1 (скрининг), 0 (исходный период), 1, 3, 6, 9 и 12 (окончание фазы PC).

Субъектам, которые успешно прошли испытание, предлагают возможность войти в открытую фазу, в которой все субъекты будут продолжать лечение GA в дозе 40 мг/мл. Это проводится, пока такая доза является промышленно доступной для лечения пациентов с рецидивирующим-ремиттирующим рассеянным склерозом (PPPC), или пока разработка этой дозы не приостанавливается спонсором.

Конечный визит в фазе PC будет служить в качестве исходного визита в фазе OL. Данная фаза будет включать запланированные визиты каждые 3 месяца для первых 12 месяцев, затем запланированные визиты каждые 6 месяцев и исследование будет завершаться конечным визитом.

Во время клинического исследования проводят следующие обследования (независимо от распределения на типы лечения) на определенные временные точки.

Витальные показатели определяют на каждом визите в течение испытания.

Физикальный осмотр проводят на месяцы -1 (скрининг), 0 (исходный период), 6, 12 (конец фазы

РС) и затем каждые 6 месяцев. Кроме того, физикальный осмотр проводят на конечном визите фазы OL.

Проводят следующие клинические лабораторные тесты по оценке безопасности.

Клинический анализ крови (СВС) с лейкоцитарной формулой - на всех запланированных визитах в фазе РС и затем каждые 12 месяцев. Кроме того, данный тест проводится на конечном визите в фазе OL.

Биохимические показатели (включая определение электролитов, креатинина, мочевины и активности ферментов печени) и анализ мочи - на всех запланированных визитах в фазе РС и затем каждые 12 месяцев. Кроме того, данный анализ проводится на конечном визите в фазе OL.

Определяют сывороточный β -hCG у женщин детородного возраста на месяцы: -1 (скрининг), 0 (исходный период), 12 (конец фазы РС), и затем каждые 12 месяцев. Кроме того, данный тест проводится на конечном визите в фазе OL.

ЭКГ проводят на месяцы: -1 (скрининг), 0 (исходный период), 12 (конец фазы РС), и затем каждые 12 месяцев. Кроме того, данное обследование проводится на конечном визите в фазе OL.

Рентгеновское исследование грудной клетки на месяц -1 (скрининг), если его не проводят за 6 месяцев до визита в фазе скрининга.

Контролируют нежелательные явления (АЕ) в течение всего испытания.

Контролируют прием сопутствующих лекарственных средств в течение всего испытания.

Проводят неврологические обследования, включая неврологический статус [функциональные системы (FS), по Расширенной шкале оценки инвалидизации (EDSS), Индексу ходьбы (AI)] на месяцы: -1 (скрининг), 0 (исходный период), 3, 6, 12 (конец фазы РС), и затем каждые 6 месяцев. Кроме того, неврологическое обследование проводят на конечном визите в фазе OL.

Оценивают общее состояние здоровья по опроснику Европейской группы качества жизни EuroQol (EQ-5D) на месяцы: 0 (исходный период) и 12 (конец фазы РС).

Оценивают дополнительные показатели качества жизни по WPAI (ухудшение работоспособности и активности) на месяцы: 0 (исходный период), 3, 6, 9 и 12 (конец фазы РС).

Все субъекты проходят МРТ-сканирование на месяцы: 0 (за 13-7 суток до визита в исходном периоде), 6 и 12 (конец фазы РС). После получения результатов в фазе РС спонсор может решить провести сканирование на конечном визите в фазе OL.

Подтверждают/контролируют рецидивы в течение всего клинического исследования.

Дополнительные исследования

Отбирают пробы крови для определения анти-GA-антител у всех субъектов на месяцы 0 (исходный период), 1, 3, 6, 9 и 12 (конец фазы РС), 18 и 24.

Отбирают пробы крови для оценки пролиферации PBL в ответ на GA, а также других иммунологических параметров в подгруппе субъектов на месяцы 0 (исходный период), 1, 3, 6, 9 и 12 (конец фазы РС).

Отбирают пробы крови для фармакогенетического тестирования (PGx) у всех субъектов дважды во время испытания предпочтительно на месяц 0 (исходный период) и месяц 1.

Разрешенным лечением рецидива рассеянного склероза будет внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 1 г/сутки в течение 5 дней подряд.

Критерии для получения повторного согласия

В случае подтвержденного диагноза рецидива РС (как определено в протоколе) или в случае увеличения баллов по шкале EDSS на 1,5 пункта или более, сохраняющегося в течение 3 месяцев, предпринимают следующие действия.

Субъекту делают напоминание об имеющихся в настоящее время доступных препаратах/видах лечения РС и предлагают закончить испытание.

Субъекта просят вновь подписать форму информированного согласия, если он/она выбирает вариант продолжить участие в испытании, в той же группе лечения.

За ходом клинического исследования проводится тщательное наблюдение в течение всего хода испытания персоналом Спонсора, а также внешним независимым комитетом (DMC) для гарантии благополучия субъекта.

Включение/исключение

Критерии включения

У субъекта должен быть подтвержденный и документированный диагноз РС согласно пересмотренным критериям МакДональда (Ann. Neurol., 2005, 58:840-846), с рецидивирующим-ремиттирующим течением заболевания.

Субъекты должны быть амбулаторными пациентами с числом баллов по шкале EDSS, равным 0-5,5 на обоих визитах, при скрининге и в исходном периоде.

У субъектов должно быть стабильное неврологическое состояние без рецидивов и без лечения кортикостероидами (внутривенно (в/в), внутримышечно (в/м) и/или перорально (п/о)] или АКТГ за 3 0 суток до скрининга (месяц -1) и между визитами при скрининге (месяц -1) и в исходном периоде (месяц 0).

У субъектов должно быть одно из следующего:

по меньшей мере один документированный рецидив в течение 12 месяцев до скрининга или

по меньшей мере два документированных рецидива в течение 24 месяцев до скрининга или

один документированный рецидив в период между 12 и 24 месяцами до скрининга по меньшей мере с одним документированным T₁-Gd усиленным очагом на МРТ, проведенном в течение 12 месяцев до скрининга.

Субъекты должны быть в возрасте между 18 и 55 годами включительно.

Женщины детородного возраста должны использовать приемлемый метод контроля рождаемости [приемлемые методы контроля рождаемости включают: хирургическую стерилизацию, внутриматочные устройства, пероральные контрацептивы, контрацептивные пластыри, длительно действующие инъекционные контрацептивы, вазэктомию партнера или двойной-барьерный метод (презерватив или мембрана со спермицидом)].

Субъекты должны быть способны подписать и датировать в письменной форме информированное согласие перед входением в испытание.

Субъекты должны желать и способны соблюдать требования, изложенные в протоколе, в течение всего испытания.

Критерии исключения

Субъекты с прогрессирующими формами РС.

Применение экспериментальных или исследовательских препаратов и/или участие в клинических исследованиях других препаратов в течение 6 месяцев до скрининга.

Применение иммуносупрессоров (включая митоксантрон (Novantrone®) или цитотоксических препаратов в течение 6 месяцев до визита в фазе скрининга.

Предшествующее применение натализумаба (Tysabri®) или других моноклональных антител в течение 2 лет до скрининга.

Применение кладрибина в течение 2 лет до скрининга.

Предшествующее лечение иммуномодуляторами (включая IFN α 1a и 1b, и в/в иммуноглобулин (в/в Ig)) в течение 2 месяцев до скрининга.

Предшествующее применение ГА или другого глатирамоида.

Длительное (более чем 30 суток подряд) системное (в/в, п/о или в/м) лечение кортикостероидами в течение 6 месяцев до визита в фазе скрининга.

Предшествующее общее облучение или общее облучение лимфоидных органов.

Предшествующее лечение стволовыми клетками, аутологичной трансплантацией костного мозга или аллогенной трансплантацией костного мозга.

Известный положительный статус на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

Беременность или кормление грудью.

Субъекты с клинически значимым или нестабильным терапевтическим или хирургическим заболеванием, которое будет препятствовать безопасному и полному участию в клиническом испытании по данным истории болезни, физикальных осмотров, ЭКГ, аномальных результатов лабораторных тестов и рентгеновского обследования грудной клетки. Такие состояния могут включать заболевания печени, почеч или болезни обмена веществ, острую инфекцию, текущее злокачественное заболевание или недавно имевшееся (5 лет) злокачественное заболевание, большое депрессивное расстройство, наличие по истории болезни наркотической и/или алкогольной зависимости, и аллергии, которые, по мнению исследователя, могут оказывать отрицательное влияние.

Известная, по истории болезни, индивидуальная чувствительность к гадолинию.

Неспособность успешно пройти сканирование МРТ.

Известная гиперчувствительность к манниту.

Путь введения и лекарственная форма

Глатирамер ацетата 40 мг в 1 мл для подкожной инъекции в заранее заполненном шприце (PFS), который вводят три раза в неделю.

Соответствующее инъекционное введение плацебо (маннит в 1 мл WFI) для подкожной инъекции в заранее заполненном шприце (PFS).

Оценки результатов

Оценка основного результата

Общее число подтвержденных рецидивов в течение 12 месяцев фазы РС.

Оценка вторичных результатов

Число новых T₂ очагов на месяц 12 (конец фазы РС) по сравнению с результатами сканирования в исходном периоде.

Суммарное число усиленных очагов на T₁-взвешенных изображениях на месяцы: 6 и 12 (конец фазы РС).

Атрофия мозга по процентному изменению объема мозга от исходного периода до месяца 12 (конец фазы РС).

Исследовательские конечные точки

Исследовательские конечные точки: представляют следующие оценки, проводимые исследовательским путем.

Время до первого подтвержденного рецидива во время плацебо-контролируемой фазы.

Доля субъектов без рецидивов во время плацебо-контролируемой фазы.

Общее число подтвержденных рецидивов во время плацебо-контролируемой фазы, требующих госпитализации и/или внутривенного лечения стероидами.

Доля субъектов (%) с подтвержденным прогрессированием заболевания при оценке по шкале EDSS во время плацебо-контролируемой фазы (увеличение по меньшей мере на 1 пункт по шкале EDSS, сохраняющееся по меньшей мере в течение 3 месяцев).

Изменение баллов от исходного периода к месяцу 12 (конец плацебо-контролируемой фазы) по шкале EDSS.

Изменение от исходного периода к месяцу 12 (конец плацебо-контролируемой фазы) по Индексу ходьбы.

Общий объем T₂ очагов к месяцу 12 (конец плацебо-контролируемой фазы).

Число новых гипointенсивных очагов на усиленных T₁-сканах к месяцу 12 (конец плацебо-контролируемой фазы) по сравнению со сканом в исходном периоде.

Общий объем гипointенсивных очагов на T₁-сканах к месяцу 12 (конец плацебо-контролируемой фазы).

Атрофия мозга по процентному изменению от исходного периода к месяцу 12 (конец плацебо-контролируемой фазы) в нормализованном объеме серого вещества и в нормализованном объеме белого вещества.

Общее состояние здоровья по опроснику EuroQoL (EQ5D).

Оценка влияния общего состояния здоровья и тяжести симптомов на работоспособность с использованием опросника "Ухудшение работоспособности и активности - общее состояние здоровья" (WPAI-GH).

Оценка результатов по безопасности и переносимости

Безопасность:

нежелательные события;

витальные показатели;

результаты ЭКГ;

клинические лабораторные показатели.

Переносимость:

доля субъектов (%), которые преждевременно были исключены из клинического исследования, причины исключения и время до исключения;

доля субъектов (%), которые преждевременно были исключены из испытания за счет АЕ и время до исключения.

Соображения по статистике

Соображения по размеру выборки для клинического исследования основаны на следующих допущениях.

Индивидуальное число субъектов с подтвержденными рецидивами в течение 1 года отражает анализ Пуассона с индивидуальным показателем λ_i , и данные индивидуальные показатели λ_i экспоненциально распределены со средним $1/\theta$, представляет показатель рецидивов за год. Данный подход моделирует общее число подтвержденных рецидивов в виде распределения Пуассона с увеличенной дисперсией.

Предполагаемый показатель рецидивов за год в популяции субъектов, не подвергшейся лечению, составляет $\theta=0,35$ рецидивов в год.

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю снижает популяцию субъектов с показателем рецидивов за год на 30% или более при сравнении с группой плацебо. То есть, ожидаемый показатель рецидивов за год составляет $\theta=0,35$ рецидивов в год или ниже.

В дополнении при расчете выборки также учитывается следующее:

15% субъектов выходит из испытания во время лечения. Данный показатель выхода принимается во внимание при расчетах, в среднем, субъект, который выходит из испытания добавляет 6 месяцев проведения лечения.

Использовали постадийную поправку Хохберга к поправке Бонферрони для достижения ошибки эксперимента типа I при сравнении многочисленных групп лечения с плацебо, и значения p для IA рассчитывали с использованием функций O'Brien-Fleming.

Принимая во внимание имитационный характер испытания для приведенных выше допущений, с помощью использованной квазивероятностной (с увеличенной дисперсией) регрессии Пуассона (SAS® Proc GENMOND), было установлено, что в целом 1350 субъектов (900 субъектов в группе с 40 мг GA и 450 субъектов в группе плацебо) обеспечивали примерно 90% мощность для детектирования статистически достоверной разницы в общем числе подтвержденных рецидивов, как описано выше.

Анализ общего числа подтвержденных рецидивов во время периода испытания основан на скорректированной квазивероятностной (с увеличенной дисперсией) регрессии Пуассона в исходном периоде.

Анализ числа новых T_2 очагов к месяцу 12 и суммарное число усиленных очагов на T_1 -взвешенных изображениях, сделанных на месяцы 6 и 12, основано на скорректированной к показателям в исходном периоде негативной биномиальной регрессии.

Анализ атрофии мозга будет основан на ковариационном анализе (ANCOVA).

Результаты

Оценка основного результата

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю снижает показатель рецидивов в год в популяции субъектов на 30% или более по сравнению с группой плацебо. Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по снижению показателя рецидивов в год в популяции субъектов.

Оценка вторичных результатов

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю достоверно снижает число новых T_2 очагов к месяцу 12. Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по снижению числа новых T_2 очагов к месяцу 12.

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю достоверно снижает суммарное число усиленных очагов повреждения на T_1 -взвешенных изображениях, сделанных к месяцам: 6 и 12. Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по суммарному числу усиленных очагов повреждения на T_1 -взвешенных изображениях, сделанных к месяцам: 6 и 12.

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю достоверно снижает атрофию мозга, что определяют по процентному изменению объема мозга к месяцу 12. Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по снижению атрофии мозга, что определяют по процентному снижению объема мозга к месяцу 12.

Исследовательские конечные точки

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю достоверно удлиняет время до первого подтвержденного рецидива во время плацебо-контролируемой фазы. Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по удлинению времени до первого подтвержденного рецидива во время плацебо-контролируемой фазы.

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю достоверно увеличивает долю субъектов без рецидивов во время плацебо-контролируемой фазы. Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по доле субъектов без рецидивов во время плацебо-контролируемой фазы.

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю достоверно увеличивает долю субъектов без рецидивов во время плацебо-контролируемой фазы. Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по доле субъектов без рецидивов во время плацебо-контролируемой фазы.

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю достоверно снижает общее число подтвержденных рецидивов во время плацебо-контролируемой фазы, требующих госпитализации и/или внутривенного введения стероидов. Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по общему числу подтвержденных рецидивов во время плацебо-контролируемой фазы, требующих госпитализации и/или внутривенного введения стероидов.

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю достоверно снижает прогрессирование активности болезни под контролем МРТ. Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по снижению прогрессирования активности болезни под контролем МРТ.

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю достоверно снижает общий объем T_2 очагов к месяцу 12. Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по снижению общего объема T_2 очагов к месяцу 12.

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю достоверно снижает число новых гипоинтенсивных очагов на усиленных T_1 -сканах к месяцу 12 по сравнению со сканами в исходном периоде. Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по снижению числа новых гипоинтенсивных очагов на усиленных T_1 -сканах к месяцу 12 по сравнению со сканами в исходном периоде.

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю достоверно снижает общий объем гипоинтенсивных очагов на усиленных T_1 -сканах к месяцу 12. Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неде-

лю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по снижению общего объема гипопигментированных очагов на усиленных T₁-сканах к месяцу 12.

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю достоверно снижает атрофию мозга, что определяют по процентному изменению от исходного периода к месяцу 12 в нормализованном объеме серого вещества и в нормализованном объеме белого вещества. Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по снижению атрофии мозга, что определяют по процентному изменению от исходного периода к месяцу 12 в нормализованном объеме серого вещества и в нормализованном объеме белого вещества.

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю достоверно снижает степень нетрудоспособности по баллам оценочной шкалы EDSS. Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по снижению степени нетрудоспособности по баллам оценочной шкалы EDSS.

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю достоверно снижает долю (%) субъектов с подтвержденным прогрессирующим по шкале EDSS во время плацебо-контролируемой фазы (увеличение по меньшей мере на 1 пункт по шкале EDSS, сохраняющееся по меньшей мере 3 месяца). Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по снижению доли (%) субъектов с подтвержденным прогрессирующим по шкале EDSS во время плацебо-контролируемой фазы (увеличение по меньшей мере на 1 пункт по шкале EDSS, сохраняющееся по меньшей мере 3 месяца).

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю достоверно снижает изменение баллов от исходного периода к месяцу 12 (конец плацебо-контролируемой фазы) по шкале EDSS. Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по снижению изменения баллов от исходного периода к месяцу 12 (конец плацебо-контролируемой фазы) по шкале EDSS.

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю достоверно снижает изменение Индекса ходьбы от исходного периода к месяцу 12 (конец плацебо-контролируемой фазы). Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по снижению изменения Индекса ходьбы от исходного периода к месяцу 12 (конец плацебо-контролируемой фазы).

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю достоверно снижает степень нетрудоспособности по опроснику EuroQoL (EQ5D). Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по снижению степени нетрудоспособности по опроснику EuroQoL (EQ5D).

Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю достоверно снижает степень нетрудоспособности, что определяют по опроснику "Ухудшение работоспособности и активности - Общее состояние здоровья" (WPAI-GH). Лечение GA в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю является, по меньшей мере, таким же эффективным, как лечение GA в дозе 20 мг подкожно при ежедневном введении, по снижению степени нетрудоспособности, что определяют по опроснику "Ухудшение работоспособности и активности - Общее состояние здоровья" (WPAI-GH).

Обсуждение

Существенным недостатком лечения GA является необходимость в ежедневных инъекциях, что может доставлять неудобства. Кроме того, во всех клинических испытаниях реакции в месте инъекции являются наиболее частыми побочными реакциями, и о них сообщало большинство пациентов, проходивших лечение GA. В контролируемых исследованиях доля пациентов, сообщавших об этих реакциях по меньшей мере один раз, была выше после лечения GA (70%) по сравнению с инъекциями плацебо (37%). Наиболее частыми реакциями в месте инъекций, о которых чаще всего сообщали пациенты после введения GA по сравнению с плацебо, были эритема, боль, инфильтрат, зуд, отек, воспаление и гиперчувствительность.

Однако существует несколько препятствий и ограничений для потенциальных подходов по устранению недостатков современной терапии GA. Подкожное введение ограничено, во-первых, за счет приемлемого объема для инъекции. Как правило, допускается вводить не более, чем 1-2 мл (Kansara V., Mitra A., Wu Y., *Subcutaneous Delivery. Drug Deliv. Technol.*, June 2009, 9(6):38-42). Во-вторых, имеется вероятность разрушения лекарственного средства в месте инъекции, что приводит к пониженной биодоступности. В-третьих, основываясь на физико-химических свойствах препарата, активные вещества могут локально депонироваться в интерстициальном пространстве, что приводит к дополнительному местному раздражению ткани, преципитации препарата и проявлению зависимых от концентрации побочных эффектов (Kansara V., Mitra A., Wu Y., *Subcutaneous Delivery. Drug Deliv. Technol.*, June 2009, 9(6):38-42). Наконец, за счет сложного фармакокинетического поведения препарата в организме пациента вариации в кратности введения непредсказуемы, и для их выяснения требуется эмпирическое тестирование. Например, несмотря на то, что результаты контролируемых клинических исследований показали наличие эф-

фективности IFN β -1b в лечении РС, на соблюдение пациентом лечения, эффективность и переносимость оказывает влияние применяемый режим введения. Одно только увеличение дозы IFN β -1b недостаточно для повышения эффективности, также необходимо увеличивать кратность введения (Luca Durelli, J. Neurol. (2003), 250 [Suppl. 4]).

Следовательно, в настоящем изобретении раскрывается эффективный режим введения ГА с низкой кратностью пациентам, страдающим рецидивирующей формой рассеянного склероза, включая пациентов с первым клиническим эпизодом и с показаниями МРТ, соответствующими рассеянному склерозу. Основываясь на постановке режима введения, предполагается, что введение трех подкожных инъекций в течение семи суток с интервалом по меньшей мере в одни сутки, функционирует в лечении пациентов с клинически выделенным синдромом (CIS). Это основано на демонстрации того, что подкожная инъекция дозы 20 мг эффективна, что было показано в РСТ международной заявке РСТ/US2008/013146 (см. публикацию международной заявки WO 2009/070298 и также заявку на патент US 2009-014541 A1).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение дозы 40 мг глатирамера ацетата в способе лечения, состоящем из введения трех подкожных инъекций 40 мг глатирамера ацетата каждые семь суток с интервалом по меньшей мере в одни сутки между каждой инъекцией, для повышения переносимости лечения глатирамером ацетатом у пациента-человека, страдающего от рецидивирующего-ремиттирующего рассеянного склероза или от клинически изолированного синдрома, где повышение переносимости лечения глатирамером ацетатом включает а) снижение частоты, тяжести или частоты и тяжести немедленных реакций после инъекции и/или б) снижение частоты, тяжести или частоты и тяжести реакций в месте инъекций у пациента-человека по сравнению с введением 20 мг глатирамера ацетата подкожно (п/к) ежедневно.

2. Применение по п.1, где повышение переносимости лечения с помощью глатирамера ацетата включает снижение частоты немедленных реакций после инъекции у пациента-человека по сравнению с введением 20 мг глатирамера ацетата подкожно (п/к) ежедневно.

3. Применение по п.1, где повышение переносимости лечения с помощью глатирамера ацетата включает снижение тяжести немедленных реакций после инъекции у пациента-человека по сравнению с введением 20 мг глатирамера ацетата подкожно (п/к) ежедневно.

4. Применение по п.1, где повышение переносимости лечения с помощью глатирамера ацетата включает снижение частоты и тяжести немедленных реакций после инъекции у пациента-человека по сравнению с введением 20 мг глатирамера ацетата подкожно (п/к) ежедневно.

5. Применение по любому из пп.1-4, где немедленная реакция после инъекции включает одно или более из следующего: учащенное сердцебиение, чувство жара, приливы, горячие приливы, тахикардия, неприятные ощущения в груди, боль в грудной области, некардиальная боль, астения, боль в спине, бактериальная инфекция, озноб, киста, отек лица, лихорадка, гриппоподобный синдром, инфекция, боль в области шеи, боль, мигрень, обморок, расширение сосудов, анорексия, диарея, гастроэнтерит, желудочно-кишечное расстройство, тошнота, рвота, кровоподтек, периферический отек, артралгия, агитация, тревога, спутанность сознания, отвислая стопа, гипертония, нервозность, нистагм, расстройство речи, тремор, вертиго, бронхит, одышка, ларингоспазм, ринит, эритема, простой герпес, зуд, высыпания, потливость, крапивница, боль в ушах, расстройство зрения, дисменорея, позыв к мочеиспусканию или вагинальный кандидоз.

6. Применение по любому из пп.1-5, где повышение переносимости лечения с помощью глатирамера ацетата включает в себя снижение частоты реакций в месте инъекции у пациента-человека по сравнению с введением 20 мг глатирамера ацетата подкожно (п/к) ежедневно.

7. Применение по любому из пп.1-5, где повышение переносимости лечения с помощью глатирамера ацетата включает в себя снижение тяжести реакций в месте инъекции у пациента-человека по сравнению с введением 20 мг глатирамера ацетата подкожно (п/к) ежедневно.

8. Применение по любому из пп.1-5, где повышение переносимости лечения с помощью глатирамера ацетата включает в себя снижение частоты и тяжести реакций в месте инъекции у пациента-человека по сравнению с введением 20 мг глатирамера ацетата подкожно (п/к) ежедневно.

9. Применение по любому из пп.1 или 6-8, где реакция в месте инъекции включает эритему, кровоизлияние, уплотнение, воспаление, инфильтрат, боль, зуд, крапивницу или рубец, возникший сразу же вокруг места инъекции.

10. Применение по любому из пп.1-9, где указанный способ лечения с применением дозы 40 мг глатирамера ацетата является столь же эффективным, как и введение 20 мг глатирамера ацетата подкожно (п/к) ежедневно.

11. Применение по любому из пп.1-10, где доза 40 мг глатирамера ацетата является эффективной для следующего:

- а) снижение частоты обострений,
- б) снижение общего количества очагов поражений на T₂-взвешенных изображениях или
- с) снижение общего количества очагов поражений на T₁-взвешенных изображениях.

12. Применение по п.11, где указанный способ лечения с применением дозы 40 мг глатирамера ацетата является столь же эффективным, как и введение 20 мг глатирамера ацетата подкожно (п/к) ежедневно для того, чтобы:

- а) снизить частоту обострений,
- б) снизить общее количество поражений на T₂-взвешенных изображениях или
- с) снизить общее число усиленных очагов поражений на T₁-взвешенных изображениях.

13. Применение по любому из пп.1-12, где пациент-человек страдает от клинически изолированного синдрома.

14. Применение по п.13, где пациент-человек испытал первый клинический эпизод, связанный с рассеянным склерозом, имеет очаг демиелинизированного белого вещества, видный при МРТ головного мозга, и/или имеет признаки воспаления ткани головного мозга.

15. Применение по любому из пп.1-12, где пациент-человек страдает рецидивирующим-ремиттирующим рассеянным склерозом.

16. Применение по любому из пп.1-15, где пациент-человек не получал лечение с помощью глатирамера ацетата до начала лечения.

