

(19) **DANMARK**



Patent- og
Varemærkestyrelsen

(12)

**BRUGSMODEL
ANSØGNING**

Almindeligt tilgængelig

(10) **DK 2016 00003 U1**

-
- (51) Int.Cl.: **A 61 K 38/02 (2006.01)**
- (21) Ansøgningsnummer: **BA 2016 00003**
- (22) Indleveringsdato: **2016-01-06**
- (24) Løbedag: **2010-08-19**
- (41) Alm. tilgængelig: **2016-01-06**
- (30) Prioritet: **2009-08-20 US 61/274687** **2010-02-11 US 61/337612**
- (67) Reg. er en forgrening fra europæisk pat. ans. nr.: **13166080.5**
- (71) Ansøger: **Yeda Research and Development Co. Ltd., P.O. Box 95, Rehovot 76100, Israel**
- (72) Frembringer: **Ety Klinger, 16 Agadati Street, 39930 Tel Aviv, Israel**
- (74) Fuldmægtig: **Plougmann Vingtoft A/S, Rued Langgaards Vej 8, 2300 København S, Danmark**
- (54) Benævnelse: **Lavfrekvent glatiramer-acetat-terapi**
- (56) Relevante publikationer:
- (57) Sammendrag:
En fremgangsmåde til lindring af et symptom på relapserende-remitterende multipel sklerose hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvilken fremgangsmåde omfatter administration af tre subkutane indsprøjtninger med en terapeutisk effektiv dosis af glatirameracetat til patienten over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning for derved at lindre patientens symptom.

LAVFREKVENT GLATIRAMER-ACETAT-TERAPI

Denne ansøgning påberåber sig prioritet fra de provisoriske
US-ansøgninger 61/337,612, der blev indleveret den 11. februar
5 2010 og 61/274,687, der blev indleveret den 20. august 2009,
hvortil der hermed henvises, og som ved denne henvisning i sin
helhed anses for optaget i nærværende beskrivelse.

Gennem hele denne ansøgning refereres der til forskellige
10 publikationer. Disse publikationer, hvortil der refereres,
skal ved sådan reference anses for at være indeholdt i sin
helhed i nærværende beskrivelse, for derved mere fuldstændigt
at beskrive teknikken stede i det videnskabelige felt denne
opfindelse tilhører.

15

OPFINDELSENS BAGGRUND

Multipel sklerose (MS) er en kronisk, svækkende sygdom i
centralnervesystemet (CNS). MS er også klassificeret som en
autoimmun sygdom. Sygdomsaktivitet ved MS kan monitoreres ved
20 brug af magnetisk resonans billeddannelse (MRI) af hjernen,
akkumulering af funktionsnedsættelse samt antallet og
alvorligheden af tilbagefald.

Der er fem primære former for multipel sklerose:

25

1) *Godartet multipel sklerose:*

Godartet multipel sklerose er en retrospektiv diagnose, som
er kendetegnet ved 1-2 forværringer med fuldstændig
genopretning uden varig funktionsnedsættelse og ingen
30 sygdomsudvikling i 10-15 år efter første angreb. Godartet
multiple sklerose kan imidlertid udvikle sig til andre former
for multiple sklerose.

2) *Relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS):*

Patienter, der lider af RRMS, oplever sporadiske forværringer eller tilbagefald samt perioder med bedring. Læsioner og tegn på axonalt tab kan eventuelt være synlige på MRI for patienter
5 med RRMS.

3) *Sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS):*

SPMS kan udvikle sig af RRMS. Patienter, der er ramt af SPMS, har tilbagefald, en reduceret grad af genopretning under
10 bedring, mindre hyppige bedringer og mere udtalte neurologiske mangler end RRMS-patienter. Forstørrede ventrikler, som er markører for atrofi i corpus callosum, midtlinjecenter og rygmarven, er synlige på MRI for patienter med SPMS.

15 4) *Primær progressiv multipel sklerose (PPMS):*

PPMS er kendetegnet ved en jævn udvikling af stigende neurologiske mangler uden udprægede angreb eller bedring. Cerebrale læsioner, diffus rygmarvsskade og tegn på axonalt tab er synlige på MRI for patienter med PPMS.

20

5) *Progressiv-relapserende multipel sklerose (PRMS):*

PRMS har perioder med akutte tilbagefald og har et udviklingsforløb med stigende neurologiske mangler uden bedring. Læsioner er synlige på MRI for patienter, der lider
25 af PRMS (Multiple sclerosis: its diagnosis, symptoms, types and stages, 2003, [albany.net/.about .tjc/multiple-sclerosis.html](http://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).

30

Kronisk progressiv multipel sklerose er et udtryk, der under ét henviser til SPMS, PPMS og PRMS (Types of Multiple Sclerosis (MS), 2005, themcfox.com/multiple-sclerosis/types-of-

ms/types-of-multi-ple-sclerosis.htm>). De relapserende former for multipel sklerose er SPMS med overlappende tilbagefald, RRMS og PRMS.

5 Glatirameracetat (GA), som er en blanding af polypeptider, der ikke alle har den samme aminosyresekvens, markedsføres under varebetegnelsen Copaxone®. GA omfatter acetatsaltene af polypeptider indeholdende L-glutaminsyre, L-alanin, L-tyrosin og L-lysin ved gennemsnitlige molære fraktioner på henholdsvis
 10 0,141, 0,427, 0,095 og 0,338. Den gennemsnitlige molekylvægt af Copaxone® er på mellem 5.000 og 9.000 dalton. ("Copaxone", Physician's Desk Reference, (2005), Medical Economics Co., Inc., (Montvale, N.J.), 3115.) Kemisk er glatirameracetat betegnet L-glutaminsyrepolymer med L-alanin, L-lysin, L-
 15 tyrosin, acetat (salt).

Den har følgende strukturformel:

(Glu,Ala,Lys,Tyr) x.X CH₃COOH
 20 (C₅H₉NO₄·C₃H₇NO₂·C₆H₁₄N₂O₂·C₉H₁₁NO₃) x·x CHO
 CAS-147245-92-9

Copaxone® ("Copaxone", fuldstændige ordineringsoplysninger, (februar 2009), FDA-markedsføringsmærke) (20 mg
 25 glatirameracetat til daglig indsprøjtning) er en godkendt terapi til patienter med relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS), herunder patienter, som har oplevet en første klinisk episode og har MRI-kendetegn, der svarer til multipel sklerose.

30

GA er også blevet beskrevet til anvendelse i behandlingen af andre autoimmunsygdomme (US patentpublikation nr. 2002/0055466 A1 (R. Aharoni et al.), inflammatoriske ikke-autoimmune

sygdomme (US patentpublikation nr. 2005/0014694 A1 (V. Wee Yong et al.) og US patentansøgning nr. 2002/0077278 A1, offentliggjort den 20. juni 2002 (Young et al.)) og andre sygdomme (US patentpublikationer nr. 2003/0004099 A1 og 5 2002/0037848 A1 (Eisenbach-Schwartz, et al.); US patent nr. 6,514,938 B1, udstedt den 4. februar 2003 (Gad et al.); international PCT-publikation nr. WO 01/60392, offentliggjort den 23. august 2001 (Gilbert et al.); international PCT-publikation nr. WO 00/27417, offentliggjort den 19. maj 2000 10 (Aharoni et al.) og international PCT-publikation nr. WO 01/97846, offentliggjort den 27. december 2001 (Moses et al.).

Den subkutane dosis på 20 mg/dag har vist sig at reducere det totale antal af forstærkende læsioner hos MS-patienter som 15 målt ved MRI (G. Comi et al., European/Canadian Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Glatiramer Acetere on Magnetic Resonance Imaging-Measured Disease Activity and Burden in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis, Ann. Neurol. 49:290-297 (2001)).

20

Sikkerhedsdata indsamlet for GA i kliniske forsøg viser, at lægemiddelproduktet er sikkert og tolereres godt.

Der beskrives et effektivt dosisregime med lav hyppighed af 25 GA-administration til patienter, der lider af en relapserende form for multipel sklerose, herunder patienter, som har oplevet en første klinisk episode og har MRI-kendetegn, der svarer til multipel sklerose.

30

KORT BESKRIVELSE AF OPFINDELSEN

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer en fremgangsmåde til lindring af et symptom på relapserende-remitterende multipel sklerose hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvilken fremgangsmåde omfatter administration af tre subkutane indsprøjtninger med en terapeutisk effektiv dosis af glatirameracetat til patienten over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning for derved at lindre patientens symptom.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer også en fremgangsmåde til forøgelse af tolerabiliteten over for GA-behandling hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvilken fremgangsmåde omfatter reduktion af hyppigheden af subkutane indsprøjtninger med et farmaceutisk præparat, der omfatter en terapeutisk effektiv dosis af glatirameracetat til tre gange over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver indsprøjtning.

25

I en anden udførelsesform er den terapeutisk effektive dosis af glatirameracetat 40 mg/ml.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer også en anvendelse af glatirameracetat til fremstilling af et lægemiddel til behandling af relapserende-remitterende multipel sklerose hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første

- 6 -

klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvor administrationsmønsteret for lægemidlet består af tre subkutane indsprøjtninger af en terapeutisk effektiv dosis af
5 glatirameracetat over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer endvidere en anvendelse af glatirameracetat i fremstillingen af et
10 lægemiddel til behandling af relapserende-remitterende multipel sklerose hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel
15 sklerose, hvor lægemidlet fremstilles med henblik på et administrationsmønster, der består af tre subkutane indsprøjtninger af en terapeutisk effektiv dosis af glatirameracetat over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning.

20

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer dog også en anvendelse af glatirameracetat i fremstillingen af et lægemiddel til forøgelse af tolerabiliteten over for GA-behandling hos en human patient, der lider af relapserende-
25 remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvor administrationsmønsteret for lægemidlet består af tre subkutane indsprøjtninger af en terapeutisk effektiv dosis af
30 glatirameracetat over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer endvidere en

- 7 -

anvendelse af glatirameracetat i fremstillingen af et lægemiddel til forøgelse af tolerabiliteten over for GA-behandling hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvor lægemidlet fremstilles med henblik på et administrationsmønster bestående af tre subkutane indsprøjtninger af en terapeutisk effektiv dosis af glatirameracetat over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer glatirameracetat til anvendelse i behandling af relapserende-remitterende multipel sklerose hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvor administrationen består af tre subkutane indsprøjtninger over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer også glatirameracetat til anvendelse i forøgelsen af tolerabiliteten over for GA-behandling hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvor administrationen består af tre subkutane indsprøjtninger over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver indsprøjtning.

DETALJERET BESKRIVELSE AF OPFINDELSEN

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer en fremgangsmåde til lindring af et symptom på relapserende-remitterende multipel sklerose hos en human patient, der lider af 5 relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvilken fremgangsmåde omfatter administration af tre subkutane indsprøjtninger med en terapeutisk effektiv dosis af 10 glatirameracetat til patienten over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning for derved at lindre patientens symptom.

I en anden udførelsesform er der tre indsprøjtninger for hver 15 syv dage, og der skal være mindst én dag imellem hver indsprøjtning. I en yderligere udførelsesform inkluderer mulige indsprøjtningssplaner dag 1, dag 3, dag 5; dag 1, dag 3, dag 6; dag 1, dag 3, dag 7; dag 1, dag 4, dag 6; dag 1, dag 4, dag 7; dag 1, dag 5, dag 7; dag 2, dag 4, dag 6; dag 2, dag 20 4, dag 7; dag 2, dag 5, dag 7; eller dag 3, dag 5, dag 7.

I en udførelsesform omfatter lindring af et symptom reduktion af hyppigheden af relapser.

25 I endnu en udførelsesform omfatter lindring af et symptom reduktion af det samlede gennemsnitlige antal af Gd-forstærkende læsioner i patientens hjerne.

I en anden udførelsesform omfatter lindring af et symptom 30 reduktion af det gennemsnitlige antal af nye T₂-læsioner i patientens hjerne.

- 9 -

I en yderligere udførelsesform omfatter lindring af et symptom reduktion af det samlede antal af forstærkende læsioner på T₁-vægtede billeder hos patienten.

- 5 I en anden udførelsesform omfatter lindring af et symptom reduktion af hjerneatrofi hos patienten.

I en anden udførelsesform omfatter lindring af et symptom forøgelse af tiden indtil et bekræftet relaps hos patienten.

10

I en anden udførelsesform omfatter lindring af et symptom reduktion af det samlede antal bekræftede relapser hos patienten.

- 15 I en anden udførelsesform omfatter lindring af et symptom reduktion af udviklingen af MRI-monitoreret sygdomsaktivitet hos patienten.

- 20 I en anden udførelsesform omfatter lindring af et symptom reduktion af det samlede volumen af T₂-læsioner hos patienten.

I en anden udførelsesform omfatter lindring af et symptom reduktion af antallet af nye hyperintense læsioner på forstærkede T₁-scanninger hos patienten.

25

I en anden udførelsesform omfatter lindring af et symptom reduktion af det samlede volumen af hyperintense læsioner på forstærkede T₁-scanninger hos patienten.

- 30 I en anden udførelsesform omfatter lindring af et symptom reduktion af graden af funktionsnedsættelse som målt ved EDSS-score hos patienten.

- 10 -

I en anden udførelsesform omfatter lindring af et symptom reduktion af ændringen i EDSS-score hos patienten.

I en anden udførelsesform omfatter lindring af et symptom
5 reduktion af ændringen i ambulationsindeks hos patienten.

I en anden udførelsesform omfatter lindring af et symptom reduktion af graden af invaliditet som målt ved EuroQoL (EQ5D)-spørgeskema hos patienten.

10

I en anden udførelsesform omfatter lindring af et symptom reduktion af graden af invaliditet som målt ved spørgeskemaet vedrørende forringelse af aktiviteter og arbejdsproduktivitet - Generelt helbred (WPAI-GH) hos patienten.

15

I en yderligere udførelsesform er det farmaceutiske præparat i en forfyldt sprøjte til selvadministration af patienten.

I endnu en udførelsesform er den terapeutisk effektive dosis
20 af glatirameracetat 40 mg/ml. I en yderligere udførelsesform er den terapeutisk effektive dosis af glatirameracetat 40 mg/0,75 ml.

I en yderligere udførelsesform har patienten ikke modtaget
25 glatirameracetat-terapi inden påbegyndelsen af de subkutane indsprøjtninger.

I en udførelsesform er det farmaceutiske præparat i form af en steril opløsning.

30

I en anden udførelsesform omfatter det farmaceutiske præparat yderligere mannitol.

- 11 -

I endnu en udførelsesform har det farmaceutiske præparat en pH-værdi i intervallet fra 5,5 til 8,5.

I en udførelsesform har det farmaceutiske præparat en pH-værdi 5 i intervallet fra 5,5 til 7,0.

I en udførelsesform reduceres hyppigheden af en øjeblikkelig efterreaktion på indsprøjtningen eller hyppigheden af en reaktion på indsprøjtningssstedet i forhold til daglig subkutan
10 administration af 20 mg glatirameracetat.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer også en fremgangsmåde til forøgelse af tolerabiliteten over for GA-behandling hos en human patient, der lider af relapserende-
15 remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvilken fremgangsmåde omfatter reduktion af hyppigheden af subkutane indsprøjtninger med et farmaceutisk præparat, der
20 omfatter en terapeutisk effektiv dosis af glatirameracetat til tre gange over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver indsprøjtning.

I en anden udførelsesform omfatter forøgelsen af
25 tolerabiliteten over for GA-behandling hos den human patient, der lider af en relapserende form for multipel sklerose, reduktion af hyppigheden af en øjeblikkelig efterreaktion på indsprøjtningen.

30 I endnu en udførelsesform er den øjeblikkelige efterreaktion på indsprøjtningen hjertebanken, varmfølelse, rødme, hedeture, forhøjet puls, åndenød, brystubehag, brystsmerte, ikke-kardiale brystsmerter, asteni, rygsmerte,

- 12 -

bakterieinfektion, kuldeture, cyste, ødemer i ansigtet, feber, influenzaesyndrom, infektion, rødme på indsprøjtningssstedet, blødning på indsprøjtningssstedet, induration på indsprøjtningssstedet, betændelse på indsprøjtningssstedet, 5 fortykkelse på indsprøjtningssstedet, smerte på indsprøjtningssstedet, pruritus på indsprøjtningssstedet, nældefeber på indsprøjtningssstedet, mærker på indsprøjtningssstedet, nakkesmerter, smerte, migræne, besvimelse, forhøjet puls, vasodilatation, anoreksi, diarré, 10 mave-tarmkatar, mave-tarmlidelse, kvalme, opkastning, ekkymose, perifert ødem, artralgi, ophidselse, angst, forvirring, drop-fod, hypertoni, nervøsitet, nystagmus, talelidelse, rysten, svimmelhed, bronkitis, åndenød, laryngismus, rhinitis, erytem, herpes simplex, pruritus, 15 udslæt, nodulus i huden, svedtendens, nældefeber, øresmerter, øjenlidelser, dysmenoré, vandladningstrang eller vaginal moniliasis.

I en yderligere udførelsesform omfatter forøgelsen af 20 tolerabiliteten over for GA-behandling hos den human patient, der lider af en relapserende form for multipel sklerose, reduktion af hyppigheden af en reaktion på indsprøjtningssstedet.

25 I en yderligere udførelsesform er reaktionen på indsprøjtningssstedet rødme, blødning, induration, betændelse, fortykkelse, smerte, pruritus, nældefeber eller mærker, der forekommer umiddelbart omkring indsprøjtningssstedet.

30 I en udførelsesform inkluderer et enkelt klinisk angreb en klinisk episode med optisk neuritis, sløret syn, diplopi, ufrivillig hurtig øjenbevægelse, blindhed, tab af balance, rysten, ataksi, svimmelhed, klodsethed i et lem, manglende

- 13 -

koordineringsevne, svaghed i en eller flere ekstremiteter, ændret muskeltone, muskelstivhed, kramper, prikken, paræstesi, brændende fornemmelser, muskelsmerter, ansigtssmerter, trigeminusneuralgi, stikkende skarpe smerter, brændende
5 prikkende smerte, nedsat talehastighed, sløret tale, ændringer i talerytmen, dysfagi, træthed, blæreproblemer (herunder trang, hyppighed, ufuldstændig tømning og inkontinens), tarmproblemer (herunder forstoppelse og tab af tarmkontrol), impotens, nedsat seksuel ophidselse, tab af følelse, følsomhed
10 over for varme, tab af korttidshukommelse, tab af koncentration eller tab af dømmekraft eller fornuft.

I en anden udførelsesform har patienten inden administration mindst 1 cerebral læsion, der kan påvises ved en MRI-scanning
15 og tyder på multipel sklerose.

I endnu en udførelsesform er læsionen forbundet med betændelse i hjernevævet, skade på myelinskenen eller aksonal skade.

20 I en yderligere udførelsesform er læsionen en demyeliniserende læsion i den hvide substans, der er synlig på hjerne-MRI.

I en yderligere udførelsesform er læsionerne i den hvide substans mindst 3 mm i diameter.

25

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer også en anvendelse af glatirameracetat til fremstilling af et lægemiddel til behandling af relapserende-remitterende multipel sklerose hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende
30 multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvor administrationsmønsteret for lægemidlet består af tre

subkutane indsprøjtninger af en terapeutisk effektiv dosis af glatirameracetat over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning.

- 5 Den foreliggende opfindelse tilvejebringer endvidere en anvendelse af glatirameracetat i fremstillingen af et lægemiddel til behandling af relapserende-remitterende multipel sklerose hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient,
- 10 som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvor lægemidlet fremstilles med henblik på et administrationsmønster, der består af tre subkutane indsprøjtninger af en terapeutisk effektiv dosis af
- 15 glatirameracetat over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning.

- Den foreliggende opfindelse tilvejebringer dog også en anvendelse af glatirameracetat i fremstillingen af et
- 20 lægemiddel til forøgelse af tolerabiliteten over for GA-behandling hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose,
- 25 hvor administrationsmønsteret for lægemidlet består af tre subkutane indsprøjtninger af en terapeutisk effektiv dosis af glatirameracetat over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning.

- 30 Den foreliggende opfindelse tilvejebringer endvidere en anvendelse af glatirameracetat i fremstillingen af et lægemiddel til forøgelse af tolerabiliteten over for GA-behandling hos en human patient, der lider af relapserende-

- remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvor lægemidlet fremstilles med henblik på et
- 5 administrationsmønster bestående af tre subkutane indsprøjtninger af en terapeutisk effektiv dosis af glatirameracetat over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning.
- 10 Den foreliggende opfindelse tilvejebringer glatirameracetat til anvendelse i behandling af relapserende-remitterende multipel sklerose hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til
- 15 at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvor administrationen består af tre subkutane indsprøjtninger over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning.
- 20 Den foreliggende opfindelse tilvejebringer også glatirameracetat til anvendelse i forøgelsen af tolerabiliteten over for GA-behandling hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode
- 25 og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvor administrationen består af tre subkutane indsprøjtninger over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning.
- 30 **DEFINITIONER**
- Således som det anvendes i nærværende beskrivelse og krav, henviser øjeblikkelig postinjektionsreaktion til en reaktion såsom hjertebanken, varmfølelse, rødme, hedeture, forhøjet

puls, åndenød, brystubehag, brystsmerte og ikke-kardiale
brystsmertesmerter, der forekommer øjeblikkeligt efter
indsprøjtning. Reaktionen kan også inkludere asteni,
rygsmerter, bakterieinfektion, kulde, cyste, ødemer i
5 ansigtet, feber, influenzasyndrom, infektion, rødme på
indsprøjtningssstedet, blødning på indsprøjtningssstedet,
induration på indsprøjtningssstedet, betændelse på
indsprøjtningssstedet, fortykkelse på indsprøjtningssstedet,
smerte på indsprøjtningssstedet, pruritus på
10 indsprøjtningssstedet, nældefeber på indsprøjtningssstedet,
mærker på indsprøjtningssstedet, nakkesmerter, smerte, migræne,
besvimelse, forhøjet puls, vasodilatation, anoreksi, diarré,
mave-tarmkatar, mave-tarmlidelse, kvalme, opkastning,
ekchymose, perifert ødem, artralgi, ophidselse, angst,
15 forvirring, drop-fod, hypertoni, nervøsitet, nystagmus,
talelidelse, rysten, svimmelhed, bronchitis, åndenød,
laryngismus, rhinitis, erytem, herpes simplex, pruritus,
udslæt, nodulus i huden, svedtendens, nældefeber, øresmerter,
øjenlidelser, dysmenoré, vandladningstrang og vaginal
20 moniliasis.

Således som det anvendes i nærværende beskrivelse og krav,
henviser reaktion på indsprøjtningssstedet til en reaktion
såsom rødme, blødning, induration, betændelse, fortykkelse,
25 smerte, pruritus, nældefeber og mærker, der forekommer
umiddelbart omkring indsprøjtningssstedet.

Således som det anvendes i nærværende beskrivelse og krav,
henviser "tolerabilitet" til graden af ubehag, der er
30 forbundet med GA-behandling. Tolerabilitet er forbundet med
hyppigheden og alvorligheden af reaktioner efterfølgende
indsprøjtning og reaktioner på indsprøjtningssstedet.

- 17 -

Tolerabiliteten har indflydelse på den periode, som en patient kan følge GA-behandling.

Således som det anvendes i nærværende beskrivelse og krav, henviser udtrykket Gd-forstærkende læsioner til læsioner, der opstår som følge af nedbrydning af blod-hjerne-barrieren, som viser sig i kontrastundersøgelser, hvor der bruges gadolinium-holdige kontrastmidler. Gadolinium-forstærkning giver informationer om læsionens alder, da Gd-forstærkende læsioner sædvanligvis opstår inden for en seksugers periode fra læsionsdannelsen.

Således som det anvendes i nærværende beskrivelse og krav, henviser T_1 -vægtede MRI-billeder til et MR-billede, der fremhæver T_1 -kontrast, hvormed læsioner kan visualiseres. Unormale områder i et T_1 -vægtet MRI-billede er "hyperintense" og vises som mørke pletter. Disse pletter er generelt ældre læsioner.

Således som det anvendes i nærværende beskrivelse og krav henviser T_2 -vægtet MRI-billede til et MR-billede, der fremhæver T_2 -kontrast, hvormed læsioner kan visualiseres. T_2 -læsioner repræsenterer ny inflammatorisk aktivitet.

Således som det anvendes i nærværende beskrivelse og krav, henviser udtrykket "enhedsdosis" til fysisk adskilte enheder, der er egnede som en enkelt administrationsdosis for en patient, der skal behandles, og som indeholder en terapeutisk effektiv mængde af en aktiv forbindelse forbundet med den påkrævede farmaceutiske bærer, f.eks. en sprøjte.

Således som det anvendes i nærværende beskrivelse og krav, henviser klinisk isoleret syndrom (Clinically Isolated

Syndrome (CIS)) til 1) et enkelt klinisk angreb, der antyder MS, og 2) mindst én læsion, der antyder MS. Eksempelvis har patienten mindst 1 cerebral læsion, der kan påvises ved en MRI-scanning, og som antyder multipel sklerose. I et yderligere eksempel er læsionen forbundet med betændelse i hjernevævet, skade på myelinskeden eller aksonal skade. I et andet eksempel er læsionen en demyeliniserende læsion i den hvide substans, der er synlig på hjerne-MRI. I et yderligere eksempel er læsionerne i den hvide substans mindst 3 mm i diameter.

Udtrykket "enkelt klinisk angreb" anvendes synonymt med "første kliniske episode", "første kliniske angreb" og "første kliniske hændelse", som for eksempel viser sig som en klinisk episode med optisk neuritis, sløret syn, diplopi, ufrivillig hurtig øjenbevægelse, blindhed, tab af balance, rysten, ataksi, svimmelhed, klodsethed i et lem, manglende koordineringsevne, svaghed i en eller flere ekstremiteter, ændret muskeltone, muskelstivhed, kramper, prikken, paræstesi, brændende fornemmelser, muskelsmerter, ansigtssmerte, trigeminusneuralgi, stikkende skarpe smerter, brændende prikkende smerte, nedsat talehastighed, sløret tale, ændringer i talerytmen, dysfagi, træthed, blæreproblemer (herunder trang, hyppighed, ufuldstændig tømning og inkontinens), tarmproblemer (herunder forstoppelse og tab af tarmkontrol), impotens, nedsat seksuel ophidselse, tab af følelse, følsomhed over for varme, tab af korttidshukommelse, tab af koncentration eller tab af dømmekraft eller fornuft.

Således som det anvendes i nærværende beskrivelse og krav, er de kriterier, der er defineret af Poser et al. *Neurology*, marts 1983, 13 (3): 227-230, og som anvendes til at bestemme, om en

patient opfylder betingelserne for at blive diagnosticeret med klinisk definitiv multipel sklerose (CDMS):

- To angreb og klinisk evidens for to særskilte læsioner eller
- 5 • To angreb og klinisk evidens for én læsion og paraklinisk evidens for en anden særskilt læsion.

Ét angreb (også benævnt forværring, udbrud eller relaps) defineres klinisk som en pludselig forekomst eller forværring
10 af et eller flere symptomer på neurologisk dysfunktion med eller uden objektiv bekræftelse.

Klinisk evidens for en læsion defineres som tegn på neurologisk dysfunktion, der kan påvises ved neurologisk undersøgelse. Et
15 unormalt tegn udgør klinisk evidens, selv hvis det ikke længere er til stede, men tidligere er registreret af en kompetent undersøger.

Paraklinisk evidens for en læsion defineres som påvisning ved
20 hjælp af diverse test og undersøgelser af forekomsten af en læsion i centralnervesystemet, der ikke har givet kliniske tegn, men som eventuelt tidligere har forårsaget symptomer. Sådant evidens kan udledes fra varmtbadstesten, undersøgelser med fremkaldt reaktion, neuro-billeddannelse og neurologisk
25 ekspertvurdering. Disse test betragtes som forlængelser af den neurologiske undersøgelse og ikke som laboratorieprocedurer.

Således som det anvendes i nærværende beskrivelse og krav, henviser udtrykket "glatiramoid" til en kompleks blanding af
30 acetatsaltene af syntetiske polypeptider, ikke-homogene med hensyn til molekylvægt og -sekvens.

Den foreliggende opfindelse er illustreret i eksemplerne

- 20 -

nedenfor. Hensigten med dette afsnit er at hjælpe med til at forstå opfindelsen, men afsnittet er ikke beregnet til, og skal ikke anses for, på nogen måde at begrænse den opfindelse, der er beskrevet i kravene, som følger derefter.

Eksperimentelle detaljer

Eksempel 1:

En multinational, multicenter-, randomiseret fase III-parallelgruppeundersøgelse udført på patienter med relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS) med henblik på at vurdere effektiviteten, sikkerheden og tolerabiliteten over for indsprøjtning af 40 mg/ml glatirameracetat (GA) administreret tre gange ugentligt ved subkutan indsprøjtning i forhold til placebo i et dobbeltblindet studie.

Fremgangsmåder:

Undersøgelsen er udformet til at vælge tre dage om ugen til indsprøjtning. Tre indsprøjtninger administreres for hver syv dage, og der skal være mindst én dag imellem hver indsprøjtning.

Undersøgelsens varighed:

- Screeningfase: 1 måned
- Placebokontrolleret (PK) fase: 12 måneder med 40 mg/ml eller tilsvarende placebo administreret tre gange ugentligt med subkutan indsprøjtning.
- Open Label (OL)-undersøgelse: Alle patienter fortsætter behandlingen med GA 40 mg/ml administreret tre gange ugentligt, indtil denne dosis er kommercielt tilgængelig til behandling af patienter med relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS), eller indtil udviklingen af denne dosis for MS stoppes af sponsoren.

Undersøgelsespopulation:

Patienter med RRMS

Antal patienter:

1350 patienter

Undersøgelsens formål:

5 At vurdere effektiviteten, sikkerheden og tolerabiliteten over for indsprøjtning af 40 mg/ml glatirameracetat (GA) administreret tre gange ugentligt sammenlignet med placebo i et dobbeltblindet studie.

10 Undersøgellesdesign:

Egnede patienter randomiseres i et 2:1-forhold (40 mg: placebo) og tildeles til en af de følgende tre behandlingsarme:

1. 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt (900 patienter)
2. Tilsvarende placebo tre gange ugentligt (450 patienter)

15

I den placebokontrollerede fase evalueres patienterne på undersøgelsesstederne ved 7 planlagte besøg i alt ved måned: -1 (screening), 0 (baseline), 1, 3, 6, 9 og 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase).

20

Patienter, der gennemfører undersøgelsen, bliver tilbudt muligheden for at deltage i en open label-undersøgelse, hvor alle patienter vil fortsætte behandlingen med en GA-dosis på 40 mg/ml. Dette gøres, indtil dosen på 40 mg/ml GA er

25 kommercielt tilgængelig til behandling af patienter med relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS), eller indtil udviklingen af dette dosisregime stoppes af sponsoren.

30 Det afsluttende besøg i den placebokontrollerede fase tjener som baselinebesøget i OL-fasen. Denne fase vil inkludere planlagte besøg hver tredje måned i de første 12 måneder og derefter planlagte besøg hver 6. måned og vil blive afsluttet med et afslutningsbesøg.

I løbet af undersøgelsen foretages de følgende vurderinger (uanset behandlingstildelingen) på de givne tidspunkter:

- Vitale tegn måles ved hvert undersøgelsesbesøg.
- 5
- Der foretages en fysisk undersøgelse ved måned -1 (screening), 0 (baseline) 6, 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase) og hver 6. måned derefter. Der vil endvidere blive foretaget en fysisk undersøgelse ved afslutningsbesøget i OL-fasen.
- 10
- Følgende kliniske laboratoriesikkerhedstest udføres:
 - Blodbillede med differentialtællinger - ved alle planlagte besøg i den placebokontrollerede fase og hver 12. måned derefter. Denne test vil endvidere blive udført ved afslutningsbesøget i OL-fasen.
- 15
- Serumkemi (herunder elektrolytter, kreatinin, urinstof og leverenzymmer) og urinanalyse - ved alle planlagte besøg i den placebokontrollerede fase og hver 12. måned derefter. Denne test vil endvidere blive udført ved afslutningsbesøget i OL-fasen.
- 20
- Serum β -hCG hos kvinder i den fødedygtige alder foretages ved måned -1 (screening), 0 (baseline), 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase) og hver 12. måned derefter. Denne test vil endvidere blive udført ved afslutningsbesøget i OL-fasen.
- 25
- Der udføres et EKG ved måned -1 (screening), 0 (baseline), 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase) og hver 12. måned derefter. Der vil endvidere blive udført et EKG ved afslutningsbesøget i OL-fasen.
- Der foretages en røntgenundersøgelse af brystet ved måned
- 30
- 1 (screening), hvis den ikke er udført inden 6 måneder forud for screeningbesøget.

- 24 -

- Bivirkninger monitoreres gennem hele undersøgelsen.
- Samtidig lægemiddelbehandling monitoreres gennem hele undersøgelsen.
- Neurologiske evalueringer, herunder neurologisk status [funktionelle systemer (FS), udvidet funktionsnedsættelses status skala (Expanded Disability Status Scale (EDSS)), ambulationsindeks (AI)] udføres ved måned -1 (screening), 0 (baseline), 3, 6, 9, 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase) og hver 6. måned derefter. Der vil endvidere blive foretaget en neurologisk undersøgelse ved afslutningsbesøget i OL-fasen.
- Den generelle helbredsstatus vurderes af EuroQoL (EQ5D)-spørgeskemaet ved måned 0 (baseline) og 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase).
- Yderligere parametre for livskvalitet vurderes af WPAI-spørgeskemaet vedrørende forringelse af aktiviteter og arbejdsproduktivitet (Work Productivity and Activities Impairment) ved måned 0 (baseline), 3, 6, 9 og 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase).
- Alle patienter gennemgår MRI-scanninger ved måned 0 (13-7 dage forud for baseline-besøget), 6 og 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase). Efter resultaterne af den placebokontrollerede fase kan sponsoren beslutte at udføre en MRI-scanning ved afslutningsbesøget i OL-fasen.
- Relapser bekræftes/monitoreres gennem hele undersøgelsen.

Supplerende undersøgelser:

- Blodprøver til bestemmelse af anti-GA-antistoffer indsamles for alle patienter ved måned 0 (baseline), 1, 3, 6, 9, 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase), 18 og 24.
5
- Blodprøver til evaluering af PBL-spredning som reaktion på GA samt andre immunologiske parametre indsamles for en undergruppe af patienter ved måned 0 (baseline), 1, 3, 6 og 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase).
- 10 • Blodprøver til farmakogenetisk (PGx) analyse indsamles for alle patienter to gange i løbet af undersøgelsen, fortrinsvis ved måned 0 (baseline) og måned 1.

Den tilladte behandling for et multipel sklerose-relaps vil
15 være intravenøs methylprednisolon 1 gram/dag i op til 5 på hinanden følgende dage.

Kriterier for fornyet samtykke

I tilfælde af en bekræftet diagnose på MS-relaps (som defineret
20 i protokollen) eller i tilfælde af en stigning i EDSS på 1,5 point eller mere, som varer i mindst 3 måneder, i løbet af den placebokontrollerede fase, træffes følgende foranstaltninger:

- Patienten mindes om de aktuelle tilgængelige MS-lægemidler og -behandlinger og muligheden for at afslutte
25 undersøgelsen.
- Patienten anmodes om at underskrive en erklæring om informeret samtykke igen, hvis han/hun vælger at fortsætte sin deltagelse i undersøgelsen i samme behandlingstildeling.

30

Undersøgelsen monitoreres nøje gennem hele undersøgelsesforløbet af sponsorens medarbejdere og af et

eksternt uafhængigt datamonitoreringsudvalg (DMC) med henblik på at sikre patienternes trivsel.

Inklusion/eksklusion:

5

Inklusionskriterier:

- Patienterne skal have en bekræftet og dokumenteret MS-diagnose som defineret af de reviderede McDonald-kriterier (Ann Neurol 2005: 58:840-846) med et relapserende-remitterende sygdomsforløb.
10
- Patienterne skal være ambulante med en EDSS-score på 0-5,5 ved både screening- og baseline-besøg.
- Patienterne skal være i en relapsofri, stabil neurologisk tilstand og fri for kortikosteroid-behandling [intravenøs (IV), intramuskulær (IM) og/eller peroral (PO)] eller ACTH 30 dage forud for screening (måned -1) og mellem screening- (måned -1) og baselinebesøg (måned 0).
15
- Patienterne skal have oplevet ét af følgende:
 - Mindst ét dokumenteret relaps i de 12 måneder forud for screening eller
20
 - Mindst to dokumenterede relapser i de 24 måneder forud for screening eller
 - Ét dokumenteret relaps mellem 12 og 24 måneder forud for screening med mindst én dokumenteret T₁-Gd-forstærkende læsion i en MRI udført inden for 12 måneder forud for screening.
25
- Patienterne skal være mellem 18 og 55 år.
- Kvinder i den fødedygtige alder skal praktisere en acceptabel graviditetsforebyggende metode [acceptable graviditetsforebyggende metoder i denne undersøgelse omfatter: kirurgisk sterilisering, intrauterine enheder,
30

orale svangerskabsforebyggende midler, svangerskabsforebyggende plaster, langtidsvirkende injektionsbare svangerskabsforebyggende midler, partners vasktomi eller en metode med dobbeltbarriere (kondom eller pessar med sæddræbende middel)].

- Patienterne skal være i stand til at underskrive og datere et skriftligt informeret samtykke, inden de deltager i undersøgelsen.
- Patienterne skal være villige og i stand til at opfylde protokolkravene i hele undersøgelsens varighed.

Eksklusionskriterier:

- Patienter med progressive former for MS.
- 15 • Brug af eksperimentelle lægemidler eller undersøgelseslægemidler og/eller deltagelse i kliniske lægemiddelundersøgelser inden for 6 måneder forud for screening.
- Brug af immunsuppressive (herunder Mitoxantrone 20 (Novantrone®) eller cytotoksiske midler inden for 6 måneder forud for screeningbesøg.
- Tidligere brug af enten natalizumab (Tysabri®) eller et hvilket som helst andet monoklonalt antistof inden for 2 år forud for screening.
- 25 • Brug af cladribine inden for 2 år forud for screening.
- Tidligere behandling med immunmodulatorer (herunder IFN β 1a og 1b og IV Immunglobulin (IVIg) inden for 2 måneder forud for screening.
- Tidligere brug af GA eller et hvilket som helst andet 30 glatiramoid.

- Kronisk (mere end 30 på hinanden følgende dage) systemisk (IV, PO eller IM) kortikosteroid-behandling inden for 6 måneder forud for screeningbesøg.
- 5 • Tidligere helkropsbestråling eller total lymfoid bestråling.
- Tidligere stamcellebehandling, autolog transplantation af knoglemarv eller allo-transplantation af knoglemarv.
- Kendt positiv status for human immundefektvirus (HIV).
- Graviditet eller amning.
- 10 • Patienter med en klinisk signifikant eller ustabil medicinsk eller kirurgisk tilstand, der udelukker sikker og fuldstændig deltagelse i undersøgelsen, som bestemt ud fra patientens medicinske historik, fysiske undersøgelser, EKG, unormale laboratorietest og røntgen
- 15 af brystet. Sådanne tilstande kan inkludere lever-, nyre- eller stofskiftesygdomme, systemisk sygdom, akut infektion, en aktuel ondartet tilstand eller nylige (5 år) ondartede tilfælde, alvorlig psykiatrisk lidelse, tidligere stof- og/eller alkoholmisbrug og allergier, der
- 20 kan være skadelige ifølge undersøgerens bedømmelse.
- Tidligere kendte tilfælde af følsomhed over for Gadolinium.
- Manglende evne til at gennemføre en MRI-scanning.
- En kendt lægemiddeloverfølsomhed over for mannitol.

25

Administrationsvej og doseringsform

- Glatirameracetat 40 mg i 1 ml til subkutan indsprøjtning i en forfyldt sprøjte administreret tre gange ugentligt.
- Tilsvarende placeboindsprøjtning (mannitol i 1 ml WFI (vand til injektionsvæsker)) til subkutan indsprøjtning
- 30 i en forfyldt sprøjte.

Resultatmålemetoder:Primære resultatmåle:

- Det samlede antal bekræftede relapser i løbet af den placebokontrollerede fase på 12 måneder.

5

Sekundære resultatmål:

- Antallet af nye T₂-læsioner ved måned 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase) sammenlignet med baseline-scanningen.
- 10 • Det samlede antal forstærkende læsioner på T₁-vægtede billeder taget ved måned 6 og 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase).
- Hjerneatrofi som defineret ved den procentvise ændring i hjernevolumen fra baseline til måned 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase).

15

Eksplorative effektmål: Følgende vurderinger præsenteres på en eksplorativ måde.

- Tiden til det første bekræftede relaps i løbet af den placebokontrollerede fase.

20

- Andelen af relapsfri patienter i løbet af den placebokontrollerede fase.

- Det samlede antal bekræftede relapser i løbet af den placebokontrollerede fase, som kræver hospitalsindlægning og/eller IV-steroider.

25

- Andelen (%) af patienter med bekræftet EDSS-udvikling i løbet af den placebokontrollerede fase (udvikling af mindst 1 EDSS-punkt med en varighed på mindst 3 måneder).

- Ændring fra baseline til måned 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase) i EDSS-score.

30

- Ændring fra baseline til måned 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase) i ambulationsindeks.

- 30 -

- Det samlede volumen af T₂-læsioner ved måned 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase)
- Antallet af nye hypointense læsioner på forstærkede T₁-scanninger ved måned 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase) sammenlignet med baseline-scanningen.
- Det samlede volumen af hypointense læsioner på forstærkede T₁-scanninger ved måned 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase).
- Hjerneatrofi som defineret ved den procentvise ændring fra baseline til måned 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase) i normaliseret grå substansvolumen og i normaliseret hvid substansvolumen.
- Den generelle helbredsstatus som vurderet ved EuroQoL (EQ5D)-spørgeskemaet.
- Vurdering af det generelle helbreds og symptomets indvirkning på arbejde ved hjælp af spørgeskemaet vedrørende forringelse af aktiviteter og arbejdsproduktivitet - Generelt helbred (WPAI-GH).

20

Resultatmål vedrørende sikkerhed og tolerabilitet:

Sikkerhed:

- Bivirkninger
- Vitale tegn
- EKG-resultater
- Kliniske laboratorieparametre

25

Tolerabilitet:

- Andelen af patienter (%), som afbrød undersøgelsen før tid, årsag til afbrydelsen og tiden indtil udtrædelse.
- Andelen af patienter (%), som afbrød undersøgelsen før tid på grund af bivirkninger og tiden indtil udtrædelse.

Statistiske overvejelser:

Overvejelserne vedrørende antallet af stikprøver i undersøgelsen er baseret på følgende forudsætninger:

- En enkelt patients antal bekræftede tilbagefald i løbet af en etårsperiode afspejler en Poisson-proces med en individuel λ -rate på λ_i , og denne patients λ_i -rater distribueres eksponentielt med middelværdi $1/\theta$, hvor θ er populationens årlige tilbagefalds-rate. Denne tilgang modellerer det samlede antal bekræftede tilbagefald som en overspredt Poisson-distribution.
- Den forventede årlige tilbagefalds-rate hos en ubehandlet patientpopulation er $\theta=0,35$ tilbagefald pr. år.
- Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt reducerer patientpopulationens årlige tilbagefalds-rate med 30 % eller mere sammenlignet med placebogruppen. Det vil sige, at den forventede årlige tilbagefalds-rate hos de GA-behandlede populationer er $\theta=0,245$ tilbagefald pr. år eller mindre.

25

Endvidere medtages følgende i beregningen af antallet af stikprøver:

- 15 % af patienterne falder fra i løbet af behandlingen. Denne frafaldsprocent tages i betragtning i beregningerne, da en patient, som falder fra undersøgelsen, gennemsnitligt bidrager med 6 måneders eksponering for behandlingen

30

Hochbergs trinvis ændring til Bonferronis fremgangsmåde anvendes til at opretholde den forsøgsmæssige type-I-fejl ved sammenligning af flere behandlingsarme med placebo, og p-værdierne for bivirkningerne beregnes ved hjælp af O'Brien-Flemings alfa-forbrugsfunktioner.

En simuleringsundersøgelse, der tog højde for ovennævnte tilgrundliggende forudsætninger, og anvendte kvasi-sandsynlighed (overspredt) Poisson-regression (SAS® PROC GENMOD), viste, at i alt 1350 patienter (900 patienter i 40 mg GA-armen og 450 patienter i placebo-armen) giver ca. 90 % sandsynlighed for at påvise en signifikant forskel i det samlede antal bekræftede relapser som beskrevet ovenfor.

15 Analysen af de samlede antal bekræftede relapser i løbet af undersøgelsesperioden er baseret på baseline-justeret kvasi-sandsynlighed (overspredt) Poisson Regression.

Analysen af antallet af nye T₂-læsioner ved måned 12 og det samlede antal forstærkende læsioner på T₁-vægtede billeder taget ved måned 6 og 12 er baseret på baseline-justeret negativ binomial regression.

Analysen af hjerneatrofi vil være baseret på kovariansanalyse (ANCOVA).

Resultater

Primære resultatmål:

30

Behandling med 40 mg subkutant GA tre gange ugentligt reducerer patientpopulationens årlige tilbagefalds-rate med 30 % eller mere sammenlignet med placebogruppen. Behandling med 40 mg

subkutant GA tre gange ugentligt er mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af GA til reduktion af patientpopulationens årlige tilbagefalds-rate.

5 Sekundære resultatmål:

- Behandling med 40 mg subkutant GA tre gange ugentligt reducerer betydeligt antallet af nye T₂-læsioner ved måned 12. Behandling med 40 mg subkutant GA tre gange ugentligt er mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af GA til reduktion af antallet af nye T₂-læsioner ved måned 12.
- Behandling med 40 mg subkutant GA tre gange ugentligt reducerer betydeligt det samlede antal forstærkende læsioner på T₁-vægtede billeder taget ved måned 6 og 12. Behandling med 40 mg subkutant GA tre gange ugentligt er mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af GA til reduktion af det samlede antal forstærkende læsioner på T₁-vægtede billeder taget ved måned 6 og 12.
- Behandling med 40 mg subkutant GA tre gange dagligt reducerer betydeligt hjerneatrofi som defineret ved den procentvise hjernevolumenændring fra baseline til måned 12. Behandling med 40 mg subkutant GA tre gange ugentligt er mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af GA til reduktion af hjerneatrofi som defineret ved den procentvise hjernevolumenændring fra baseline til måned 12.

Eksplorative effektmål:

- Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt øger betydeligt tiden indtil det første bekræftede tilbagefald i løbet af den placebokontrollerede fase. Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt er mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af GA til forøgelse af tiden indtil det første bekræftede tilbagefald i løbet af den placebokontrollerede fase.
5
10
- Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt øger betydeligt andelen af tilbagefalds-fri patienter i løbet af den placebokontrollerede fase. Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt er mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af GA til forøgelse af tiden indtil det første bekræftede tilbagefald i løbet af den placebokontrollerede fase.
15
- Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt øger betydeligt andelen af tilbagefalds-fri patienter i løbet af den placebokontrollerede fase. Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt er mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af GA til forøgelse af andelen af tilbagefalds-fri patienter i løbet af den placebokontrollerede fase.
20
25
- Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt reducerer det samlede antal bekræftede tilbagefald i løbet af den placebokontrollerede fase, som kræver hospitalsindlægning og/eller IV-steroider. Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt er mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af
30

GA til reduktion af det samlede antal bekræftede relapser i løbet af den placebokontrollerede fase, som kræver hospitalsindlægning og/eller IV-steroider.

- 5 • Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt reducerer betydeligt udviklingen af MRI-monitoreret sygdomsaktivitet hos patienten. Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt er mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af GA
- 10 til reduktion af udviklingen af MRI-monitoreret sygdomsaktivitet hos patienten.
- Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt reducerer betydeligt det samlede volumen af T₂-læsioner ved måned 12. Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt er mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af GA til reduktion af det samlede volumen af T₂-læsioner ved måned 12.
- 15
- 20 • Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt reducerer betydeligt antallet af nye hypointense læsioner på forstærkede T₁-scanninger ved måned 12 sammenlignet med baseline-scanningen. Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt er mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af GA
- 25 til reduktion af antallet af nye hypointense læsioner på forstærkede T₁-scanninger ved måned 12 sammenlignet med baseline-scanningen.
- 30 • Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt reducerer betydeligt det samlede volumen af hyperintense læsioner på forstærkede T₁-scanninger ved måned 12. Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt er

mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af GA til reduktion af det samlede volumen af hypointense læsioner på forstærkede T₁-scanninger ved måned 12.

5

• Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt reducerer betydeligt hjerneatrofi som defineret ved den procentvise ændring fra baseline til måned 12 i normaliseret grå substans-volumen og i normaliseret hvid substans-volumen. Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt er mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af GA til reduktion af hjerneatrofi som defineret ved den procentvise ændring fra baseline til måned 12 i normaliseret grå substans-volumen og i normaliseret hvid substans-volumen.

10

15

• Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt reducerer betydeligt graden af invaliditet som målt ved EDSS-score. Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt er mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af GA til reduktion af graden af invaliditet som målt ved EDSS-score.

20

• Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt reducerer betydeligt andelen (%) af patienter med bekræftet EDSS-udvikling i løbet af den placebokontrollerede fase (udvikling af mindst 1 EDSS-punkt med en varighed på mindst 3 måneder). Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt er mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af GA til reduktion af andelen (%) af patienter med bekræftet EDSS-udvikling i løbet af den placebokontrollerede fase

25

30

udvikling af mindst 1 EDSS-punkt med en varighed på mindst 3 måneder).

- 5 • Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt reducerer betydeligt ændringen fra baseline til måned 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase) i EDSS-score. Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt er mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af GA til reduktion af ændringen fra baseline til måned 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase) i EDSS-score.
- 10
- 15 • Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt reducerer betydeligt ændringen fra baseline til måned 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase) i ambulationsindeks. Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt er mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af GA til reduktion af ændringen fra baseline til måned 12 (afslutning på den placebokontrollerede fase) i ambulationsindeks.
- 20
- 25 • Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt reducerer betydeligt graden af invaliditet som målt ved EuroQoL (EQ5D)-spørgeskema. Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt er mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af GA til reduktion af graden af invaliditet som målt ved EuroQoL (EQ5D)-spørgeskema.
- 30 • Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt reducerer betydeligt graden af invaliditet som målt ved spørgeskemaet vedrørende forringelse af aktiviteter og arbejdsproduktivitet - Generelt helbred (WPAI-GH).

Behandling med 40 mg subkutan GA tre gange ugentligt er mindst lige så effektivt som 20 mg subkutan daglig administration af GA til reduktion af graden af invaliditet som målt ved spørgeskemaet vedrørende
5 forringelse af aktiviteter og arbejdsproduktivitet -
Generelt helbred (WPAI-GH).

Diskussion

En betydelig ulempe ved GA-terapi er kravet om daglige
10 indsprøjtninger, som kan være ubekvem. I alle kliniske forsøg
var reaktioner på indsprøjtningssstedet de hyppigste
bivirkninger og blev rapporteret af størstedelen af de
patienter, der modtog GA. I kontrollerede undersøgelser var
andelen af patienter, der rapporterede om disse reaktioner
15 mindst én gang, højere efter behandling med GA (70 %) end ved
placeboindsprøjtninger (37%). De mest almindelige rapporterede
reaktioner på indsprøjtningssstedet, som blev rapporteret
hyppigere for GA-behandlede patienter end for
placebobehandlede patienter, var rødme, smerte, fortykkelse,
20 kløe, ødem, betændelse og overfølsomhed.

Der er imidlertid adskillige forhindringer og begrænsninger
for de mulige tilgange til håndtering af ulemperne ved den
aktuelle GA-terapi. Subkutan administration af lægemidler er
25 først og fremmest begrænset af det acceptable
indsprøjtningsvolumen. Sædvanligvis er det ikke tilladt at
indsprøjte mere end 1 til 2 ml opløsning (Kansara V, Mitra A,
Wu Y, Subcutaneous Delivery. Drug Deliv Technol, juni 2009;
9(6):38-42). For det andet er der potentiale for nedbrydning
30 af lægemidlet på indsprøjtningssstedet, hvilket resulterer i
reduceret biotilgængelighed. For det tredje kan potente
forbindelser, baseret på lægemidlets fysiokemiske egenskaber,
blive fanget lokalt i det interstitiale rum, hvilket kan

medføre yderligere lokaliseret irritation, udfældning af lægemidlet og koncentrationsafhængige bivirkninger (Kansara V, Mitra A, Wu Y, Subcutaneous Delivery. Drug Deliv Technol, juni 2009; 9(6):38-42). Endelig er variationen i

5 administrationshyppigheden uforudsigelig og kræver empirisk afprøvning på grund af et lægemiddels komplekse farmakokinetiske adfærd. Selv om kontrollerede forsøg har påvist effektiviteten af IFN β -1b i behandlingen af MS, påvirker det

10 anvendte dosisregime patienternes accept, effektiviteten og tolerabiliteten over for behandlingen. For at øge effektiviteten er det ikke tilstrækkeligt at øge IFN β -1b-dosen, men også administrationshyppigheden skal øges (Luca Durelli, J Neurol (2003) 250 [Suppl 4]).

15 Følgelig beskriver nærværende ansøgning et effektivt dosisregime med lav hyppighed af GA-administration til patienter, der lider af en relapserende form for multipel sklerose, herunder patienter, som har oplevet en første klinisk episode og har MRI-kendetegn, der svarer til multipel

20 sklerose. Baseret på resultaterne af dosisregimet i disse undersøgelser forventes administrationen af tre subkutane indsprøjtninger over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver indsprøjtning også at virke i behandlingen af patienter, der har oplevet et klinisk isoleret syndrom (CIS).

25 Dette er baseret på det faktum, at den daglige subkutane indsprøjtning på 20 mg har vist sig at virke i international PCT-ansøgning nr. PCT/US2008/013146 (se international publikation nr. WO 2009/070298 og også US patentansøgning publikation nr. US 2009-0149541 A1).

Yderligere aspekter og udførelsesformer af opfindelsen er beskrevet under de følgende nummererede punkter:

1. En fremgangsmåde til lindring af et symptom på relapserende-remitterende multipel sklerose hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvilken fremgangsmåde omfatter administration af tre subkutane indsprøjtninger med en terapeutisk effektiv dosis af glatirameracetat til patienten over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning for derved at lindre patientens symptom.
2. Fremgangsmåde ifølge punkt 1, hvor lindring af et symptom omfatter reduktion af hyppigheden af relaps.
3. Fremgangsmåde ifølge punkt 1 eller 2, hvor lindring af et symptom omfatter reduktion af det kumulative gennemsnitlige antal af Gd-forstærkende læsioner i patientens hjerne.
4. Fremgangsmåde ifølge punkt 1-2, hvor lindring af et symptom omfatter reduktion af det gennemsnitlige antal nye T₂-læsioner i patientens hjerne.
5. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af punkterne 1-4, hvor lindring af et symptom omfatter reduktion af det kumulative antal af forstærkende læsioner på T₁-vægtede billeder.
6. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af punkterne 1-5, hvor lindring af et symptom omfatter reduktion af hjerneatrofi hos patienten.

7. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af punkterne 1-6, hvor lindring af et symptom omfatter forøgelse af tiden indtil et bekræftet relaps hos patienten.
8. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af punkterne 1-7, hvor lindring af et symptom omfatter reduktion af det samlede antal bekræftede relapser hos patienten.
9. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af punkterne 1-8, hvor lindring af et symptom omfatter reduktion af udviklingen af MRI-monitoreret sygdomsaktivitet hos patienten.
10. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af punkterne 1-9, hvor lindring af et symptom omfatter reduktion af det samlede volumen af T₂-læsioner hos patienten.
11. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af punkterne 1-10, hvor lindring af et symptom omfatter reduktion af antallet af nye hypointense læsioner på forstærkede T₁-scanninger hos patienten.
12. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af punkterne 1-11, hvor lindring af et symptom omfatter reduktion af det samlede volumen af hypointense læsioner på forstærkede T₁-scanninger.
13. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af punkterne 1-12, hvor lindring af et symptom omfatter reduktion af graden af invaliditet som målt ved EDSS-score hos patienten.
14. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af punkterne 1-13, hvor lindring af et symptom omfatter reduktion af ændringen i EDSS-score hos patienten.

15. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af punkterne 1-14, hvor lindring af et symptom omfatter reduktion af ændringen i ambulationsindeks hos patienten.
- 5 16. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af punkterne 1-15, hvor lindring af et symptom omfatter reduktion af graden af invaliditet som målt ved EuroQoL (EQ5D)-spørgeskema hos patienten.
- 10 17. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af punkterne 1-16, hvor lindring af et symptom omfatter reduktion af niveauet af invaliditet som målt ved spørgeskemaet vedrørende forringelse af arbejdsproduktivitet og aktiviteter - Generelt helbred (WPAI-GH) hos patienten.
- 15 18. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af punkterne 1-17, hvor det farmaceutiske præparat er i en forfyldt sprøjte til selvadministration af patienten.
19. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af punkterne 1-17, hvor den terapeutisk effektive dosis af glatirameracetat er 40 mg/ml.
- 20 20. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af punkterne 1-19, hvor patienten ikke har modtaget glatirameracetatterapi inden påbegyndelsen af de subkutane indsprøjtninger.
- 25 21. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af punkterne 1-20, hvor hyppigheden af en øjeblikkelig efterreaktion på indsprøjtningen eller hyppigheden af en reaktion på indsprøjtningsstedet reduceres i forhold til daglig subkutan administration af 20 mg glatirameracetat.
- 30 22. En fremgangsmåde til forøgelse af tolerabiliteten over for GA-behandling hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er

- bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvilken fremgangsmåde omfatter reduktion af hyppigheden af subkutane indsprøjtninger med et farmaceutisk præparat, der omfatter
- 5 en terapeutisk effektiv dosis af glatirameracetat til tre gange over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver indsprøjtning.
23. Fremgangsmåde ifølge krav 22, hvor forøgelsen af tolerabiliteten over for glatirameracetat-behandling hos
- 10 den human patient, der lider af en relapserende form for multipel sklerose, omfatter en reduktion af hyppigheden af en øjeblikkelig efterreaktion på indsprøjtningen.
24. Fremgangsmåde ifølge punkt 22 eller 23, hvor den øjeblikkelige efterreaktion på indsprøjtningen
- 15 palpitationer, varmfølelse, rødme, hedeture, takykardi, dyspnø, brystubehag, brystsmerte, ikke-kardiale bryst smerter, asteni, rygsmerte, bakterieinfektion, kuldeture, cyste, ødemer i ansigtet, feber, influenzasyndrom, infektion, rødme på
- 20 indsprøjtningssstedet, blødning på indsprøjtningssstedet, induration på indsprøjtningssstedet, betændelse på indsprøjtningssstedet, fortykkelse på indsprøjtningssstedet, smerte på indsprøjtningssstedet, pruritus på indsprøjtningssstedet, nældefeber på
- 25 indsprøjtningssstedet, mærker på indsprøjtningssstedet, nakkesmerter, smerte, migræne, besvimelse, takykardi, vasodilatation, anoreksi, diarré, mave-tarmkatar, mave-tarmlidelse, kvalme, opkastning, ekkymose, perifert ødem, arthralgi, ophidselse, angst, forvirring, drop-fod,
- 30 hypertoni, nervøsitet, nystagmus, talelidelse, rysten, svimmelhed, bronkitis, dyspnø, laryngismus, rhinitis, erytem, herpes simplex, pruritus, udslæt, nodulus i huden,

svedtendens, nældefeber, øresmerte, øjenlidelser, dysmenorrhea, vandladningstrang eller vaginal moniliasis.

25. Fremgangsmåde ifølge punkt 22, hvor forøgelsen af tolerabiliteten over for glatirameracetat-behandling hos den human patient, der lider af en relapserende form for multipel sklerose, omfatter en reduktion af hyppigheden af en reaktion på indsprøjtningstedet.
26. Fremgangsmåde ifølge punkt 22 eller 24, hvor reaktionen på indsprøjtningstedet rødme, blødning, induration, betændelse, fortykkelse, smerte, pruritus, nældefeber eller mærker, der forekommer umiddelbart omkring indsprøjtningstedet.
27. Brug af glatirameracetat til fremstilling af et lægemiddel til behandling af relapserende-remitterende multipel sklerose hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvor administrationsmønsteret for lægemidlet består af tre subkutane indsprøjtninger af en terapeutisk effektiv dosis af glatirameracetat over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning.
28. Brug af glatirameracetat til fremstilling af et lægemiddel til behandling af relapserende-remitterende multipel sklerose hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvor lægemidlet fremstilles med henblik på et administrationsmønster bestående af tre subkutane indsprøjtninger af en terapeutisk effektiv dosis af

- 45 -

glatirameracetat over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning.

29. Brug af glatirameracetat i fremstillingen af et lægemiddel til forøgelse af tolerabiliteten over for GA-behandling hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvor administrationsmønsteret for lægemidlet består af tre subkutane indsprøjtninger af en terapeutisk effektiv dosis af glatirameracetat over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning.
30. Brug af glatirameracetat i fremstillingen af et lægemiddel til forøgelse af tolerabiliteten over for GA-behandling hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvor lægemidlet fremstilles med henblik på et administrationsmønster bestående af tre subkutane indsprøjtninger af en terapeutisk effektiv dosis af glatirameracetat over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver subkutan indsprøjtning.
31. Glatirameracetat til brug i behandling af relapserende-remitterende multipel sklerose hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvor administrationen består af tre subkutane indsprøjtninger over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver indsprøjtning.

- 46 -

32. Glatiramercetat til brug i forøgelsen af tolerabiliteten over for GA-behandling hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose, eller en patient, som har oplevet en første klinisk episode og er bestemt til at have høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, hvor administrationen består af tre subkutane indsprøjtninger over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver indsprøjtning.
- 5

Brugsmodelkrav

1. Lægemiddel, der omfatter glatirameracetat til brug i
5 behandlingen af en patient, der lider af relapserende-
remitterende multipel sklerose, eller som har oplevet en
første klinisk episode og har høj risiko for at udvikle
klinisk definitiv multipel sklerose, hvor lægemidlet skal
administreres i et regime med tre subkutane
10 indsprøjtninger med en dosis på 40 mg glatirameracetat
over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver
subkutan indsprøjtning.
2. Glatirameracetat til brug i et regime med tre subkutane
indsprøjtninger med en dosis på 40 mg glatirameracetat
15 over en periode på syv dage med mindst én dag imellem hver
subkutan indsprøjtning til brug i behandlingen af en
patient, der lider af relapserende-remitterende multipel
sklerose, eller som har oplevet en første klinisk episode
og har høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel
sklerose.
- 20 3. Lægemiddel ifølge krav 1 eller glatirameracetat ifølge
krav 2, hvor behandlingen omfatter en reduktion af
hyppigheden af relapser, en reduktion af det
gennemsnitlige samlede antal Gd-forstærkende læsioner i
patientens hjerne, en reduktion af det gennemsnitlige
25 antal nye T₂-læsioner i patientens hjerne, en reduktion af
det samlede antal forstærkende læsioner på T₁-vægtede
billeder, en reduktion af hjerneatrofi hos patienten, en
forøgelse af tiden indtil et bekræftet relaps hos
patienten, en reduktion af det samlede antal bekræftede
30 relapser hos patienten, en reduktion af udviklingen af
MRI-monitoreret sygdomsaktivitet hos patienten, en
reduktion af det samlede volumen af T₂-læsioner hos

- patienten, en reduktion af antallet af nye hypointense læsioner på forstærkede T₁-scanninger hos patienten, en reduktion af det samlede volumen af hypointense læsioner på forstærkede T₁-scanninger, en reduktion af graden af
- 5 invaliditet som målt ved EDSS-score hos patienten, en reduktion af ændringen i EDSS-score hos patienten, en reduktion af ændringen i ambulationsindeks hos patienten, en reduktion af graden af invaliditet som målt ved EuroQoL (EQ5D)-spørgeskema hos patienten, eller en reduktion af
- 10 graden af invaliditet som målt ved spørgeskemaet vedrørende forringelse af arbejdsproduktivitet og aktiviteter - Generelt helbred (WPAI-GH).
4. Lægemiddel ifølge krav 1 eller glatirameracetat ifølge krav 2, hvor hyppigheden af en øjeblikkelig efterreaktion
- 15 på indsprøjtningen eller en reaktion på indsprøjtningstedet reduceres i forhold til den hyppighed, der opleves ved daglig subkutan administration af 20 mg glatirameracetat.
5. Lægemiddel ifølge krav 1 eller glatirameracetat ifølge
- 20 krav 2, hvor patientens tolerabilitet over for behandlingen øges i forhold til daglig subkutan administration af en dosis på 20 mg glatirameracetat, hvor den øgede tolerabilitet omfatter en reduceret hyppighed af øjeblikkelige efterreaktioner på indsprøjtningen eller en
- 25 reduceret hyppighed af reaktioner på indsprøjtningstedet i forhold til den hyppighed, der opleves ved daglig subkutan administration af 20 mg glatirameracetat.
6. Lægemiddel eller glatirameracetat ifølge krav 4 eller krav
- 30 5, hvor den øjeblikkelige efterreaktion på indsprøjtningen er palpitationer, varmfølelse, rødme, hedeture, takykardi, dyspnø, brystubehag, brystsmerte, ikke-

- kardiale bryst smerter, asteni, rygsmerte, bakterieinfektion, kuldeture, cyste, ødeme i ansigtet, feber, influenzasyndrom, infektion, rødme på indsprøjtningssstedet, blødning på indsprøjtningssstedet, induration på indsprøjtningssstedet, betændelse på indsprøjtningssstedet, fortykkelse på indsprøjtningssstedet, smerte på indsprøjtningssstedet, pruritus på indsprøjtningssstedet, nældefeber på indsprøjtningssstedet, mærker på indsprøjtningssstedet, nakkesmerter, smerte, migræne, besvimelse, takykardi, vasodilatation, anoreksi, diarré, mave-tarmkatar, mave-tarmlidelse, kvalme, opkastning, ekkymose, perifert ødem, arthralgi, ophidselse, angst, forvirring, drop-fod, hypertoni, nervøsitet, nystagmus, talelidelse, rysten, svimmelhed, bronkitis, dyspnø, laryngismus, rhinitis, erytem, herpes simplex, pruritus, udslæt, nodulus i huden, svedtendens, nældefeber, øresmerte, øjenlidelser, dysmenorrhea, vandladningstrang eller vaginal moniliasis.
- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
7. Lægemiddel eller glatirameracetat ifølge krav 4 eller krav 5, hvor reaktionen på indsprøjtningssstedet er rødme, blødning, induration, betændelse, fortykkelse, smerte, pruritus, nældefeber eller mærker, der forekommer umiddelbart omkring indsprøjtningssstedet.
 8. Lægemiddel ifølge et hvilket som helst af krav 1 eller krav 3-8, hvor lægemidlet er et farmaceutisk præparat, der omfatter 40 mg/ml glatirameracetat.
 9. Lægemiddel ifølge et hvilket som helst af krav 1 eller krav 3-8 eller glatirameracetat ifølge et hvilket som helst af kravene 2-7, hvor behandlingen omfatter en reduktion af hyppigheden af relapser hos patienten.

10. Lægemiddel ifølge et hvilket som helst af krav 1 eller krav 3-8 til brug i reduktionen af hyppigheden af relapser hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose.
- 5 11. Glatirameracetat ifølge et hvilket som helst af krav 2-7 til reduktion af hyppigheden af relapser hos en human patient, der lider af relapserende-remitterende multipel sklerose.
- 10 12. Lægemiddel ifølge et hvilket som helst af krav 1 eller krav 3-8 til brug i behandlingen af en human patient, som har oplevet en første klinisk episode og har høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose.
- 15 13. Glatirameracetat ifølge et hvilket som helst af krav 2-7 til behandling af en human patient, som har oplevet en første klinisk episode og har høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose.
- 20 14. Lægemiddel ifølge et hvilket som helst af krav 1, 3-9, 10 eller 12 eller glatirameracetat ifølge et hvilket som helst af krav 2-7, 9, 11 eller 13, hvor patienten har oplevet en første klinisk episode og har høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose, og hvor patienten har mindst 1 cerebral læsion, der kan påvises ved en MRI-scanning og er karakteristisk for multipel sklerose.
- 25 15. Lægemiddel ifølge et hvilket som helst af krav 1, 3-10, 12 eller 14 eller glatirameracetat ifølge et hvilket som helst af krav 2-7, 9, 11 eller 13-14, hvor glatirameracetatet administreres ved brug af en forfyldt sprøjte ved selvadministration.

16. Glatirameracetat til brug i et regime til behandling af en human patient, der lider af en relapserende form for multipel sklerose, hvilket regime
- 5 a) omfatter tre subkutane indsprøjtninger med en dosis på 40 mg glatirameracetat hver uge, eller
- b) består af ugentlig administration af en enkelt subkutan indsprøjtning med en dosis på 40 mg glatirameracetat til den humane patient på kun tre dage i løbet af hver uge.
- 10 17. Glatirameracetat ifølge krav 16, hvor de subkutane indsprøjtninger i løbet af hver uge er på dag 1, dag 3 og dag 5; dag 1, dag 3 og dag 6; dag 1, dag 4 og dag 6; dag 2, dag 4 og dag 6; dag 2, dag 4 og dag 7; dag 2, dag 5 og dag 7 eller dag 3, dag 5 og dag 7.
- 15 18. Glatirameracetat ifølge krav 16 eller krav 17, hvor glatirameracetatet er til stede i 1 ml af et farmaceutisk præparat i en forfyldt sprøjte til selvadministration af den humane patient, og hvor det farmaceutiske præparat yderligere omfatter mannitol og har en pH-værdi i
- 20 intervallet fra 5,5 til 7,0.
19. Glatirameracetat til brug i et regime til behandling af en human patient der lider af en relapserende form for multipel sklerose hvor regimet består af én subkutan indsprøjtning i mindst 6 måneder bestående af 1 ml af et
- 25 farmaceutisk præparat omfattende 40 mg glatirameracetat på tre dage i løbet af hver uge med mindst én dag uden en subkutan indsprøjtning af det farmaceutiske præparat mellem hver dag, hvor der er en subkutan indsprøjtning, hvor det farmaceutiske præparat er i en forfyldt sprøjte,

- 52 -

og hvor det farmaceutiske præparat yderligere omfatter mannitol og har en pH-værdi i intervallet fra 5,5 til 7,0.

20. Glatirameracetat ifølge krav 19, hvor regimet tolereres bedre og lige så effektivt som subkutan administration af
5 20 mg glatirameracetat dagligt.
21. Glatirameracetat til brug i et regime til behandling af en human patient der lider af en relapserende form for multipel sklerose, der inducerer reduceret grad af reaktioner på indsprøjtningssstedet i den humane patient i
10 forhold til den, der opleves ved daglig subkutan administration af 20 mg glatirameracetat, hvor regimet består af én subkutan indsprøjtning af 1 ml af et farmaceutisk præparat omfattende 40 mg glatirameracetat på tre dage i løbet af hver behandlingsuge med mindst én dag
15 uden en subkutan indsprøjtning af det farmaceutiske præparat mellem hver dag, hvor der er en subkutan indsprøjtning, hvor det farmaceutiske præparat er i en forfyldt sprøjte, og hvor det farmaceutiske præparat yderligere omfatter mannitol og har en pH-værdi i
20 intervallet fra 5,5 til 7,0.
22. Glatirameracetat ifølge krav 21, hvilket glatirameracetat er til brug i et regime til behandling af en human patient der lider af en relapserende form for multipel sklerose, der inducerer reduceret grad og hyppighed af øjeblikkelige
25 efterreaktioner på indsprøjtningen og reaktioner på indsprøjtningssstedet i den humane patient, i forhold til daglig subkutan administration af 20 mg glatirameracetat.
23. Glatirameracetat til brug i et regime til reduktion af hyppigheden af relapser med 30% eller mere i forhold til placebo i en human population, til en reduktion af
30 hjerneatrofi, til en reduktion af det samlede antal

- forstærkende læsioner på T₁-vægtede billeder, eller til en reduktion af graden af invaliditet som målt ved EDSS-score hos patienten der lider af en relapserende form af multipel sklerose, der inducerer reduceret grad af reaktioner på
- 5 indsprøjtningsstedet i den humane patient i forhold til den, der opleves ved daglig subkutan administration af 20 mg glatirameracetat, hvor regimet består af én subkutan
- 10 indsprøjtning af 1 ml af et farmaceutisk præparat omfattende 40 mg glatirameracetat på tre dage i løbet af hver behandlingsuge med mindst én dag uden en subkutan
- 15 indsprøjtning af det farmaceutiske præparat mellem hver dag, hvor der er en subkutan indsprøjtning, hvor det farmaceutiske præparat er i en forfyldt sprøjte, og hvor det farmaceutiske præparat yderligere omfatter mannitol og
24. Glatirameracetat ifølge krav 23, hvilket glatirameracetat er til brug i regimet, der inducerer en reduceret grad og hyppighed af øjeblikkelige efterreaktioner på
- 20 indsprøjtningen og reaktioner på indsprøjtningsstedet i den humane patient i forhold til daglig subkutan administration af 20 mg glatirameracetat.
25. Glatirameracetat til brug i et regime til forbedring af tolerabiliteten over for behandling med glatirameracetat hos en human patient der lider af en relapserende form af
- 25 multipel sklerose, og hvilket regime er lige så effektivt som subkutan administration af 20 mg glatirameracetat dagligt, samtidig med at alvorligheden af reaktioner på
- 30 indsprøjtningsstedet hos den humane patient mindskes i forhold til subkutan administration af 20 mg glatirameracetat dagligt, hvilket regime består af én
- subkutan indsprøjtning af 1 ml farmaceutisk præparat omfattende 40 mg glatirameracetat på tre dage i løbet af

- hver behandlingsuge med mindst én dag uden en subkutan
indsprøjtning af det farmaceutiske præparat mellem hver
dag, hvorpå der er en subkutan indsprøjtning, hvor det
farmaceutiske præparat er i en forfyldt sprøjte, og hvor
5 det farmaceutiske præparat yderligere omfatter mannitol og
har en pH-værdi i intervallet fra 5,5 til 7,0.
26. Glatirameracetat ifølge krav 25, hvilket glatirameracetat
er til brug i nævnte regime, der mindsker alvorligheden og
hyppigheden af øjeblikkelige efterreaktioner på
10 indsprøjtningen hos den humane patient i forhold til
subkutan administration af 20 mg glatirameracetat dagligt.
27. Glatirameracetat til brug i et regime til forbedring af
tolerabiliteten over for behandling med glatirameracetat,
til reduktion af hyppigheden af relapser, reduktion af
15 hjerneatrofi, reduktion af det samlede antal forstærkende
læsioner på T₁-vægtede billeder, eller til en reduktion af
graden af invaliditet som målt ved EDSS-score hos en human
patient der lider af en relapserende form for multipel
sklerose ligeså effektivt som daglig subkutan
20 administration af 20 mg glatirameracetat, der inducerer
reduceret grad af reaktioner på indsprøjtningssstedet i den
humane patient i forhold til den, der opleves ved daglig
subkutan administration af 20 mg glatirameracetat, hvor
regimet består af én subkutan indsprøjtning af 1 ml af et
25 farmaceutisk præparat omfattende 40 mg glatirameracetat på
tre dage i løbet af hver behandlingsuge med mindst én dag
uden en subkutan indsprøjtning af det farmaceutiske
præparat mellem hver dag, hvor der er en subkutan
indsprøjtning, hvor det farmaceutiske præparat er i en
30 forfyldt sprøjte, og hvor det farmaceutiske præparat
yderligere omfatter mannitol og har en pH-værdi i
intervallet fra 5,5 til 7,0.

28. Glatirameracetat ifølge krav 27, hvilket glatirameracetat er til brug i regimet, der inducerer en reduceret grad og hyppighed af øjeblikkelige efterreaktioner på indsprøjtningen og reaktioner på indsprøjtningssstedet i den humane patient i forhold til daglig subkutan administration af 20 mg glatirameracetat.
- 5
29. Glatirameracetat ifølge krav 27 eller krav 28, hvilket glatirameracetat reducerer hyppigheden af relapser lige så effektivt som subkutan administration af 20 mg glatirameracetat dagligt.
- 10
30. Glatirameracetat ifølge et hvilket som helst af krav 27-29, hvilket glatirameracetat reducerer hjerneatrofi lige så effektivt som subkutan administration af 20 mg glatirameracetat dagligt.
- 15
31. Glatirameracetat ifølge et hvilket som helst af krav 27-30, hvilket glatirameracetat reducerer det samlede antal forstærkende læsioner på T1-vægtede billeder lige så effektivt som subkutan administration af 20 mg glatirameracetat dagligt.
- 20
32. Glatirameracetat ifølge et hvilket som helst af krav 27-31, hvilket glatirameracetat reducerer graden af invaliditet som målt ved EDSS-score lige så effektivt som subkutan administration af 20 mg glatirameracetat dagligt.
- 25
33. Glatirameracetat ifølge et hvilket som helst af krav 16-32, hvilket glatirameracetat reducerer hyppigheden af relapser med 30 % eller mere sammenlignet med placebo hos en human population og reducerer hjerneatrofi.

- 56 -

34. Glatirameracetat ifølge et hvilket som helst af krav 16-33, hvilket glatirameracetat reducerer det samlede antal forstærkende læsioner på T1-vægtede billeder.
- 5 35. Glatirameracetat ifølge et hvilket som helst af krav 16-34, hvilket glatirameracetat reducerer graden af invaliditet hos den humane patient som målt ved EDSS-score.
- 10 36. Glatirameracetat ifølge et hvilket som helst af krav 16-35, hvor den humane patient ikke har modtaget glatirameracetatterapi inden påbegyndelsen af behandlingen.