EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) EE-EP 2 949 335 B1

(51) Int. Cl.
A61K 38/02 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 38/07 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)

(12) EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI PATENDIKIRJELDUSE TÕLGE

(10) Registreeringu number: **E013297**

(11) Patendikirjelduse tõlke number: **EE-EP 2 949 335 B1**

(30) Prioriteediandmed: **20.08.2009 US 274687 P**

11.02.2010 US 337612 P

(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev: **19.08.2010**

(96) Euroopa patenditaotluse number: **15171065.4**

(97) Euroopa patendi väljaandmisest teatamise kuupäev: **04.01.2017**

(97) Euroopa patendi number: **EP 2 949 335**

Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev: **23.01.2017**

Patendikirjelduse tõlke avalikustamise kuupäev: **17.04.2017**

(73) Patendiomanik:

YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT CO. LTD.
The Weizmann Institute of Science,
P.O. Box 95,
7610002, Rehovot, IL

(72) Leiutise autor:

Klinger, Ety
16 Agadati Street,
39930 Tel Aviv, IL

(74) Patendivolinik:

Raivo Koitel
Patendi- & Kaubamärgibüroo Koitel OÜ
Tina 26, 10126 Tallinn, EE

(54) **Väikese manustamissagedusega glatirameeratsetaatravi**

VÄIKESE MANUSTAMISSAGEDUSEGA GLATIRAMEERATSETAATRAVI

TEHNIKAVALDKOND

Sclerosis multiplex (SM) on kesknärvisüsteemi (KNS) krooniline puuet põhjustav haigus. SM-i on klassifitseeritud ka autoimmuunhaigusena. SM haiguse aktiivsust võib hinnata aju magnetresonantstomograafilise (MRT) uuringu, puude süvenemise, samuti relapside määra ja raskuse põhjal.

On olemas viis *sclerosis multiplex*'i peamist vormi.

1) *Healoomuline sclerosis multiplex*

Healoomuline *sclerosis multiplex* on retrospektiivne diagnoos, mida iseloomustab 1-2 ägenemist koos täieliku taastumisega, kestvat puuet ei teki ja haigus ei progresseeru 10-15 aasta jooksul pärast selle algust. Healoomuline *sclerosis multiplex* võib aga üle minna teisteks *sclerosis multiplex*'i vormideks.

2) *Relapseeruv-remiteeruv sclerosis multiplex (RRSM)*

RRSM-i põdevatel patsientidel esinevad episoodilised ägenemised või relapsid, samuti remissiooniperioodid. Kolded ja aksonite kadumine võib RRSM-iga patsientidel olla MRT-ga nähtav või mitte.

3) *Sekundaarselt progresseeruv sclerosis multiplex (SPSM)*

SPMS võib välja kujuneda RRSM-ist. SPSM-i põdevatel patsientidel esinevad relapsid, väheneb taastumise määr remissioonide ajal, remissioone esineb harvemini ja neuroloogiline defitsiit on rohkem väljendunud kui RRSM-iga patsientidel. SPSM-iga patsientidel on MRT-ga näha suurenenud ajuvatsakesi,

mis on mõhnkeha (*corpus callosum*), aju keskstruktuuri (*midline center*) ja seljaaju atroofia tunnusteks.

4) *Primaarselt progresseeruv sclerosis multiplex (PPSM)*

PPSM-i iseloomustab suureneva neuroloogilise defitsiidi pidev progresseerumine ilma selgete atakkide või remissioonideta. PPSM-iga patsientidel on MRT-ga näha ajus koldeid, difuusset seljaajukahjustust ja aksonite kadumist.

5) *Progresseeruv-relapseeruv sclerosis multiplex (PRSM)*

PRSM-i puhul esinevad akuutsete ägenemiste perioodid, mis kulgevad koos neuroloogilise defitsiidi süvenemisega ilma remissioonideta. PRSM-iga patsientidel on MRT-ga on näha koldeid (*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>).

Krooniline progresseeruv *sclerosis multiplex* on termin, mida kasutatakse ühiselt SPSM-i, PPSM-i ja PRSM-i kohta (*Types of Multiple Sclerosis* (MS), 2005, <themcfox.com/multiple-sclerosis/types-of-ms/types-of-multi-ple-sclerosis.htm>). *Sclerosis multiplex*'i relapseeruvateks vormideks on SPSM järjestikuste relapsidega, RRSM ja PRSM.

TEHNIKA TASE

Glatirameeratsetaati (GA), segu polüpeptiididest, mis kõik ei ole sama amino-happejärjestusega, turustatakse kaubaMÄRGI Copaxone® all. GA sisaldab *L*-glutaamhapet, *L*-alaniini, *L*-türosiini ja *L*-lüsiini sisaldavate polüpeptiidide atsetaatsoolasid, kusjuures nende keskmine moolimurd on vastavalt 0,141, 0,427, 0,095 ja 0,338. Copaxone® keskmine molekulmass on vahemikus 5000-9000 daltonit (*Copaxone, Physician's Desk Reference,* (2005), Medical Economics Co.,

Inc., Montvale, NJ, 3115). Keemiliselt on glatirameeratsetaat valmistatud *L*-glutaamhappe polümeerina koos *L*-alaniin-, *L*-lüsiin-, *L*-türosiinatsetaadiga (sooladega).

Selle struktuurvalem on:

(Glu,Ala,Lys,Tyr)x.X CH_3COOH

($C_5H_9NO_4 \cdot C_3H_7NO_2 \cdot C_6H_{14}N_2O_2 \cdot C_9H_{11}NO_3$) x·x CHO

CAS-147245-92-9.

Copaxone® (Copaxone, Full Prescribing Information, February, 2009, FDA Marketing Label) (20 mg glatirameeratsetaati kord päevas süstimiseks) on heaks kiidetud relapseeruva-remiteeruva *sclerosis multiplex*'iga (RRSM) patsientide ravimiseks, sealhulgas patsientide, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kelle MRT-uuringu tulemused on kooskõlas *sclerosis multiplex*'iga.

GA on avaldatud kasutamiseks ka teiste autoimmuunhaiguste (US patendipublikatsioon 2002/0055466 A1 (R. Aharoni *et al*.), põletikuliste mitteautoimmuunhaiguste (US patendipublikatsioon 2005/0014694 A1 (V. Wee Yong *et al*.) ja US patenditaotlus 2002/0077278 A1, avaldatud 20. juunil 2002 (Young et al.)) ning teiste haiguste ravis (US patendipublikatsioonid 2003/0004099 A1 ja 2002/0037848 A1 (Eisenbach-Schwartz, *et al*.), US patent 6 514 938 B1, välja antud 4. veebruaril 2003 (Gad *et al*.), PCT rahvusvaheline publikatsioon WO 01/60392, avaldatud 23. augustil 2001 (Gilbert *et al*.), PCT rahvusvaheline publikatsioon WO 00/27417, avaldatud 19. mail 2000 (Aharoni *et al*.) ning PCT rahvusvaheline publikatsioon WO 01/97846, avaldatud 27. detsembril 2001 (Moses *et al*.).

On näidatud, et subkutaanne (s.c.) annus 20 mg päevas vähendab SM-iga patsientidel kontrasteeruvate kollete koguarvu, määratuna MRT-ga (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., 2001, 49, 290-297).

GA kohta kliinilistest uuringutest kogutud ohutuse andmed näitavad, et ravim-preparaat on ohutu ja hästi talutav.

Avaldatakse GA manustamise efektiivne väikese sagedusega annustamisskeem patsientidele, kes põevad *sclerosis multiplex*'i relapseeruvat vormi, sealhulgas patsientidele, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kelle uuringu tulemused on kooskõlas *sclerosis multiplex*'iga.

LEIUTISE KOKKUVÕTE

Käesolev leiutis on määratletud lisatud patendinõudluses. Siin kirjeldatakse meetodeid relapseeruva-remiteeruva *sclerosis multiplex*'i sümptomi leevendamiseks (relapseeruva *sclerosis multiplex*'i ravimiseks) relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeval inimpatsiendil või patsiendil, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, kusjuures meetodid hõlmavad glatirameeratsetaadi terapeutiliselt efektiivse annuse kolme subkutaanset süstimist inimpatsiendile seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel, et leevendada sel viisil patsiendil sümptomit.

Samuti kirjeldatakse meetodeid GA-ravi taluvuse suurendamiseks relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeval inimpatsiendil või patsiendil, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, kusjuures meetodid hõlmavad glatirameeratsetaadi terapeutiliselt efektiivset annust sisaldava farmatseutilise kompositsiooni subkutaansete süstimiste sageduse vähendamist

kolme korrani seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga süstimise vahel.

Lisaks kirjeldatakse glatirameeratsetaadi kasutamist ravimi valmistamiseks GA-ravi taluvuse suurendamiseks relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeval inimpatsiendil või patsiendil, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, kusjuures ravimi manustamisskeem hõlmab glatirameeratsetaadi terpeutiliselt efektiivse annuse kolme subkutaanset süstimist seitsmepäevase perioodi jooksul ja vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel, ning glatirameeratsetaadi kasutamist ravimi valmistamiseks GA-ravi taluvuse suurendamiseks relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeval inimpatsiendil või patsiendil, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, kusjuures ravim on valmistatud manustamiseks skeemi järgi, mis hõlmab glatirameeratsetaadi terapeutiliselt efektiivse annuse kolme subkutaanset süstimist seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel.

Käesolevas leiutises esitatakse glatirameeratsetaat kasutamiseks relapseeruvat *sclerosis multiplex*'i vormi põdeva inimpatsiendi ravimiseks skeemi järgi, mis hõlmab glatirameeratsetaadi 40 mg annust sisaldava farmatseutilise kompositsiooni kolme subkutaanset süstimist seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel, suurendades seeläbi glatirameeratsetaatravi taluvust inimpatsiendil vahetu süstimisjärgse reaktsiooni või süstekoha reaktsiooni vähendamise teel, ning milles farmatseutiline kompositsioon sisaldab lisaks mannitooli.

Käesolevas leiutises esitatakse lisaks glatirameeratsetaati sisaldav ravim kasutamiseks relapseeruvat *sclerosis multiplex*'i vormi põdeva inimpatsiendi ravimiseks, kusjuures ravim on valmistatud manustamiseks skeemi järgi, mis hõlmab glatirameeratsetaadi 40 mg annust sisaldavat farmatseutilist kompositsiooni kolme subkutaanset süstimist seitsmepäevase perioodi jooksul

vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel, suurendades seeläbi glatirameeratsetaatravi taluvust inimpatsiendil vahetu süstimisjärgse reaktsiooni või süstekoha reaktsiooni vähendamise teel, ning milles farmatseutiline kompositsioon sisaldab lisaks mannitooli.

Leiutis käsitleb lisaks glatirameeratsetaati kasutamiseks skeemi järgi, mis hõlmab glatirameeratsetaadi 40 mg annuse kolme subkutaanset süstimist seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel, kasutamiseks relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeval patsiendil või patsiendil, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, ning milles farmatseutiline kompositsioon sisaldab lisaks mannitooli.

Leiutis käsitleb veel lisaks glatirameeratsetaati sisaldavat ravimit kasutamiseks relapseeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeva patsiendi või patsiendi, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, ravimiseks, kusjuures ravimit manustatakse skeemi järgi, mis hõlmab glatirameeratsetaadi 40 mg annuse kolme subkutaanset süstimist seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel, ning milles farmatseutiline kompositsioon sisaldab lisaks mannitooli.

LEIUTISE ÜKSIKASJALIK KIRJELDUS

Käesolev leiutis esitab meetodid relapseeruva-remiteeruva *sclerosis multiplex*'i ravimiseks vastavalt nõudluspunktidele.

Leiutise kohaselt hõlmavad võimalikud süstimisskeemid järgmisi: päev 1, päev 3, päev 5; päev 1, päev 3, päev 6; päev 1, päev 4, päev 6; päev 2, päev 4, päev 6; päev 2, päev 4, päev 7; päev 2, päev 5, päev 7 või päev 3, päev 5, päev 7.

Ühes teostuses hõlmab sümptomi leevendamine relapside sageduse vähenemist.

Veel järgmises teostuses hõlmab sümptomi leevendamine Gd-kontrasteeruvate kollete keskmise kumulatiivse arvu vähenemist patsiendi ajus.

Järgmises teostuses hõlmab sümptomi leevendamine uute T_2-kollete keskmise arvu vähenemist patsiendi ajus.

Järgmises teostuses hõlmab sümptomi leevendamine kontrasteeruvate kollete kumulatiivse arvu vähenemist patsiendil T_1-kaalutud kujutistel.

Järgmises teostuses hõlmab sümptomi leevendamine ajuatroofia vähenemist patsiendil.

Järgmises teostuses hõlmab sümptomi leevendamine aja pikenemist kinnitatud relapsi tekkimiseni patsiendil.

Järgmises teostuses hõlmab sümptomi leevendamine kinnitatud relapside koguarvu vähenemist patsiendil.

Järgmises teostuses hõlmab sümptomi leevendamine MRT-uuringuga jälgitava haiguse aktiivsuse progresseerumise vähenemist patsiendil.

Järgmises teostuses hõlmab sümptomi leevendamine T_2-kollete kogumahu vähenemist patsiendil.

Järgmises teostuses hõlmab sümptomi leevendamine uute kontrasteeruvate hüpointensiivsete kollete arvu vähenemist patsiendil T_1-kujutistel.

Järgmises teostuses hõlmab sümptomi leevendamine uute kontrasteeruvate hüpointensiivsete kollete kogumahu vähenemist patsiendil T_1-kujutistel.

Järgmises teostuses hõlmab sümptomi leevendamine puude määra vähenemist patsiendil, hinnatuna puude raskusastme määramise skaala (*expanded disability statud scale*, EDSS) skoori järgi.

Järgmises teostuses hõlmab sümptomi leevendamine muutuse vähenemist EDSS skooris patsiendil.

Järgmises teostuses hõlmab sümptomi leevendamine muutuse vähenemist liikumisvõime indeksis (*ambulation index*, AI) patsiendil.

Järgmises teostuses hõlmab sümptomi leevendamine puude määra vähenemist patsiendil, hinnatuna Euroopa elukvaliteedi (EuroQoL, EQ-5D) küsimustiku põhjal.

Järgmises teostuses hõlmab sümptomi leevendamine puude määra vähenemist, hinnatuna tööjõudluse ja igapäevategevustega toimetuleku halvenemise küsimustiku põhjal (*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health* (WPAI:GH).

Täiendavas teostuses on ravimkoostis eeltäidetud süstlas patsiendi poolt ise manustamiseks.

Veel järgmises teostuses on glatirameeratsetaadi terapeutiliselt efektiivne annus 40 mg/ml. Järgmises teostuses on glatirameeratsetaadi terapeutiliselt efektiivne annus 40 mg / 0,75 ml.

Järgmises teostuses ei ole patsient saanud ravi glatirameeratsetaadiga enne subkutaanse süstimise alustamist.

Ühes teostuses on ravimkoostis steriilse lahuse vormis.

Veel järgmises teostuses on ravimkoostise pH vahemikus 5,5 kuni 8,5.

Ühes teostuses on ravimkoostise pH vahemikus 5,5 kuni 7,0.

Ühes teostuses vähendatakse vahetu süstimisjärgse reaktsiooni tekkimise sagedust või süstekoha reaktsiooni tekkimise sagedust võrreldes 20 mg glatirameeratsetaadi subkutaanse manustamisega iga päev.

Samuti esitab käesolev leiutis meetodeid GA-ravi taluvuse suurendamiseks relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeval inimpatsiendil või patsiendil, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, kusjuures meetodid hõlmavad glatirameeratsetaadi terapeutiliselt efektiivset annust sisaldava farmatseutilise kompositsiooni subkutaansete süstimiste sageduse vähendamist kolme korrani seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga süstimise vahel.

Järgmises teostuses hõlmab GA-ravi talutavuse suurendamine *sclerosis multiplex*'i relapseeruvat vormi põdeval inimpatsiendil vahetu süstimisjärgse reaktsiooni tekkimissageduse vähendamist.

Veel järgmises teostuses on vahetuks süstimisjärgseks reaktsiooniks südamepekslemine, kuumatunne, nahaõhetus, kuumahood, tahhükardia, düspnoe, ebamugavustunne rinnus, rindkerevalu, mittekardiaalne rindkerevalu, asteenia, seljavalu, bakteriaalne nakkus, külmavärinad, tsüst, näoturse, palavik, gripisündroom, nakkus, süstekoha punetus, süstekoha hemorraagia, süstekoha kõvastumine, põletik süstekohas, süstekoha paksenemine, valu süstekohas, süstekoha sügelus, nõgeslööve süstekohas, kubel süstekohas, kaelavalu, valu, migreen, minestus, tahhükardia, vasodilatatsioon, anoreksia, kõhulahtisus, gastroenteriit, seedetraktihäire, iiveldus, oksendamine, verevalum, perifeerne turse, artralgia, rahutus, ärevus, segasusseisund, ebanormaalne kõnnak, hüpertoonia, närvilisus, nüstagm, kõnehäire, treemor, peapööritus, bronhiit, düspnoe, kõrikramp, nohu, erüteem, lihtherpes, sügelus, lööve, nahasõlm, higistamine, nõgestõbi, kõrvavalu, nägemishäire, düsmenorröa, urineerimistung või vaginaalne moniliaas.

Täiendavas teostuses hõlmab GA-ravi talutavuse suurendamine *sclerosis multiplex*'i relapseeruvat vormi põdeval inimpatsiendil süstekoha reaktsiooni tekkimissageduse vähendamist.

Järgmises teostuses on süstekoha reaktsiooniks erüteem, hemorraagia, kõvastumine, põletik, paksenemine, valu, sügelus, nõgeslööve või kubel, mis tekib vahetult süstekoha ümber.

Ühes teostuses hõlmab üksik kliiniline atakk nägemisnärvi põletiku, nägemise hägustumise, diploopia, tahtmatute kiirete silmaliigutuste, pimesuse, tasakaalukaotuse, värinate, ataksia, peapöörituse, jäsemete kohmakuse, koordinatsiooni puudumise, ühe või enama jäseme nõrkuse, muutunud lihastoonuse, lihasjäikuse, spasmide, torkimistunde, paresteesia, põletustunde, lihasvalude, näovalu, kolmiknärvineuralgia, lõikavate teravate valude, põletava torkiva valu, kõne aeglustumise, ebaselge häälduse, kõne rütmi muutuse, düfaagia, väsimuse, põieprobleemide (sealhulgas pakilise urineerimistungi, sagedase urineerimise, põie mittetäieliku tühjenemise ja kusepidamatuse), sooleprobleemide (sealhulgas kõhukinnisuse ja kontrolli kadumise sooletegevuse üle), impotentsuse, seksuaalse erutuvuse vähenemise, tundlikkuse kadumise, kuumatundlikkuse, lühiajalise mälu kadumise, keskendumisvõime kadumise või otsustamis-järeldamisvõime kadumise kliinilist episoodi.

Järgmises teostuses on patsiendil enne manustamist vähemalt 1 kolle ajus, mis on tuvastatav MRT-uuringuga ja viitab *sclerosis multiplex*'ile.

Veel järgmises teostuses on kolle seotud ajukoe põletiku, müeliintupe kahjustuse või aksonite kahjustusega.

Täiendavas teostuses on kolle demüeliniseeriv valgeaine kolle, mis on nähtav aju MRT-uuringus.

Järgmises teostuses on valgeaine kolded läbimõõduga vähemalt 3 mm.

Käesolevas leiutises esitatakse ka glatirameeratsetaadi kasutamine ravimi valmistamiseks relapseeruva-remiteeruva *sclerosis multiplex*'i ravimiseks relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeva inimpatsiendi või patsiendi, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, kusjuures ravimi manustamisskeem hõlmab glatirameeratsetaadi terapeutiliselt efektiivse annuse kolme subkutaanset süstimist seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel.

Käesolevas leiutises esitatakse lisaks glatirameeratsetaadi kasutamine ravimi valmistamiseks relapseeruva-remiteeruva *sclerosis multiplex*'i ravimiseks relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeva inimpatsiendi või patsiendi, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, kusjuures ravim on valmistatud manustamiseks skeemi järgi, mis hõlmab glatirameeratsetaadi terapeutiliselt efektiivse annuse kolme subkutaanset süstimist seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel.

Käesolevas leiutises esitatakse veel ka glatirameeratsetaadi kasutamine ravimi valmistamiseks GA-ravi taluvuse suurendamiseks relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeval inimpatsiendil või patsiendil, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, ravimiseks, kusjuures ravimi manustamisskeem hõlmab glatirameeratsetaadi terapeutiliselt efektiivse annuse kolme subkutaanset süstimist seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel.

Käesolevas leiutises esitatakse lisaks glatirameeratsetaadi kasutamine ravimi valmistamiseks GA-ravi taluvuse suurendamiseks relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeval inimpatsiendil või patsiendil, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, kusjuures ravim on valmistatud manustamiseks skeemi järgi, mis hõlmab glatirameeratsetaadi terapeutiliselt

efektiivse annuse kolme subkutaanset süstimist seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel.

Käesolevas leiutises esitatakse glatirameeratsetaat kasutamiseks relapseeruva-remiteeruva *sclerosis multiplex*'i ravimises relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeva inimpatsiendi või patsiendi, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, kolme subkutaanse süstimisega seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel.

Käesolevas leiutises esitatakse ka glatirameeratsetaat kasutamiseks GA-ravi taluvuse suurendamiseks relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeval inimpatsiendil või patsiendil, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, kolme subkutaanse süstimisega seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel.

MÄÄRATLUSED

Siin kasutatuna tähendab vahetu süstimisjärgne reaktsioon (*immediate post injection reaction*, IRPR) reaktsiooni, nagu südamepekslemine, kuumatunne, nahaõhetus, kuumahood, tahhükardia, düspnoe, ebamugavustunne rinnus, rindkerevalu ja mittekardiaalne rindkerevalu, mis tekib vahetult pärast süstimist. Reaktsioonid võivad hõlmata ka asteeniat, seljavalu, bakteriaalset nakkust, külmavärinaid, tsüsti, näoturset, palavikku, gripisündroomi, nakkusi, süstekoha punetust, süstekoha hemorraagiat, süstekoha kõvastumist, põletikku süstekohas, süstekoha paksenemist, valu süstekohas, süstekoha sügelemist, nõgeslöövat süstekohas, kulpa süstekohas, kaelavalu, valu, migreeni, minestust, tahhükardiat, vasodilatatsiooni, anoreksiat, kõhulahtisust, gastroenteriiti, seedetraktihäiret, iiveldust, oksendamist, verevalumit, perifeerset turset, artralgiat, rahutust, ärevust, segasusseisundit, ebanormaalset kõnnakut, hüpertooniat, närvilisust, nüstagmi, kõnehäiret, treemorit, peapööritust, bronhiiti, düspnoed, kõrikrampi, nohu,

erüteemi, lihtherpest, sügelust, löövet, nahasõlme, higistamist, nõgestõbe, kõrva-valu, nägemishäiret, düsmenorröad, urineerimistungi või vaginaalset moniliaasi.

Siin kasutatuna tähendab süstekoha reaktsioon (*injection site reaction*, ISR) reaktsiooni, nagu punetus, hemorraagia, kõvastumine, põletik, paksenemine, valu, sügelus, nõgeslööve ja kubel, mis tekib vahetult süstekoha ümber.

Siin kasutatuna tähendab „talutavus” ebamugavustunde määra, mis kaasneb GA-raviga. Talutavus on seotud süstimisjärgsete reaktsioonide ja süstekoha reaktsioonide sageduse ja tõsidusega. Talutavus mõjutab perioodi, mille jooksul patsient võib saada GA-ravi.

Siin kasutatuna tähendab termin „Gd-konstrasteeruvad kolded” koldeid, mis tekivad hematoentsefaalbarjääri lagunemise tõttu ning mis on nähtavad uuringutes kontrastuuringutes, milles kasutatakse kontrastainena gadoliiniumi. Gadoliiniumiga kontrasteerumine annab informatsiooni, kui vana on kolle, sest Gd-kontrasteeruvad koldeid esineb tavaliselt kuue kuu jooksul alates kolde moodustumisest.

Siin kasutatuna tähendab termin „T_1-kaalutud MRT kujutis” MR-kujutisi, mis rõhutab T_1-kontrasti, millega koldeid võib visualiseerida. Ebanormaalsed piirkonnad T_1-kaalutud MRT kujutisel on „hüpointensiivsed” ja näivad tumedate täppidena. Need täpid on üldiselt vanemad kolded.

Siin kasutatuna tähendab termin „T_2-kaalutud MRT kujutis” MR-kujutist, mis rõhutab T_2-kontrasti, millega koldeid võib visualiseerida. T_2-kolded on uued põletikulise aktiivsusega kolded.

Siin kasutatuna tähendab termin „üksikannusvorm” füüsikaliselt eraldi üksust, näiteks süstalt, mis sobib ühekordse annuse manustamiseks ravitavale indiviidile ning mis sisaldab toimeaine terapeutiliselt efektiivset kogust koos vajaliku farmatseutilise kandjaga.

Siin kasutatuna tähendab kliiniliselt isoleeritud sündroom (*clinically isolated syndrome*, CIS) 1) üksikut kliinilist atakki, mis viitab SM-ile, ja 2) vähemalt ühte kollet, mis viitab SM-ile.Näitena, patsiendil on vähemalt üks MRT-uuringuga tuvastatav kolle ajus ja see viitab *sclerosis multiplex*'ile. Täiendava näitena, kolle on seotud ajukoe põletiku, müeliintupe kahjustuse või aksonite kahjustusega. Järgmine näide, kolle on demüeliniseeriv valgeaine kolle, mis on nähtav aju MRT-uuringus. Järgmises näites on valgeaine kolded läbimõõduga vähemalt 3 mm.

Terminit „üksik kliiniline atakk" kasutatakse „esimese kliinilise episoodi", „esimese kliinilise ataki" ja „esimese kliinilise sündmuse" sünonüümina, milleks on näiteks nägemisnärvi põletiku, nägemise hägustumise, diploopia, tahtmatute kiirete silmaliigutuste, pimesuse, tasakaalu kaotuse, värinate, ataksia, peapöörituse, jäsemete kohmakuse, koorinatsiooni puudumise, ühe või enama jäseme nõrkuse, muutunud lihastoonuse, lihasjäikuse, spasmide, torkimistunde, paresteesia, põletustunde, lihasvalude, näovalu, kolmiknärvineuralgia, lõikavate teravate valude, põletava torkiva valu, kõne aeglustumise, ebaselge häälduse, kõne rütmi muutuse, düfaagia, väsimuse, põieprobleemide (sealhulgas pakilise urineerimistungi, sagedase urineerimise, põie mittetäieliku tühjenemise ja kusepidamatuse), sooleprobleemide (sealhulgas kõhukinnisuse ja kontrolli kadumise sooletegevuse üle), impotentsuse, seksuaalse erutuvuse vähenemise, tundlikkuse kadumise, kuumatundlikkuse, lühiajalise mälu kadumise, keskendumisvõime kadumise või otsustamis- või järeldamisvõime kadumise kliiniline episood.

Siin kasutatuna on kriteeriumiteks, nagu on määratlenud Poser jt ajakirjas *Neurology, March* 1983, 13 (3), 227-230, mida kasutatakse selleks, et määrata, kas indiviid vastab haigusseisundile, mis on kooskõlas kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'iga (*clinically definite multiple sclerosis*, CDMS) järgmised:

- kaks atakki ja kliiniline tõestus kahe eraldi kolde kohta või

- kaks atakki, kliiniline tõestus ühe kolde kohta ja parakliiniline tõendus teise eraldi kolde kohta.

Atakki (nimetatakse ka ägenemiseks, puhanguks või relapsiks) määratletakse kliiniliselt kui neuroloogilise düsfunktsiooni sümptomi või sümptomite äkilist ilmumist või halvenemist koos objektiivse kinnitusega või ilma.

Kolde kliinilist tõestust määratletakse neuroloogilise düsfunktsiooni nähtudena, mis on tuvastatavad neuroloogilise uuringuga. Ebanormaalne näht kujutab kliinilist tõestust isegi siis, kui see enam ei esine, kuid registreeriti minevikus kompetentse uurija poolt.

Kolde parakliinilist tõestust määratletakse kui kolde, mis ei ole põhjustanud kliinilisi nähte, kuid mis võivad varem olla põhjustanud sümptomeid, olemasolu näitamist KNS-is mitmesuguste testide ja protseduuridega. Selliseid tõestusi võib saada kuuma vanni testist, erutusvastuse uuringutest, neurokuvamisest ja eksperdi neuroloogilisest hinnangust. Neid teste peetakse neuroloogilise uuringu ja laboratoorsete protseduuride laiendusteks.

Siin kasutatuna tähendab termin „glatiramoid” sünteetiliste polüpeptiidide atsetaatsoolade keerulist segu, mis ei ole molekulmassi ja järjestuse suhtes ühtne.

Leiutist selgitatakse järgnevas näidete osas. See osa on toodud paremaks arusaamiseks leiutisest, kuid ei ole mõeldud ja seda ei tule võtta leiutist, nagu on esitatud sellele järgnevas patendinõudluses, mingil viisil piiravana.

Eksperimentaalsed üksikasjad

Näide 1

Rahvuvaheline, mitmekeskuseline, randomiseeritud, paralleelsetes gruppides toimuv III faasi uuring, mis viidi läbi relapseeruva-remiteeruva *sclerosis multiplex*’iga (RRSM) isikutel, et hinnata kolm korda nädalas subkutaanse süstimise teel manustatud glatirameeratsetaadi (GA) 40 mg/ml efektiivsust, ohutust ja talutavust topeltpimedas uuringus võrrelduna platseeboga.

Meetodid

Uuring kavandatakse, et valida süstimiseks kolm päeva nädalas. Kolm süstimist tehakse seitsmepäevase perioodi jooksul ja iga süstimise vahel peab olema vähemalt üks päev.

Uuringu kestus

- Sõelumisfaas: 1 kuu.

- Platseeboga kontrollitud (*placebo controlled*, PC) faas: 12 kuud 40 mg/ml või sellega kokkusobivat platseebot, mis manustatakse kolm korda nädalas subkutaanse süstimisega.

- Avatud (*open label*, OL) jätku-uuring: kõik isikud jätkavad ravi GA annusega 40 mg/ml, mida manustatakse kolm korda nädalas, kuni see annus on kaubanduslikult saadav relapseeruva-remiteeruva *sclerosis multiplex*'iga (RRSM) patientide ravimiseks, või kuni selle annuse arendamine SM-i jaoks peatatakse sponsori poolt.

Uuringupopulatsioon

RRSM-iga isikud.

Isikute arv:

1350 isikut.

Uuringu eesmärk (eesmärgid)

Hinnata topeltpimedas uuringus kolm korda nädalas manustatava glatirameer-atsetaadi (GA) 40 mg/ml süstimise efektiivsust, ohutust ja talutavust võrrelduna platseeboga.

Uuringukavand

Sobivad isikud randomiseeritakse vahekorras 2 : 1 (40 mg : platseebo) ja määratakse ühte järgmisest kolmest ravirühmast:

1. 40 mg s.c. GA-d kolm korda nädalas (900 isikut),

2. kokkusobivat platseebot kolm korda nädalas (450 isikut).

PC faasis hinnatakse isikuid uuringukeskustes kokku 7 plaanilisel visiidil kuudel -1 (sõelumine), 0 (algtase), 1, 3, 6, 9 ja 12 (PC faasi lõpp).

Isikutele, kes lõpetasid edukalt uuringud, pakutakse võimalust osaleda avatud jätku-uuringus, milles kõik isikud jätkavad GA-ravi annusega 40 mg/ml. See toimub niikaua, kuni GA annus 40 mg/ml on kaubanduslikult saadaval relapseeruva-remiteeruva *sclerosis multiplex*'iga (RRSM) patsientide ravimiseks, või kuni selle annustamisskeemi arendamine peatatakse sponsori poolt.

PC-faasi lõpetamise visiit on OL-faasi algtaseme visiidiks. See faas hõlmab plaanilisi visiite iga 3 kuu tagant esimesel 12 kuul, seejärel plaanilisi visiite iga 6 kuu tagant ja lõpeb lõpetamise visiidiga.

Uuringu ajal viiakse kindlaksmääratud aegadel läbi järgmised hindamised (olenemata määratud ravist).

- Elutähtsad näitajad määratakse igal uuringuvisiidil.

- Füüsiline läbivaatus tehakse kuudel -1 (sõelumine), 0 (algtase) 6, 12 (PC-faasi lõpp) ja seejärel iga 6 kuu tagant. Lisaks tehakse füüsiline läbivaatus OL-faasi lõpetamise visiidi ajal.

- Tehakse järgmised ohutuse kliinilis-laboratoorsed analüüsid:

  o Täielik (*complete blood count*, CBC) ja diferentseeritud verepilt kõikidel plaanilistel visiitidel PC-faasis ja seejärel iga 12 kuu tagant. Lisaks tehakse see analüüs OL-faasi lõpetamise visiidil.

  o Seerumi keemiline analüüs (sealhulgas elektrolüüdid, kreatiniin, uurea ja maksaensüümid) ning uriinianalüüs kõikidel plaanilistel visiitidel PC-faasis ja seejärel iga 12 kuu tagant. Lisaks tehakse need analüüsid OL-faasi lõpetamise visiidil.

  o Seerumi β-hCG määramine fertiilses eas naistel tehakse kuudel -1 (sõelumine), 0 (algtase), 12 (PC-faasi lõpp) ja seejärel iga 12 kuu tagant. Lisaks tehakse see analüüs OL-faasi lõpetamise visiidil.

- EKG tehakse kuudel -1 (sõelumine), 0 (algtase) 12, 12 (PC-faasi lõpp) ja seejärel iga 6 kuu tagant. Lisaks tehakse EKG OL-faasi lõpetamise visiidil.

- Rindkere röntgenuuring tehakse kuul -1 (sõelumine), kui seda ei ole tehtud 6 kuu sees enne sõelumisvisiiti.

- Kõrvalnähtusid (*adverse event*, AE) jälgitakse kogu uuringu vältel.

- Kaasuvat ravi jälgitakse kogu uuringu vältel.

- Neuroloogilised hindamised, mis hõlmavad neuroloogilist staatust (funktsionaalsed süsteemid (FS), puude raskusastme määramise skaala (EDSS), liikumisvõime indeks (AI)), tehakse kuudel -1 (sõelumine), 0

(algtase), 3, 6, 9, 12 (PC-faasi lõpp) ja seejärel iga 6 kuu tagant. Lisaks tehakse neuroloogiline uuring OL-faasi lõpetamise visiidil.

- Üldist tervislikku seisundit hinnatakse EuroQoL (EQ5D) küsimustiku põhjal kuudel 0 (algtase) ja 12 (PC-faasi lõpp).

- Täiendavaid elukvaliteedi parameetreid hinnatakse WPAI (*Work Productivity and Activities Impairment*) küsimustiku põhjal kuudel 0 (algtase), 3, 6, 9 ja 12 (PC-faasi lõpp).

- Kõigil isikutel tehakse MRT-uuring kuudel 0 (13-7 päeva enne algtaseme visiiti), 6 ja 12 (PC-faasi lõpp). Pärast PC-faasi tulemuste saamist võib sponsor otsustada teha MRT-uuring OL-faasi lõpetamise visiidil.

- Relapse registreeritakse/jälgitakse kogu uuringu vältel.

Abistavad uuringud:

- Vereproovid GA-vastaste antikehade määramiseks võetakse kõigilt isikutelt kuudel 0 (algtase), 1, 3, 6, 9, 12 (PC-faasi lõpp), 18 ja 24.

- Vereproovid PBL proliferatsiooni hindamiseks vastuseks GA-le, samuti teiste immunoloogiliste parameetrite määramiseks võetakse osadelt isikutel kuudel 0 (algtase), 1, 3, 6 ja 12 (PC-faasi lõpp).

- Vereproovid farmakogeneetiliseks (PGx) analüüsiks võetakse kõigilt isikutelt kaks korda uuringu jooksul, eelistatavalt kuul 0 (algtase) ja kuul 1.

Sclerosis multiplex'i relapsi lubatud ravimiseks on metüülprednisolooni intravenoosne manustamine annuses 1 g päevas kuni 5 päeva järjest.

Nõusoleku uuesti allkirjastamise kriteeriumid:

SM-i relapsi kinnitatud diagnoosi korral (nagu on määratletud uuringuplaanis) või EDSS-i suurenemisel 1,5 punkti või enam, mis püsib vähemalt 3 kuud platseeboga kontrollitud faasis, tegutsetakse järgmisel viisil.

- Isikuid informeeritakse saadaolevatest SM-i ravimitest/ravidest ja võimalusest lõpetada uuring.

- Isikutel palutakse uuesti allkirjastada informeeritud nõusoleku vorm, kui ta soovib jätkata uuringus osalemist sama määratud raviga.

Kogu uuringu jooksul jälgib hoolikalt uuringut teostamist sponsori poolt määratud isik, samuti väline sõltumatu andmete jälgimise komitee (*data monitoring committee*, DMC), et kindlustada isikute heaolu.

Uuringusse kaasamise / uuringust väljajätmise kriteeriumid

Uuringusse kaasamise kriteeriumid:

- Isikutel peab olema kinnitatud ja dokumenteeritud SM diagnoos, nagu on määratletud parandatud McDonaldi kriteeriumites (*Ann. Neurol*., 2005, 58, 840-846), koos relapseeruva-remiteeruva haiguskuluga.

- Isikud peavad olema liikumisvõimelised EDSS skooriga 0-5,5 nii sõelumisvisiidil kui ka algtaseme visiidil.

- Isikud peavad olema relapsivabad, stabiilse neuroloogilise seisundiga ja ei tohi saada kortikosteroidravi (intravenoosset (i.v.), intramuskulaarset (i.m.) ja/või suukaudset (p.o.)) või ACTH-d 30 päeva enne sõelumisvisiiti (kuu -1) ning sõelumisvisiidi (kuu -1) ja algtaseme visiidi (kuu 0) vahel.

- Isikutel peab olema esinenud üks järgnevatest sündmustest:

  o vähemalt üks dokumenteeritud relaps 12 kuu jooksul enne sõelumisvisiiti või

  o vähemalt kaks dokumenteeritud relapsi 24 kuu jooksul enne sõelumisvisiiti või

  o üks dokumenteeritud relaps vahemikus 12-24 kuud enne sõelumisvisiiti koos vähemalt ühe dokumenteeritud Gd-kontrasteeruva T_1-koldega MRT-uurigus, mis on tehtud 12 kuus sees enne sõelumisvisiiti.

- Isikud peavad olema vanuses 18-55 aastat (kaasa arvatud).

- Fertiilses eas naised peavad kasutama vastuvõetavat rasestumisvastast meetodit (vastuvõetavad rasestumisvastased meetodid selle uuringus hõlmavad kirurgilist sterilisatsiooni, emakasisest vahendit, suukaudset rasestumisvastast vahendit, rasestumisvastast plaastrit, pikatoimega süstitavat rasestumisvastast vahendit, partneri vasektoomiat või kahekordse barjääri meetodit (kondoom või diagragma koos spermitsiidiga)).

- Isikud peavad olema võimelised allkirjastada ja dateerima kirjaliku informeeritud nõusoleku enne uuringu alustamist.

- Isikud peavad soovima ja olema võimelised täitma uuringu jooksul uuringuplaani tingimusi.

<u>Uuringust väljajätmise kriteeriumid:</u>

- SM-i progresseeruva vormiga isikud.

- Katsetatavate või uuritavate ravimite kasutamine ja/või osalemine ravimi kliinilises uuringus 6 kuu jooksul enne sõelumisvisiiti.

- Immunosupressiivsete ainete (sealhulgas mitoksantrooni (Novantrone®)) või tsütotoksiliste ainete kasutamine 6 kuu jooksul enne sõelumisvisiiti.

- Kas natalisumabi (Tysabri®) või mistahes teise monokloonse antikeha varasem kasutamine 2 aasta jooksul enne sõelumisvisiiti.

- Kladribiini kasutamine 2 aasta jooksul enne sõelumisvisiiti.

- Varasem ravi immunomodulaatoritega (sealhulgas β_{Ia}- ja β_{Ib}-IFN ja i.v. immunoglobuliiniga (i.v. Ig) 2 aasta jooksul enne sõelumisvisiiti.

- GA või mistahes teise glatiramoidi varasem kasutamine.

- Krooniline (rohkem kui 30 päeva järjest) süsteemne (i.v., p.o. või i.m.) kortikosteroidravi 6 kuu jooksul enne sõelumisvisiiti.

- Varasem kogu keha kiiritamine või kogu lümfisüsteemi kiiritamine.

- Varasem tüvirakkudega ravi, autoloogne luuüdi transplantatsioon või allogeenne luuüdi transplantatsioon.

- Teadaolev inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) positiivne staatus.

- Rasedus või imetamine.

- Isikud, kellel on kliiniliselt oluline või ebastabiilne meditsiiniline või kirurgiline haigusseisund, mis võib takistada ohutut osalemist uuringus ja selle lõpetamist, määratuna haigusloo, füüsiliste läbivaatuste, EKG, eba-

normaalsete laboratoorsete parameetrite ja rindkere röntgenuuringu põhjal. Sellised haigusseisundid võivad hõlmata maksa- või neeru- või metaboolseid haigusi, süsteemset haigust, ägedat nakkust, olemasolevaid või varasemaid (5 aasta sees) pahaloomulisusi, rasket psühhiaatrilist häiret, varasemat ainete ja/või alkoholi kuritarvitamist ja allergiaid, mis võivad olla kahjustavad uurija otsuse põhjal.

- Teadaolev ülitundlikkus gadoliiniumi suhtes.

- Võimetus edukalt läbi teha MRT-uuring.

- Teadaolev ülitundlikkus mannitooli suhtes.

Manustamisviis ja ravimvorm

- Glatirameeratsetaat 40 mg / 1 ml subkutaanseks süstimiseks eeltäidetud süstlas (*pre-filled syringe*, PFS), mida manustatakse kolm korda nädalas.

- Kokkusobiv süstitav platseebo (mannitool 1 ml WFI-s) subkutaanseks süstimiseks eeltäidetud süstlas (PFS).

Tulemusnäitajad

Esmane tulemusnäitaja:

- Kinnitatud relapside koguarv PC-faasis 12 kuu jooksul.

Teisesed tulemusnäitajad:

- Uute T_2-kollete arv 12. kuul (PC-faasi lõpp) võrreldes algtaseme uuringuga.

- Kontrasteeruvate kollete kumulatiivne arv T_1-kaalutud kujutistel, mis on tehtud 6. ja 12. kuul (PC-faasi lõpp).

- Ajuatroofia, määratletuna aju mahu muutuse protsentides alates algtasemest kuni 12. kuuni (PC-faasi lõpp).

Uurimuslikud tulemusnäitajad: Järgnevad hindamised esitatakse uurimuslikul viisil.

- Aeg esimese kinnitatud relapsini platseeboga kontrollitud faasis.

- Relapsivabade isikute osa platseeboga kontrollitud faasis.

- Kinnitatud relapside koguarv platseeboga kontrollitud faasis, mis nõudis hospitaliseerimist ja/või i.v. steroidide manustamist.

- Isikute osa (%), kellel kinnitati EDSS-i järgi progresseerumine platseeboga kontrollitud faasis (progresseerumine vähemalt 1 EDSS punkt, mis püsis vähemalt 3 kuud).

- EDSS skoori muutus alates algtasemest kuni 12. kuuni (platseeboga kontrollitud faasi lõpp).

- Liikumisvõime indeksi muutus alates algtasemest kuni 12. kuuni (platseeboga kontrollitud faasi lõpp).

- T_2-kollete kogumaht 12. kuul (platseeboga kontrollitud faasi lõpp).

- Uute kontrasteeruvate hüpointensiivsete kollete arv T_1-kujutistel 12. kuul (platseeboga kontrollitud faasi lõpp) võrreldes algtaseme uuringuga.

- Kontrasteeruvate hüpointensiivsete kollete kogumaht T_1-kujutistel 12. kuul (platseeboga kontrollitud faasi lõpp).

- Ajuatroofia, määratuna muutusena protsentides alates algtasemest kuni 12. kuuni (platseeboga kontrollitud faasi lõpp) normaliseerunud hallaine mahus ja normaliseerunud valgeaine mahus.

- Üldine tervislik seisund, hinnatuna EuroQoL (EQ5D) küsimustiku põhjal.

- Üldise tervisliku seisundi ja sümptomi raskuse mõju hindamine töötegemisvõimele, kasutades tööjõudluse ja igapäevategevustega toimetuleku halvenemise küsimustikku ((*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health,* WPAI:GH).

<u>Ohutuse ja talutavuse tulemusnäitajad:</u>

Ohutus:

- Kõrvalnähud

- Elutähtsad näitajad

- EKG tulemused.

- Kliinilis-laboratoorsed parameetrid.

Talutavus:

- Isikute osa (%), kes katkestasid enneaegselt uuringu, katkestamise põhjus ja aeg katkestamiseni.

- Isikute osa (%), kes katkestasid enneaegselt uuringu AE-de tõttu ja aeg katkestamiseni.

Statistilised näitajad:

Uuringu valimi suuruse üle otsustamine põhines järgnevatel eeldustel:

- Kinnitatud relapside arv igal isikul ühe aastase jooksul peegeldab Poissoni protsessi individuaalse määraga λi ja see isiku individuaalne määr λi on eksponentsiaalselt jaotunud keskmisega 1/θ, milles θ on populatsiooni annualiseeritud relapside määr. See lähenemisviis kujutab kinnitatud relapside koguarvu üledispersioonina Poissoni jaotuses.

- Eeldatav annualiseeritud relapside määr ravimata isikute populatsioonis on θ = 0,35 relapsi aastas.

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas vähendab uuritavate isikute populatsioonis annualiseeritud relapside määra 30% või enam võrreldes platseeborühmaga. See tähendab, et eeldatav annualiseeritud relapside määr GA-ga ravitud populatsioonides on θ = 0,245 relapsi aastas või väiksem.

Lisaks võeti valimi suuruse arvutamisel arvesse ka järgmist:

■ 15% isikutest langeb ravi ajal uuringust välja. Seda väljalangemise määra võetakse arvutamistel arvesse, sest keskeltläbi on uuringust välja langenud isik ravi saanud 6 kuud.

Katseviisilise I tüüpi vea säilimiseks kasutati Bonferroni meetodi Hochbergi *step-up* modifikatsiooni, kui võrreldi mitmeid ravirühmi platseeboga, ja p-väärtused IA-de puhul arvutatakse, kasutades O'Brieni-Flemingi *alfa-spending* funktsioone.

Simulatsiooniuuringus, milles arvestatakse ülaltoodud eeldusi, kasutati kvaasi-tõepära (üledispergeeritud) Poissoni regressiooni (SAS® PROC GENMOD), mis kinnitas, et kokku 1350 isikut (900 isikut 40 mg GA-rühmas ja 450 isikut platseeborühmas) andis umbes 90% võimsuse, et tuvastada olulist erinevust kinnitatud relapside koguarvus, nagu eespool on kirjeldatud.

Kinnitatud relapside koguarvude analüüs uuringuperioodil põhineb algtasemel, mis on kohandatud kvaasi-tõepära (üledispergeeritud) Poissoni regressiooniga.

Uute T_2-kollete arvu 12. kuul ja kontrasteeruvate kollete kumulatiivse arvu T_1-kaalutud kujutistel, mis on saadud 6. ja 12. kuul, analüüs põhineb algtasemega kohandatud negatiivsel binomiaalsel regressioonil.

Ajuatroofia analüüs põhineb dispersioonanalüüsil (ANCOVA).

Tulemused

Esmased tulemusnäitajad:

Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas vähendab uuritavate isikute populatsioonis annualiseeritud relapside määra 30% või enam võrreldes platseeborühmaga. Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on annualiseeritud relapside määra vähendamises uuritavate isikute populatsioonis vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas.

Teisesed tulemusnäitajad:

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas vähendab oluliselt uute T_2-kollete arvu 12 kuuga. Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas uute T_2-kollete vähendamises 12 kuuga.

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas vähendab oluliselt kontrasteeruvate kollete kumulatiivset arvu T_1-kaalutud kujutistel 6 ja 12 kuuga. Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas kontrasteeruvate kollete kumulatiivse arvu vähendamisel T_1-kaalutud kujutistel 6 ja 12 kuuga.

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas vähendab oluliselt ajuatroofiat, määratletuna aju mahu muutusena protsentides alates algtasemest kuni 12. kuuni. Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas ajuatroofia vähendamises, määratuna aju mahu muutusena protsentides alates algtasemest kuni 12 kuuni.

Uurimuslikud tulemusnäitajad:

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas pikendab oluliselt aega esimese kinnitatud relapsini platseeboga kontrollitud faasis. Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas aja pikendamisel esimese kinnitatud relapsini platseeboga kontrollitud faasis.

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas suurendab oluliselt relapsidevaba isikute osa platseeboga kontrollitud faasis. Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas relapsidevaba isikute osa suurendamisel platseeboga kontrollitud faasis.

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas suurendab oluliselt relapsidevaba isikute osa platseeboga kontrollitud faasis. Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas relapsidevaba isikute osa suurendamisel platseeboga kontrollitud faasis.

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas vähendab oluliselt kinnitatud relapside koguarvu platseeboga kontrollitud faasis, mis nõuab hospitaliseerimist ja/või i.v. steroidravi. Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas kinnitatud relapside koguarvu vähendamisel platseeboga kontrollitud faasis, mis nõuab hospitaliseerimist ja/või i.v. steroidravi.

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas vähendab oluliselt MRT-ga jälgitud haiguse aktiivsuse progresseerumist patsiendil. Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas MRT-ga jälgitud haiguse aktiivsuse progresseerumise vähendamisel.

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas vähendab oluliselt T_2-kollete kogumahtu 12 kuuga. Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas T_2-kollete kogumahu vähendamisel 12 kuuga.

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas vähendab oluliselt uute kontrasteeruvate hüpointensiivsete kollete arvu T_1-kujutistel 12 kuuga võrreldes algtaseme uuringuga. Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas uute kontrasteeruvate hüpointensiivsete kollete arvu vähendamises T_1-kujutistel 12 kuuga.

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas vähendab oluliselt kontrasteeruvate hüpointensiivsete kollete kogumahtu T_1-kujutistel 12 kuuga. Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas kontrasteeruvate hüpointensiivsete kollete kogumahu vähendamises T_1-kujutistel 12 kuuga.

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas vähendab oluliselt ajuatroofiat, määratuna muutusena protsentides alates algtasemest kuni 12. kuuni normaliseerunud hallaine mahus ja normaliseerunud valgeaine mahus. Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas ajuatroofia vähendamises, määratuna aju mahu muutusena protsentides alates algtasemest kuni 12. kuuni.

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas vähendab oluliselt puude määra, hinnatuna EDSS skoori põhjal. Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas puude määra vähendamises, hinnatuna EDSS skoori põhjal.

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähendab oluliselt isikute osa (%), kellel kinnitati EDSS-i järgi progresseerumine platseeboga kontrollitud faasis (progresseerumine vähemalt 1 EDSS-i punkt, mis püsis vähemalt 3 kuud). Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas isikute osa (%) vähendamises, kellel kinnitati EDSS-i järgi progresseerumine platseeboga kontrollitud faasis (progresseerumine vähemalt 1 EDSS-i punkt, mis püsis vähemalt 3 kuud).

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas vähendab oluliselt muutust alates algtasemest kuni 12. kuuni (platseeboga kontrollitud faasi lõpp) EDSS skooris. Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas muutuse vähendamises EDSS skooris alates algtasemest kuni 12. kuuni (platseeboga kontrollitud faasi lõpp).

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas vähendab oluliselt muutust liikumisvõime indeksis alates algtasemest kuni 12. kuuni (platseeboga kontrollitud faasi lõpp). Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas

muutuse vähendamises liikumisvõime indeksis alates algtasemest kuni 12. kuuni (platseeboga kontrollitud faasi lõpp).

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas vähendab oluliselt puude määra, hinnatuna EuroQoL (EQ-5D) küsimustiku põhjal. Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas puude määra vähendamises, hinnatuna EuroQoL (EQ-5D) küsimustiku põhjal.

- Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas vähendab oluliselt puude määra, hinnatuna tööjõudluse ja igapäevategevustega toimetuleku halvenemise (WPAI:GH) küsimustiku põhjal. Ravi 40 mg s.c. GA-ga kolm korda nädalas on vähemalt sama efektiivne kui 20 mg s.c. GA manustamine kord päevas puude määra vähendamises, hinnatuna tööjõudluse ja igapäevategevustega toimetuleku halvenemise (WPAI:GH) küsimustiku põhjal.

Arutelu

GA-ravi oluliseks puuduseks on igapäevase süstimise vajadus, mis võib olla ebamugav. Peale selle täheldati kõigis kliinilistes uuringutes, et süstekoha reaktsioonid on kõige sagedasemad kõrvaltoimed ning nendest teatas enamus GA-ga ravitud patsientidest. Kontrollitud uuringutes oli nendest reaktsioonidest teatanud patsientide hulk suurem pärast GA-ravi (70%) kui platseebo süstimist (37%). Kõige sagedasemateks süstekoha reaktsioonideks, millest GA-ga ravitud teatasid sagedamini kui platseeboga ravitud patsiendid, olid erüteem, valu, paksenemine, sügelus, turse, põletik ja ülitundlikkus.

Kuid praegusel GA-ravil on mitmeid takistusi ja piiranguid ning potentsiaalseid võimalusi puuduste lahendamiseks. Subkutaansete ravimi manustamise vahendite piiranguks on esiteks vastuvõetav süstimismaht. Tavaliselt võimaldab see süstida mitte enam kui 1-2 ml lahust (Kansara V., Mitra A., Wu Y.,

Subcutaneous Delivery. Drug Deliv. Technol, June 2009, 9 (6), 38-42). Teiseks, on olemas võimalus, et ravim laguneb süstekohal, põhjustades biosaadavuse vähenemist. Kolmandaks, põhinedes ravimi füüsikalis-keemilistel omadustel, võivad tugevad ühendid jääda pidama interstitsiaalsesse ruumi, mis põhjustab täiendavat paikset ärritust, ravimi sadestumist ja kontsentratsioonist sõltuvaid kõrvaltoimeid (Kansara V, Mitra A, Wu Y, *Subcutaneous Delivery. Drug Deliv. Technol, June* 2009, 9 (6), 38-42). Lõpuks, tingituna ravimi keerulisest farmakokineetilisest käitumisest, on manustamissageduse varieerimine etteennustamatu ja vajab empiirilist testimist. Näiteks, kuigi kontrollitud kliinilistes uuringutes on näidatud β_{1b}-IFN-i efektiivsust SM-i ravis, mõjutab patsiendi ravijärgimust, efektiivsust ja talutavust kasutatav annustamisskeem. β_{1b}-IFN annuse lihtsast suurendamisest ei piisa efektiivsuse suurendamiseks, peab suurendama ka manustamise sagedust (Luca Durelli, *J. Neurol*., 2003, 250 [Suppl 4]).

Niisiis avaldab käesolev patenditaotlus GA manustamiseks efektiivse väikese sagedusega annustamisskeemi patsientidele, kes põevad *sclerosis multiplex*'i relapseeruvat vormi, sealhulgas patsientidele, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kelle MRT-uuringu tleiud on kooskõlas *sclerosis multiplex*'iga. Põhinedes annustamisskeemi toimivusele nendes uuringutes, arvatakse, et kolme s.c. süsti tegemine seitsmepäevase perioodi jooksul, kusjuures iga süstimise vahel on vähemalt üks päev, on kasulik patsientide ravis, kellel on esinenud kliiniliselt isoleeritud sündroom (CIS). See põhineb faktil, et 20 mg s.c. süstimine kord päevas on näidatud toimivat PCT rahvusvahelises taotluses PCT/US2008/013146 (vt rahvusvahelist publikatsiooni WO 2009/070298 ja samuti US patenditaotluse publikatsiooni US 2009-0149541 A1).

Avaldatu järgmised eripärad ja teostused on välja toodud järgnevates punktides:

1. Meetod vastavalt relapseeruva-remiteeruva *sclerosis multiplex*'i sümptomi leevendamiseks relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeval inimpatsiendil või patsiendil, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis*

multiplex'i arenemiseks, kusjuures meetodid hõlmavad glatirameeratsetaadi terapeutiliselt efektiivse annuse kolme subkutaanset süstimist inimpatsiendile seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel, et leevendada sel viisil patsiendil sümptomit.

2. Meetod vastavalt punktile 1, milles sümptomi leevendamine hõlmab relapside sageduse vähenemist.

3. Meetod vastavalt punktile 1 või 2, milles sümptomi leevendamine hõlmab Gd-kontrasteeruvate kollete keskmise kumulatiivse arvu vähenemist patsiendi ajus.

4. Meetod vastavalt ükskõik millisele punktile 1 kuni 3, milles sümptomi leevendamine hõlmab uute T_2-kollete keskmise arvu vähenemist patsiendi ajus.

5. Meetod vastavalt ükskõik millisele punktile 1 kuni 4, millles sümptomi leevendamine hõlmab kontrasteeruvate kollete kumulatiivse arvu vähenemist patsiendil T_1-kaalutud kujutistel.

6. Meetod vastavalt ükskõik millisele punktile 1 kuni 5, millles sümptomi leevendamine hõlmab ajuatroofia vähenemist patsiendil.

7. Meetod vastavalt ükskõik millisele punktile 1 kuni 6, millles sümptomi leevendamine hõlmab aja pikenemist kinnitatud relapsi tekkimiseni patsiendil.

8. Meetod vastavalt ükskõik millisele punktile 1 kuni 7, millles sümptomi leevendamine hõlmab kinnitatud relapside koguarvu vähenemist patsiendil.

9. Meetod vastavalt ükskõik millisele punktile 1 kuni 8, millles sümptomi leevendamine hõlmab MRT-uuringuga jälgitava haiguse aktiivsuse progresseerumise vähenemist patsiendil.

10. Meetod vastavalt ükskõik millisele punktile 1 kuni 9, millles sümptomi leevendamine hõlmab T_2-kollete kogumahu vähenemist patsiendil.

11. Meetod vastavalt ükskõik millisele punktile 1 kuni 10, millles sümptomi leevendamine hõlmab uute kontrasteeruvate hüpointensiivsete kollete arvu vähenemist patsiendil T_1-kujutistel.

12. Meetod vastavalt ükskõik millisele punktile 1 kuni 11, millles sümptomi leevendamine hõlmab uute kontrasteeruvate hüpointensiivsete kollete kogumahu vähenemist patsiendil T_1-kujutistel.

13. Meetod vastavalt ükskõik millisele punktile 1 kuni 12, millles sümptomi leevendamine hõlmab puude määra vähenemist patsiendil, hinnatuna puude raskusastme määramise skaala (*expanded disability statud scale*, EDSS) skoori järgi.

14. Meetod vastavalt ükskõik millisele punktile 1 kuni 13, millles sümptomi leevendamine hõlmab muutuse vähenemist EDSS skooris patsiendil.

15. Meetod vastavalt ükskõik millisele punktile 1 kuni 14, millles sümptomi leevendamine hõlmab muutuse vähenemist liikumisvõime indeksis (*ambulation index*, AI) patsiendil.

16. Meetod vastavalt ükskõik millisele punktidele 1 kuni 15, millles sümptomi leevendamine hõlmab puude määra vähenemist patsiendil, hinnatuna Euroopa elukvaliteedi (EuroQoL, EQ-5D) küsimustiku põhjal.

17. Meetod vastavalt ükskõik millisele punktile 1 kuni 16, millles sümptomi leevendamine hõlmab puude määra vähenemist patsiendil, hinnatuna tööjõudluse ja igapäevategevustega toimetuleku halvenemise küsimustiku põhjal (*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health* (WPAI:GH).

18. Meetod vastavalt ükskõik millisele punktile 1 kuni 17, millles ravimkoostis on eeltäidetud süstlas patsiendi poolt ise manustamiseks.

19. Meetod vastavalt ükskõik millisele punktile 1 kuni 17, millles glatirameeratsetaadi terapeutiliselt efektiivne annus on 40 mg.

20. Meetod vastavalt ükskõik millisele punktile 1 kuni 19, millles patsient ei ole saanud ravi glatirameeratsetaadiga enne subkutaanse süstimise alustamist.

21. Meetod vastavalt ükskõik millisele punktile 1 kuni 20, millles vähendatakse vahetu süstimisjärgse reaktsiooni tekkimise sagedust või süstekoha reaktsiooni tekkimise sagedust võrreldes 20 mg glatirameeratsetaadi igapäevase subkutaanse manustamisega.

22. Meetod vastavalt GA-ravi taluvuse suurendamiseks relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeval inimpatsiendil või patsiendil, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, kusjuures meetodid hõlmavad glatirameeratsetaadi terapeutiliselt efektiivset annust sisaldava farmatseutilise kompositsiooni subkutaansete süstimiste sageduse vähendamist kolme korrani seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga süstimise vahel.

23. Meetod vastavalt punktile 22, milles glatirameeratsetaatravi talutavuse suurendamine hõlmab *sclerosis multiplex*'i relapseeruvat vormi põdeval

inimpatsiendil vahetu süstimisjärgse reaktsiooni tekkimissageduse vähendamist.

24. Meetod vastavalt punktile 22 või 23, milles vahetuks süstimisjärgseks reaktsiooniks on südamepekslemine, kuumatunne, nahaõhetus, kuumahood, tahhükardia, düspnoe, ebamugavustunne rinnus, rindkerevalu, mittekardiaalne rindkerevalu, asteenia, seljavalu, bakteriaalne nakkus, külmavärinad, tsüst, näoturse, palavik, gripisündroom, nakkus, süstekoha punetus, süstekoha hemorraagia, süstekoha kõvastumine, põletik süstekohas, süstekoha paksenemine, valu süstekohas, süstekoha sügelus, nõgeslööve süstekohas, kubel süstekohas, kaelavalu, valu, migreen, minestus, tahhükardia, vasodilatatsioon, anoreksia, kõhulahtisus, gastro-enteriit, seedetraktihäire, iiveldus, oksendamine, verevalum, perifeerne turse, artralgia, rahutus, ärevus, segasusseisund, ebanormaalne kõnnak, hüpertoonia, närvilisus, nüstagm, kõnehäire, treemor, peapööritus, bronhiit, düspnoe, kõrikramp, nohu, erüteem, lihtherpes, sügelus, lööve, nahasõlm, higistamine, nõgestõbi, kõrvavalu, nägemishäire, düsmenorröa, urineerimistung või vaginaalne moniliaas.

25. Meetod vastavalt punktile 22, milles glatirameeratsetaatravi talutavuse suurendamine hõlmab *sclerosis multiplex*'i relapseeruvat vormi põdeval inimpatsiendil süstekoha reaktsiooni tekkimissageduse vähendamist.

26. Meetod vastavalt punktile 22 või 24, milles süstekoha reaktsiooniks on erüteem, hemorraagia, kõvastumine, põletik, paksenemine, valu, sügelus, nõgeslööve või kubel, mis tekib vahetult süstekoha ümber.

27. Glatirameeratsetaadi kasutamine ravimi valmistamiseks relapseeruva-remiteeruva *sclerosis multiplex*'i ravimiseks relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeva inimpatsiendi või patsiendi, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, kusjuures ravimi manustamisskeem hõlmab glatirameeratsetaadi terapeutiliselt efektiivse

annuse kolme subkutaanset süstimist seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel.

28. Glatirameeratsetaadi kasutamine ravimi valmistamiseks relapseeruva-remiteeruva *sclerosis multiplex*'i ravimiseks relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeva inimpatsiendi või patsiendi, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, kusjuures ravim on valmistatud manustamiseks skeemi järgi, mis hõlmab glatirameeratsetaadi terapeutiliselt efektiivse annuse kolme subkutaanset süstimist seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel.

29. Glatirameeratsetaadi kasutamine ravimi valmistamiseks GA-ravi taluvuse suurendamiseks relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeval inimpatsiendil või patsiendil, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, ravimiseks, kusjuures ravimi manustamisskeem hõlmab glatirameeratsetaadi terapeutiliselt efektiivse annuse kolme subkutaanset süstimist seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel.

30. Glatirameeratsetaadi kasutamine ravimi valmistamiseks GA-ravi taluvuse suurendamiseks relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeval inimpatsiendil või patsiendil, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, kusjuures ravim on valmistatud manustamiseks skeemi järgi, mis hõlmab glatirameeratsetaadi terapeutiliselt efektiivse annuse kolme subkutaanset süstimist seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel.

31. Glatirameeratsetaat kasutamiseks relapseeruva-remiteeruva *sclerosis multiplex*'i ravimises relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i

põdeva inimpatsiendi või patsiendi, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, kolme subkutaanse süstimisega seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel.

32. Glatirameeratsetaat kasutamiseks GA-ravi taluvuse suurendamiseks relapseeruvat-remiteeruvat *sclerosis multiplex*'i põdeval inimpatsiendil või patsiendil, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, kolme subkutaanse süstimisega seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel.

PATENDINÕUDLUS

1. Glatirameeratsetaat kasutamiseks skeemi järgi, mis hõlmab glatirameeratsetaadi 40 mg annuse kolme subkutaanset süstimist seitsmepäevase perioodi jooksul ja vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel, kasutamiseks relapseeruvat *sclerosis multiplex*'i vormi põdeva patsiendi või patsiendi, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, ravimises, ning milles farmatseutiline kompositsioon sisaldab lisaks mannitooli.

2. Ravim, mis sisaldab glatirameeratsetaati, kasutamiseks relapseeruvat *sclerosis multiplex*'i vormi põdeva patsiendi või patsiendi, kellel on esinenud esimene kliiniline episood ja kellel on kindlaks tehtud kõrge risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i arenemiseks, ravimises, milles ravimit manustatakse skeemi järgi, mis hõlmab glatirameeratsetaadi 40 mg annuse kolme subkutaanset süstimist seitsmepäevase perioodi jooksul vähemalt ühepäevase vahega iga subkutaanse süstimise vahel, ning milles farmatseutiline kompositsioon sisaldab lisaks mannitooli.

3. Glatirameeratsetaat kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 1, milles glatirameeratsetaatravi taluvust inimpatsiendil suurendatakse vahetu süstimisjärgse reaktsiooni või süstekoha reaktsiooni vähendamise teel.

4. Ravim, mis sisaldab glatirameeratsetaati, kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 2, milles glatirameeratsetaatravi taluvust inimpatsiendil suurendatakse vahetu süstimisjärgse reaktsiooni või süstekoha reaktsiooni vähendamise teel.