



EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) **EE-EP 3 273 957 B1**

(51)

Int. Cl.

*A61K 31/4188 (2006.01)**A61P 25/28 (2006.01)*

(12) **EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI
PATENDIKIRJELDUSE TÕLGE**

(10) Registreeringu number: E018060	(73) Patendiomanik:
(11) Patendikirjelduse tõlke number: EE-EP 3 273 957 B1	Medday Pharmaceuticals 24/26 rue de la Pépinière, 75008 Paris, FR
(30) Prioriteediandmed: 26.03.2015 EP 15305437	(72) Leiutise autor:
(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev: 25.03.2016	SEDEL, Frédéric c/o Medday Pharmaceuticals, 24/26 rue de la Pépinière, 75008 Paris, FR
(96) Euroopa patendi-taotluse number: 16713833.8	(74) Patendivolinik:
(97) Euroopa patendi väljaand-misest teatamise kuupäev: 14.08.2019	Enn Urgas Patendibüroo Turvaja OÜ Liivalaia 22, 10118 Tallinn, EE
(97) Euroopa patendi number: EP 3 273 957	
Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev: 25.09.2019	
Patendikirjelduse tõlke avalikustamise kuupäev: 15.11.2019	

(54) **Biotiin demüeliseerivate neuropaatiate raviks**

BIOTIIN DEMÜELISEERIVATE NEUROPAATIAATE RAVIKS

Leiutis käsitleb demüeliseerivate neuropaatiate ravi. Käesoleva leiutise objektiks on sellised demüeliseerivad neuropaatiad, mis on määratletud patendinõudluses.

- Motoneuronite haigused (MND, Motor neuron Diseases) on rühm ravimatuid
- 5 neuroloogilisi haigusi, mida põhjustab motoneuronite selektiivne degeneratsioon. Amüotroofne lateraalne skleroos (ALS) või Lou Gehrigi tõbi on kõige esinduslikumad MNDde hulgas täiskasvanutel, sagedusega 2-3 iga 100 000 kohta aastas (Schmitt jt, 2014). Seda iseloomustab progressiivne lihasnõrkus ja atroofia, ülemiste ja alumiste motoneuronite kadu ja surm, mis järgneb 3-5 aasta jooksul pärast diagnoosi.
- 10 Enamik ALS patsiente on sporaadilised ebaselge etiopaatiaga. ALSiga on seotud hulk mutatsioone, eriti geenide hulgas mis kodeerivad superoksiidi dismutaasi 1 (SOD-1), TAR DNA siduvat 43 kDa valku (TDP-43), „fused in sarcoma“ (FUS) ja kromosoom 9 avatud lugemisraami 72 (C9ORF72). Seetõttu on arendatud mitu transgeenset hiiremudelit, mis üleekspresseerivad mutantseid geene ja SOD1 mudel, mis
- 15 üleekspresseerib SOD1 geeni muteerunud vormi, on ALS puhul enim uuritud.

- Hetkel puudub reaalsuses rahuldustpakkuv ALS ravi. Käesolev kliiniline praktika ALS patsientide puhul hõlmab proaktiivsete, abistavate ja sümptomaatiliste teraapiate kombinatsiooni. Siiaamaani ei ole ALS haiguse kulgu fundamentaalselt muutvaid tõhusaid raviaineid lisaks rilusoolile, oletatav glutamaadi vabanemise blokeerija, mis on seotud
- 20 keskpärase pikendatud elulemusega umbes 2-3 kuud (Mitsumoto et al., 2014, Lancet Neurol. Nov;13(11):1127-38).

- Vastavalt Wikipediale võib rilusool omada bulbaarse algupära puhul suuremaid hüvesid. See pikendab ka aega, enne kui patsient vajab ventileerimist. Seda tarbivatel inimestel tuleb jälgida maksakahjustusi (esineb 10% ravimi tarbijatest). See on Toidu- ja
- 25 Raviameti poolt heaks kiidetud ja soovitatud National Institute for Clinical Excellence poolt. Rilusool ei pööra ümber juba toimunud motoneuronite kahjustusi.

Vaata (http://en.wikipedia.org/wiki/Amyotrophic_lateral_sclerosis#Management)

- Teisi ravimeid võib kasutada väsimuse vähendamiseks, lihaskrampide leevendamiseks, spastilisuse juhtimiseks ja liigse süljevoo ning lima erituse vähendamiseks. Ravimid on
- 30 saadaval, et aidata valudes, depressiooniga, unehäirete, düsfaagia ja kõhukinnisusega patsiente. Baklofeen ja diasepaam on sageli määratud, et hallata ALS poolt põhjustatud

spastilisust ja triheksüfenidüül või amitriptüliin võib olla määratud, kui ALS patsientidel algavad probleemid sülje allaneelamisel.

Siiski vastavalt eelnevale näidustusele, kuigi need ravimid on kasulikud mõne ALS sümptomi raviks, ei aita need peatada ega pöörata tagasi haiguse arengut.

- 5 Biotiin (või H vitamiin) on levinud vees lahustuv vitamiin, mis on looduslikult leitav mitmetes toitudes nagu näiteks rupskid, munad ja teatud köögiviljad. Imetajates käitub biotiin kofaktorina nelja metaboolse karboksülaasi puhul, mis on seotud energia metabolismiga mitmes võtmeetapis, hõlmates püruvaadi karboksülaasi (neoglükogenees), 3-metülkrotonüül CoA ja propionüül CoA karboksülaase (teatud aminohapete katabolism
- 10 varustamiseks Krebse tsükli vahepealsete metaboliitidega) ja atsetüül CoA karboksülaase (rasvhapete süntees).

Selle tulemusena võib biotiini tegevuse mehhanismina näha ajus energia (ATP) tootmise võimendust.

- WO 2011/124571 kirjeldab biotiini kasutamist kõrges annuses (suurusjärgus 100 kuni
- 15 600 mg/päev) nägemishäirete raviks, eriti seotult optilise atroofiaga. Tuleb tähele panna, et visuaalsed häired, mida tegelikult selles rakenduses kirjeldatakse, on sümptomid, mis on seotud leukoentsefalopaatiaga ehk seotud aju valge ollusega. See dokument ei kirjelda ega soovita ALS ravis kasutada biotiini.

- WO 2014/016003 kirjeldab biotiini kasutamist kõrges annuses (suurusjärgus 100 kuni
- 20 600 mg/päevas) hulgiskleroosi (MS), insuldi ja X-seoselise adrenoleukodüstroofia (X-ALD) ravis, eriti adrenomüeloneuropaatia (AMN) puhul.

WO 2014/177286 pakub tõestusmaterjali, et biotiin on AMN ravis kasulik.

Käesoleva avalikustamise kontekstis pakutakse välja biotiini kasutust, eriti suurtes annustes, et parandada ALS patsientide olukorda.

- 25 Fakt, et biotiin võib olla kasulik ALS ravis ja võib lõpuks piirata haiguse arengut ning isegi muuta mõne sümptomi arengu suunda, on seetõttu eriti uudne ja üllatav, eriti lähtudes MS patsientide ravi kohta omandatud tulemustest. Tõesti, kuigi ALS ja MS on mitmeid omadusi jagavad neuroloogilised tõved, on nende põhjused, sümptomid ja prognoosid väga erinevad.

Nagu on kirjas tekstis aadressil <http://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/ms-vs-als>, on mõned erinevused kahe tõve vahel järgnevad:

- MS võib olla klassifitseeritud autoimmuunhaigusena. Autoimmuunhaigused esinevad kui immuunsüsteem ründab kogemata tavalisi terveid keha osasid nagu need oleksid võõrad ja ohtlikud. MS puhul eksib keha müeliini puhul, mis on närve kaitsev kattekiht, ning peab seda sissetungijaks ja üritab seda hävitada. ALS ei ole autoimmuunhaigus ja selle põhjus on teadmata.
- MS sihib ja ründab müeliini protsessis, mida nimetatakse demüelineerimiseks, takistades närvide tööd sellisel määral milleks nad olid kunagi võimelised. ALS ründab vastupidiselt kõigepealt närve. ALS puhul algab demüelineerimine hiljem, siis kui närvirakud hakkavad surema. Magnetresonants ülesvõtted (MRI, magnetic resonance imaging) võivad tuvastada demüelisatsiooni. Arstid võivad kasutada MRI tulemusi, et eristada kahte seisundit.
- *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* andmetel on kõik ALSi põdevad inividid lõpuks ilma abita võimetud jalutama, seisma või liikuma. Areneda võivad ka suured raskused neelamisel ja mälumisel. Lõpuks on ALS surmav. Väljavaated ei ole MS puhul nii selged. MS sümptomid võivad esineda ja kaduda, sõltuvalt MS tüübist. Patsiendid võivad põdeda atakki ning seejärel sümptomid kaovad päevadeks, nädalateks või isegi aastateks. MS areng erineb inimeste vahel. Siiski areneb see palju pikema ajavahemiku jooksul kui ALS ning on harva surmav.

Summaarselt on ALS ja MS areng, ravi ning prognoosid väga erinevad.

Käesolev avalikustamine on seetõttu seotud biotiini kasutamisega amüotroofse lateraalse skleroosi ravis.

- Lisaks on avalikustamise subjektid kompositsioonid, mis sisaldavad biotiini kasutamiseks amüotroofse lateraalse skleroosi ravis ja biotiini kasutamiseks ravimi valmistamises või tootmises, kus ravim on mõeldud amüotroofse lateraalse skleroosi raviks. Avalikustamise õpetused võimaldavad seetõttu juurutada ravimeetodeid, mis sisaldavad biotiini manustamist amüotroofse lateraalse skleroosi patsientidele. Avalikustamine käsitleb seetõttu ka meetodit ravimaks amüotroofse lateraalse skleroosi patsiente, sisaldades

nimetatud patsiendile biotiini manustamise etappi. Biotiini annustamise näited ning ravirežiimid on avalikustatud alljärgnevalt.

Biotiini on võimalik kasutada eraldiseisvalt või kombinatsioonis teise ühendiga, mida kasutatakse amüotroofse lateraalse skleroosi (või selle sümptomite, nagu on eelnevalt
5 öeldud pole hetkel ravi, mis parandaks patsiendi olukorda) raviks, selline ühend nagu näiteks rilusool, baklofeen, diasepaam, triheksüfenidüül või amitriptüliin, mida manustatakse, et leevendada amüotroofse lateraalse skleroos patsiendi seisukorda.

Avalikustamine katab seetõttu ka kompositsioone, mis sisaldavad biotiini ja teist ravimit amüotroofse lateraalse skleroosi vastu ravis samaaegselt, eraldiseisvalt või üksteisele
10 järgnevalt (jaotatult ajas) amüotroofse lateraalse skleroosi puhul.

Avalikustamine kirjeldab ja käsitleb ka kompositsiooni ravimaks patsienti, kes põeb amüotroofset lateraalset skleroosi, sisaldades etappe pakkumaks biotiini nimetatud patsiendile ja valikuliselt (kuid eelistatult) teist ravimit, mis on kasulik pakkumaks kergendust nimetatud patsiendile seoses amüotroofse lateraalse skleroosi sümptomitega.

15 Biotiin on eriti kasutatav stabiliseerimaks jäsemete nõrkust ja/või paistetust ja korrigeerida lihasatroofiat alumistes jäsemetes, mida on eriti hinnatud parema trennitaluvuse kaudu füüsilises ravis.

Ravi biotiiniga võib suurendada ka patsiendi kaalu ja/või olla kasutusel parandamaks patsiendi hingamisvõimekust.

20 Biotiin võib olla kasutatav suurtes annustes ka teiste haiguste ravis, eriti demüeliseerivate neuropaatiate puhul, eriti perifeersed neuropaatiad. Leiutis on seetõttu seotud biotiiniga kasutamiseks demüeliseeriva neuropaatia puhul, eriti perifeerse neuropaatia puhul.

Lisaks on leiutisekohased subjektid kompositsioonid, mis sisaldavad biotiini kasutamiseks demüeliseeriva neuropaatia ravis, eriti perifeerse neuropaatia puhul, ja
25 biotiini kasutamiseks ravimi valmistamises või tootmises, kus ravim on mõeldud demüeliseeriva neuropaatia, eriti perifeerse neuropaatia, raviks. Leiutisekohased juhised võimaldavad seetõttu juurutada kompositsioone biotiini manustamiseks patsientidele, kes põevad demüeliseerivat neuropaatiat, eriti perifeerset neuropaatiat. Leiutis on seetõttu seotud ka kompositsiooniga ravimaks patsiente, kes põevad demüeliseerivat neuropaatiat,
30 eriti perifeerset neuropaatiat, sisaldades nimetatud patsiendile biotiini manustamise etappi. Biotiini annustamise näited ning ravirežiimid on avalikustatud alljärgnevalt.

Biotiin on kasutatav eraldiseisvalt või kombinatsioonis teise ühendiga, mida kasutatakse demüeliseeriva neuropaatia (või selle sümptomite) raviks, selline ühend või ravim on manustatav, et kergendada patsiendi kaebusi demüeliseeriva neuropaatia puhul.

5 Leiutis katab seetõttu ka kompositsioone, mis sisaldavad biotiini ja teist ravimit demüeliseeriva neuropaatia ravis samaaegselt, eraldiseisvalt või üksteisele järgnevalt (jaotatult ajas) demüeliseeriva neuropaatia raviks.

10 Leiutis kirjeldab ja käsitleb ka kompositsiooni ravimaks patsienti, kes põeb demüeliseerivat neuropaatiat, sisaldades etappe pakkumaks biotiini nimetatud patsiendile ja valikuliselt (eelistatult) teist ravimit, mis on kasulik pakkumaks kergendust nimetatud patsiendile seoses demüeliseeriva neuropaatia sümptomitega.

Sellised teised ühendid, medikamendid või ravimid on täpsemalt kirjeldatud alljärgnevalt.

Sellised demüeliseerivad neuropaatiad võivad olla kroonilised põletikulised demüeliseerivad polüradikuloneuropaatiad.

15 Eriti võivad sellised demüeliseerivad neuropaatiad olla tüüpilised kroonilised põletikulised demüeliseerivad polüradikuloneuropaatiad.

Alternatiivselt võivad sellised demüeliseerivad neuropaatiad olla atüüpilised kroonilised põletikulised demüeliseerivad polüradikuloneuropaatiad.

20 Sellised demüeliseerivad neuropaatiad võivad olla demüeliseerivad neuropaatiad, mis on seotud immunoglobuliin M monoklonaalse gammopaatiaga ja antikehadega müeliinseoselise glükoproteiini (MAG, myelin-associated glycoprotein) vastu.

Selline demüeliseeriv neuropaatia võib olla Charcot Marie Tooth la (CMT la) tõbi.

Krooniline põletikuline demüeliseeriv polüradikuloneuropaatia (CIDP)

25 Krooniline põletikuline demüeliseeriv polüradikuloneuropaatia (CIDP) on omandatud paralüütiline tõbi, mis mõjutab perifeerseid närve ja mida põhjustab demüeliseeriv protsess.

CIDP on haruldane haigus. Erinevad epidemioloogilised uuringud näitavad, et sagedus võib varieeruda vahemikus 1,24/100 000 kuni 8,9/100 000. CIDP diagnoosimise ebaselguse tõttu võib haiguse esinemine olla alahinnatud või ülehinnatud. CIDP etioloogia on teadmata isegi kui haruldasi haigusi võib seostada erinevate seisunditega

nagu diabeet, sarkoidoos, dissemineeritud erütematoosne luupus, idiopaatne monoklonaalne gammopaatia.

Krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia (CIDP) on immuunneuropaatia. Diagnostilise kriteeriumite hetkeseis põhineb peamiselt kliinilistel ja neurofüsioloogilistel parameetritel, mis võivad aidata CIDP eristamisel teistest neuropaatiatest, mille hulka kuuluvad sellised nagu näiteks krooniline idiopaatne aksonaalne polüneuropaatia, diabeetilised polüneuropaatiad, amüotroofne lateraalne skleroos. Kõige hilisem Euroopa Neuroloogiaühingute Föderatsiooni soovitus võimaldab eristada kindlat, tõenäolist ja võimalikku CIDP diagnoosi lähtudes tüüpilise CIDP ja atüüpilise CIDP diagnoosi kriteeriumitest (J Peripher Nerv Syst. 2010 Mar;15(1):1-9). Tüüpilist CIDPd iseloomustab krooniline progressiivne, etapiline või retsidiivne sümmeetriline proksimaalne ja distaalne nõrkus ja sensoorne kõikide jäsemete düsfunktsioon, mis on arenenud vähemalt 2 kuu jooksul; mõjutatud võivad olla kraniaalsed närvid; ja kõikides jäsemetes võivad puududa või olla langenud kõõluste reflekssoorsus.

Atüüpiline CIDP võib mõjutusteta jäsemetes olla tavalise kõõluste reflekssoorsusega: peamiselt distaalne (distaalne omandatud demüelinisatsiooni sümmeetria, DADS) või asümmeetriline [multifokaalne omandatud demüeliniseeriv sensoorne ja motoorne neuropaatia (MADSAM), Lewis-Sumner sündroom] või fokaalne (näiteks hõlmatud on brachhiaalne või lumbosakraalne pleksus või üks või mitu perifeerset närvi ühes ülemises või alumises jäsemes); või puhas motoorne; või puhas sensoorne (mõjutades kroonilist immuunsensorset polüradikulopaatiaid, mis mõjutab primaarsete sensorsete neuronite kesktegevust) neuroloogiline puudujääk.

Ajalist arengut võib iseloomustada alaäge või äge algus, retsidiivne kulg või progressiivne kulg. CIDP patsientide pikaajaline prognoos ei ole nii hea pärast viite aastat, kus 39% patsiente vajab endiselt immuunravi ja 13% on tõsiste puuetega (Kuwabara 2006, J Neurol Neurosurg Psychiatry. Jan;77(1):66-70). CIDP prognoos on seotud sekundaarse aksonaalse kaoga põletikulise demüelinisatsiooni tulemusena (Hughes et al., 2006, J Peripher Nerv Syst. Mar;11(1):30-46).

CIDP puhul võivad instrumentaalsed olla erinevad mehhanismid, hõlmates autoantikehade olemasolu, põletikuga seotud mediaatoreid (kasvaja nekroosifaktor alfa, interleukiin 1, matriksi metalloproteinaasid 2 ja 9, komplementaarsed fraktsioonid,

kemokiinid), lümfotsüütide proliferatsioon, Fcγ RII / Fcγ RIII suhte modulatsioon makrofaagides. Mis tahes seotud mehhanismi puhul hõlmavad tagajärjed demüelinisatsioonist tingitud närvi erutatavuse muutust, Na⁺/K⁺ ATPaasi pumba funktsionaalsuse langust, aksonisisest Na⁺ akumulatsiooni, mis on seotud energeetiliste

5 tõrgetega, juhtides protsessi aksoni degeneratsiooni suunas põletikulistes demüeliniseerivates protsessides (Stys ja Waxman, 1994, Muscle Nerve. Sep;17(9):969-74; Bechtold ja Smith, 2005, J Neurol Sci. Jun 15;233(1-2):27-35).

Kortikosteroidid, plasmavahetus ja intravenoosne (IV) immunoglobuliin (IVIg) on näidanud tõhusust kontrollitud uuringutes. Need ühendid võivad seetõttu olla kasutusel

10 kombinatsioonis biotiiniga. Ravivalik sõltub mitmest tegurist, mille hulka kuulub tõve raskusaste, kaasnevad tõved, kõrvaltoimete profiil, võimalikud ravimi interaktsioonid, venoosne ligipääs, vanusest tingitud riskid ja ravikulud. Kortikosteroide peetakse esimese taseme või teise taseme ravivalikuks ja need on juba pikemat aega CIDP ravis kasutusel. Enamasti on näidustatud 1 mg/kg annus vähendamiseks pärast mitut kuud vastavalt

15 kliinilisele vastusele. CIDP ravis on laialdaselt kasutusel IVIg. Intravenoosne immunoglobuliinide ravi (IVIg) võib pakkuda märkimisväärsed kliinilisi hüvesid rohkem kui 60% CIDP patsientidest (Vermeulen et al., 1993, J Neurol Neurosurg Psychiatry. Jan;56(1):36-9; Hahn et al., 1996, Brain. Aug;119 (Pt 4):1067-77; Mendell et al., 2001, Neurology. Feb 27;56(4):445-9). Kliiniline paranemine esineb sageli paari päeva jooksul

20 pärast IVIg infusiooni. Siiski selline paranemine kestab tavaliselt mõne nädala ja perioodilised IVIg infusioonid on vajalikud säilitamiseks terapeutilist kasu. Lisaks ei ole IVIG pikaajalist mõju uuritud kauem kui 6 kuud (ICE uuring (Merkies et al, Neurology. Apr 14;72(15): 1337-44)). Lisaks ei ole nende ravivalikute puhul andmeid, aksonaalse degeneratsiooni ennetuse kohta.

25 **Demüeliniseeriv neuropaatia, mis on seotud immunoglobuliin M (IgM) monoklonaalse gammopaatiaga ja müeliinseoselise glükoproteiini (MAG) vastaste antikehadega.**

IgM monoklonaalse gammopaatia ja müeliinseoselise glükoproteiini (MAG) vastaste antikehadega seotud polüneuropaatia kuulub krooniliste demüeliniseerivate polüneuropaatiate rühma. See on krooniline progressiivne häire, mis viib erineva

30 raskusastmega funktsionaalsete piirangute ja puueteni.

Enamikel patsientidest on sümmeetriline sensomotoorne polüneuropaatia, sensoorne ataksia, valulik paresteesia ja ülemiste jäsemete treemor. Haigus võib mõne patsiendi

puhul areneda aeglaselt mitme aasta jooksul, samal ajal kui teistel arenevad märkimisväärsed puuded düsesteesia ja ataksia tõttu; seetõttu on vaja arendada tõhusaid ravimeetmeid.

5 Kausaalne IgM M valgu roll polüneuropaatias on illustreeritud tsirkuleeriva anti MAG antikehade või teiste perifeersete närvide müeliinkihi vastu suunatud antikehade esinemisega, mis põhjustab müeliinkihi suurenemist. Patsientidel, kellel on silmapaistev immunokeemiline profiil, mis viitab autoimmuunse mehhanismi võimalusele: monoklonaalne IgM tuvastab süsivesiku MAG epitoobi, mis on samasugune hulga teiste raku adhesiooniga seotud glükokonjugaatide puhul, sealhulgas müeliini Po glükoproteiin, 10 perifeerne müeliinvalk, sulfeeritud sfingolipiid ja muud seotud glükolipiidid. Närvi ülevaatus näitab müeliinlamelli laienemist.

MAG vastase neuropaatia puhul puudub konsensus seoses parima ravistrateegiaga, välja arvatud ravi alguse suhtes. Immunoteraapia ja kemoteraapia võivad toimida otseselt B raku kloonide supressiooni või eliminatsiooni kaudu või supresseerides põletikulist 15 kaskaadi. (article endoxan et cortisone). Enamike pilootuuringute või randomiseeritud juhitud uuringute (RCT) puhul seoses IgM MAG vastaste demüeliniseerivate neuropaatiatega puudub piisav tõestusmaterjal, et soovitada konkreetset immuunravi. Rituksimaabi peetakse paljulubavaks, kuid tundub, et see ei parandanud tegelikult patsientide seisundit kontrollitud uuringutes (Broglio ja Lauria (2005). Muscle & Nerve, 20 32(3), 378-379; Léger et al, Neurology. 2013 Jun 11; 80(24): 2217-2225). Siiski võib seda käesoleva leiutise raames kasutada koos biotiiniga.

Charcot Marie Tooth 1a (CMT 1a) neuropaatia

Charco Marie Tooth tõve tüüp 1A (CMT1A) kuulub päritavate, progressiivsete, krooniliste sensoorsete ja motoorsete perifeersete neuropaatiade hulka, millele viidatakse 25 kui Charcot-Marie-Tooth (CMT) tõbi või „pärilik motoorne ja sensoorne neuropaatia“ (HMSN). CMT1A esineb 50% CMT patsientidest hinnangulise esinemissagedusega 1/5000. CMT1A autosomaalne dominantne häire, mida valdavalt põhjustab PMP22 geeni hõlmav 1,4 megabaasi pikk kromosoomi 17p11.2 duplikaat.

Tüüpilised kliinilised CMT1A omadused hõlmavad jalgade ja jala alumiste osade nõrkusi ning jalgade deformatsioone (kõige sagedasemini kaarjalg), mis ilmnevad jala väikeste sisemiste lihaste nõrkuse tõttu. Tõve hilisemas staadiumis võib nõrkus ja lihasatroofia 30

esineda kätes, mis põhjustab raskusi peenmotoorikat nõudvates oskustes. Sümptomite tõsidus on patsientide vahel küllaltki varieeruv ja võib olla erinev isegi sama perekonna mõjutatud liikmete puhul.

- 5 PMP22 kodeerib transmembraanset perifeerset müeliinvalku. PMP22 geeni duplikeerimise tulemuseks on üleekspressioon ja ebanormaalne Schwanni rakkude diferentseerumine. Tagajärjeks on homogeenne ja difuusne närvide juhtivuse aeglustumine ja düsmüelinatsioon, mis viib lõpuks aksonaalse kao ja lihaskuluni.

- Hetkel puudub heakskiidetud CMT1A ravi. Toetavad teraapiad võivad peamiselt tegeleda haiguse sümptomitega nagu neuropaatiline valu, nõrkus ja jäsemete deformatsioonid.
- 10 Nende hulka kuulub valu ravi (põletikuvastased/analgeetikumid, antidepressandid või antikonvulsandid neuropaatilise valu puhul), füsioteraapia (lihastugevuse treening), erialane teraapia, ortopeedilised seadmed (hõlmates tugesid ja kõrgeid kingi) ja ortopeediline kirurgia. Siiski ei ole need ravimeetodid piisavad, et piirata motoorse funktsionaalsuse kahjustusi ja haiguse halvenemist. Askorbiinhape (AA, ascorbic acid),
- 15 on näidanud müeliseerimist toetavat võimekust *in vitro* ja võibolla vähendab PMP22 ekspressiooni. Selle järelalusena publitseeriti kuus kliinilist uuringut, mis hindasid tõhusust ja tolerantsi 1 või 2 aastase AA ravi puhul, kuid nendes uuringutes ei täheldatud kliinilist kasu. Lisaks publitseeriti tulemused topeltblind, randomiseeritud platseeboga kontrollitud annuse suuruse faas 2 PXT3003 uuringu kohta (madala annuse
- 20 kombinatsioon kolme varem heakskiidetud ühendiga: (RS)-baklofeen, naltreksoon hüdrokloriid ja D-sorbitool) (Attarian et al, Orphanet J Rare Dis. 2014 Dec 18;9:199). See uuring kinnitas potentsiaalset head PXT3003 ohutust ja tolerantsust. Kõrgeim annus näitas esialgseid kuid järjepidevaid tõendeid selle tõhususe kohta koos keskpärase kliinilise kasuga nendes täiskasvanud patsientides.

- 25 Eriti võib biotiini kasutada, et parandada patsientide kõndimisvõimet.

Veel üks demüeliseeriv neuropaatia, mida võib ravida biotiiniga on „äge põletikuline demüeliseeriv neuropaatia“, mida tuntakse valdavalt Guillain-Barré sündroomina, mis võib kahjustada motoorseid, sensoorseid ja autonoomseid närvikiude.

- Selle tõve ravi hulka kuulub plasmaferees, antikehade filtreerimine verest või
- 30 intravenoosne immunoglobuliinide (IVIg) manustamine, et neutraliseerida kahjulikke antikehasid ja tõbe põhjustavat põletikku, ning võimalik valuvaigistite kasutamine, sest

Guillain-Barre sündroomi puhul kannatavad inimesed tavapäraselt valu. Biotiin on eriti huvipakkuv ägeda faasi järel, millal patsienti rehabiliteeritakse, et parandada igapäevaelu tegevusvõimet (ADL, activities of daily living). Biotiin võib eriti aidata taastada mõningaid funktsionaalseid oskuseid või kiirendada nende funktsionaalset taastumist.

- 5 Biotiin võib seega aidata pöörata ümber võimetusi, mis järgnevad ägedale faasile.

Käesolev avalikustamine käsitleb seetõttu ka biotiini kasutamist nägemisnärv neuromüeliidi ravis.

- 10 Nägemisnärv neuromüeliit (NMO), mida tuntakse ka kui Devici tõbi või Devici sündroom, on heterogeenne seisund, mis hõlmab retsidiivsete ja samaaegset nägemisnärv (optic neuritis) ning seljaaju (myelitis) põletikku ja demüelinisatsiooni. (allikas http://en.wikipedia.org/wiki/Neuromyelitis_optica).

- 15 Hetkel on lähtudes AQP4 autoantikehade esinemisest pakutud vähemalt kaks erinevat põhjust. AQP4+ NMOf peetakse hetkel autoimmuunseks tõveks (autoimmuunne astrotsütopaatia või autoimmuunne astrotsüütiline ioonkanalite häire) kus inimese oma immuunsüsteem ründab optiliste närvide ja seljaaju astrotsüüte. AQP4- variantide põhjus on tundmatu.

- 20 Kuigi põletik võib mõjutada ka aju, siis erinevad lesioonid seotud seisundi, hulgiskleroosi, puhul esinevatest. Seljaaju lesioonid võivad viia erinevate nõrkustasemeteni või jalgade või käte halvatuseni, tundlikkuse puuduseni (sealhulgas pimedus) ja/või põie ja soolestiku düsfunktsioneerimine.

Devici tõbi on haruldane haigus, mis sarnaneb hulgiskleroosile (MS) mitmel moel, kuid ei ole hulgiskleroosi variant (Barnett ja Sutton, 2012, Curr Opin Neurol. Jun;25(3):215-20), ning vajab optimaalsete tulemuste saavutamiseks teistsugust ravikuuri.

- 25 Devici tõve peamised sümptomid on nägemise ja seljaaju funktsionaalsuse kadu. Nägemisnärv põletik võib väljenduda nägemiskaona koos langenud nägemisteravusega, kuigi eraldiseisvalt või enne ametlikku teravuse kadu võivad esineda visuaalse välja defektid või värvide tajumise kadu. Seljaaju düsfunktsionaalsus võib põhjustada lihasnõrkust, vähendatud tundlikkust või põie ja soolestiku kontrollimise kadu. Tavapärasel patsiendil on äge ja tõsine spastiline nõrkus jalgades (paraparees) või kõigis neljas jäseses (kvadriparees) koos sensorsete märkidega, millega sagedasti kaasneb põie kontrolli kadu. Mayo Clinic pakus muudetud Devici tõve diagnoosimise kriteeriumite komplekti
- 30

välja aastal 2006. Uued juhised eeldavad kahte absoluutset kriteeriumi ning lisaks vähemalt kahte kolmest toetavast kriteeriumitest.

Absoluutsed kriteeriumid: Nägemisnärvi põletik ja äge müeliit

Toetavad kriteeriumid: Aju MRI ei vasta haiguse alguses MS kriteeriumitele, seljaaju
 5 MRI koo piirneva T2 kaalutud signaali ebanormaalsusega, mis ulatub üle kolme või enama selgrootüli, viidates suhteliselt suurele lesioonile seljaajus, NMO-IgG seropositiivne olek (NMO-IgG test kontrollib antikehade olemasolu akvaporin 4 antigeeni vastu).

Hetkel puudub Devici tõve ravi, kuid sümptomeid on võimalik ravida. Mõned patsiendid
 10 taastuvad, kuid mõnel säilivad nägemise ja jäsemete kahjustused, mis võivad olla tõsised. Atakke ravitakse intravenoosselt kortikosteroidide, nagu näiteks metüülprednisoloon IV, lühikeste kõrge annuste kuuridega. Plasmaferees võib olla tõhus ravi kui atakid arenevad või ei reageeri kortikosteroidravile.

Ükski kontrollitud uuring ei ole määranud atakkide ennetamise ravi tõhusust. Mitmed
 15 arstid nõustuvad, et pikaajaline immuunsupressioon on vajalik, et vähendada atakkide sagedust ja tõsisust, samal ajal väidavad teised täpselt vastupidist. Tavaliselt kasutatav immuunsupressantide ravi hõlmab asatiopriini (Imuran) prednisooniga, mütsofenolaat mofetiili prednisooniga, rituksimaabi, mitoksantrooni, intravenooset immunoglobuliini (IVIg) ja tsüklofosfamiidi. Monoklonaalne antikeha rituksimaab on uurimisel. Aastal
 20 2007 raporteeriti, et Devici tõbi reageerib glatirameer atsetaadile ja madalal annustel kortikosteroididele. Neid raviviise võib kasutada kombinatsioonis biotiiniga. Biotiini võib eriti kasutada patsientide nägemisteravuse parandamiseks. Biotiini on seetõttu võimalik kasutada, et parandada patsientide kõndimisvõimekust.

Lisaks on avalikustamise subjektideks kompositsioonid, mis sisaldavad biotiini
 25 kasutamiseks nägemisnärvi neuromüeliidi ravis ja biotiini kasutamiseks ravimi valmistamises või tootmises, kus ravim on mõeldud nägemisnärvi neuromüeliidi raviks. Avalikustamise õpetused võimaldavad seetõttu juurutada ravimeetodeid, mis sisaldavad biotiini manustamist nägemisnärvi neuromüeliidi patsientidele. Avalikustamine käsitleb seetõttu ka meetodit ravimaks nägemisnärvi neuromüeliidi patsiente, sisaldades nimetatud
 30 patsiendile biotiini manustamise etappi. Biotiini annustamise näited ning ravirežiimid on avalikustatud alljärgnevalt.

Biotiin on kasutatav eraldiseisvalt või kombinatsioonis teise ühendiga, mida kasutatakse nägemisnärv neuromüeliidi (või selle sümptomite) ravis, selline ühend või ravim on manustatav, et kergendada patsiendi kaebusi nägemisnärv neuromüeliidi puhul.

5 Avalikustamine katab seetõttu ka kompositsioone, mis sisaldavad biotiini ja teist ravimit nägemisnärv neuromüeliidi ravis samaaegselt, eraldiseisvalt või üksteisele järgnevalt (jaotatult ajas) nägemisnärv neuromüeliidi ravis.

Avalikustamine kirjeldab ja käsitleb ka kompositsiooni ravimaks nägemisnärv neuromüeliiti patsiendil, sisaldades etappe pakkumaks biotiini nimetatud patsiendile ja valikuliselt (eelistatult) teist ravimit, mis on kasulik pakkumaks kergendust nimetatud
10 patsiendile seoses nägemisnärv neuromüeliidi sümptomitega.

Sellised teised ühendid, medikamendid või ravimid on täpsemalt kirjeldatud eelnevalt või alljärgnevalt.

Eelnevate haiguste raviks võib biotiini kasutada järgnevalt.

Biotiini manustatakse soovitavalt terapeutiliselt tõhusas koguses, mis on üldiselt kõrge
15 annus, ehk annus vähemalt või umbes või täpselt 50 mg päevas. Isegi kui maksimaalseid annuseid reaalsuses ei ole ette nähtud, ei tohiks see üldiselt ületada 500 mg, 600 mg või 700 mg päevas. See võimaldab jälgida patsiendi seisundi paranemist ja/või peatada või vähendada patsiendi seisundi halvenemist.

Sellisel moel võib arst määrata annust vastavalt patsiendi kaalule. Eriti manustatakse
20 patsiendile annus, mis võrdub vähemalt 1 mg/kg/päevas, eelistatult 3 mg/kg/päevas, eelistatult 5 mg/kg/päevas või vähemalt võrdub 7,5 mg/kg/päevas või isegi kuni umbes 10 mg/kg/päevas.

Seetõttu manustatakse patsientidele päevas 50 kuni 700 mg biotiini, üldiselt vahemikus 50 kuni 500 mg päevas või vahemikus 50 ja 600 mg päevas, veelgi eelistatumalt
25 vahemikus 100 ja 300 mg päevas, üldiselt umbes 300 mg päevas. Seetõttu võib manustada vähemalt või umbes või täpselt 50 mg päevas, eelistatumalt vähemalt või umbes või täpselt 100 mg päevas, või vähemalt või umbes või täpselt 150 mg päevas, või vähemalt või umbes või täpselt 200 või vähemalt või umbes või täpselt 250 mg päevas või vähemalt või umbes või täpselt 300 mg päevas.

30 Ühes konkreetses eelistatud teostuses (eriti patsiendi kasutusmugavuse probleemide korral) on biotiin suukaudseks manustamiseks sobivas vormis. See hõlmab seetõttu

kompositsiooni suukaudseks manustamiseks, mis sisaldab vähemalt või umbes või täpselt 20 mg, eelistatult vähemalt või umbes või täpselt 40 mg biotiini, või isegi vähemalt või umbes või täpselt 50 mg, vähemalt 7 või umbes või täpselt 5 mg, vähemalt või umbes või täpselt 100 mg, vähemalt või umbes või täpselt 150 mg, vähemalt või umbes või täpselt 250 mg biotiini. See kompositsioon on eelistatult farmatseutiliseks kasutuseks ning on seetõttu ravim. Mõistetakse, et iga selle kompositsiooni ühikdoos sisaldab vähemalt või umbes või täpselt 20 mg, eelistatult vähemalt või umbes või täpselt 40 mg, või isegi vähemalt või umbes või täpselt 50 mg, vähemalt või umbes või täpselt 100 mg, vähemalt või umbes või täpselt 150 mg, vähemalt või umbes või täpselt 250 mg biotiini aktiivse koostisosana.

Summaarne biotiini annus võib olla manustatud üks kord või mitu korda päeva jooksul. Eriti võib biotiini manustada kaks või kolm korda päeva jooksul. Eelistatud on biotiini manustamine söögikordade ajal ning kui biotiini kogus on iga võtmise ajal sisuliselt samas hulgas.

Tuleb pöörata tähelepanu, et siinkohal kirjeldatud haigused on kroonilised ajas halvenevad tõved. Seetõttu eelistatakse biotiini ravi teostamist pika aja jooksul selleks, et see oleks võimalikult tõhus ja stabiliseerida mis tahes kaasnevaid paranemisi. Selle tulemusena on eelistatud, kui nimetatud biotiini ravi kestab vähemalt 3 kuud. Veelgi eelistatum on kui nimetatud biotiini ravi kestab vähemalt 6 kuud. Vastavalt näidustusele võib sellist ravi pikendada nii kaua kuni võimalik, et suurendada biotiiniga kaasnevat paranemist ja stabiliseerida ravi mõju. Eriti kestab nimetatud ravi biotiiniga vähemalt üks aasta. Puudub ettenähtud ravi kestus ning eeldatakse, et patsient tarbib biotiini niikaua kuni vaja ning see parandab või stabiliseerib patsiendi seisundit.

Ühes konkreetsetes teostuses sisaldab see kompositsioon suukaudseks manustamiseks biotiini ainsa toimeainena ja ka ekstsipiente ilma mis tahes muude toimeaineteta.

Ekstsipiente tuleb mõista mis tahes ühenditena, mis moodustavad preparaadi osa ja on mõeldud toimima lihtsa tugiainena, ehk mis ei ole mõeldud omama bioloogilist aktiivsust.

See kompositsioon võib esineda mis tahes tehnika tasemest tuntud kujul. Eriti on see geelkapslite, tablettide (valikuliselt kilega kaetud), pillide või losengide kujul. Veel ühes teostuses on see siirupi kujul. Nimetatud siirup sisaldab kogust nii, et see sisaldab vähemalt või umbes või täpselt 20 mg, eelistatult vähemalt või umbes või täpselt 40 mg,

või isegi vähemalt või umbes või täpselt 50 mg, vähemalt või umbes või täpselt 75 mg, vähemalt või umbes või täpselt 100 mg biotiini ühikdoosi kohta. Biotiini kontsentratsioon selles siirupis sõltub ühikdoosist, mida soovitakse patsiendile anda.

5 Eriala asjatundja poolt kasutatavad ekstsipiendid on tehnika tasemest tuntud. Seetõttu on valitav talk (E553b), mikrokristalne tselluloos, laktoos, mannoos, tärklis (eriti maisitärklis), magneesiumstearaat (E572) ja stearhape (E570). See nimekiri ei ole täielik.

Selle kompositsiooni valmistamisel geelkapslite kujul on eelistatud ekstsipient mikrokristalne tselluloos.

10 Kui kompositsioon on kilega kaetud tableti kujul, siis võib nimetatud kile olla moodustatud mis tahes tehnika tasemest tuntud ainek nagu näiteks hüpromelloos (E464), etüülselluloos, makrogeel, talk (E533b), titaaniumdioksiid (E171), või raudoksiid (E172).

Toimeaine võib olla ka värvitud (mis tahes sobiva värvainega nagu näiteks košenill), mistõttu on võimalik veenduda biotiini ühtlases jaotumises ekstsipiendi sees.

15 Aeglase vabanemisega (või viivisega) kuju võib olla planeeritud, arvestades et biotiini plasma poolaeg on lühike (umbes 2 tundi).

Nimetatud aeglase vabanemisega kompositsioonid on tehnika tasemest tuntud ja kirjeldatud täpsemalt patendis WO 2011/077239. Eriti võivad nimetatud aeglase vabanemisega kompositsioonid sisaldada aeglase vabanemise maatriksit sisaldades biotiini eraldiseisvalt või koos ühe või enama toimeainega.

20 Spetsiifilises teostuses sisaldab aeglase vabanemisega kompositsioon maatriksit, mis võimaldab kohest vabanemist, kus nimetatud maatriks sisaldab ainult biotiini või koos ühe või enama toimeainega ja aeglane vabanemine saavutatakse vabanemist mõjutava maatriksi või kattega.

25 Seetõttu võib aeglase vabanemisega kompositsioon võimaldada kohest vabanemist ja erinevat (aeglast) biotiini vabanemist.

Spetsiifilises teostuses võib aeglane vabanemine olla saavutatav üle osmootlist jõudu kasutava vabanemissüsteemi.

Veel ühes teostuses võib aeglase vabanemise kompositsioon sisaldada biotiini sisaldavat tuuma, valikuliselt ühte või enamat toimeainet ja valikuliselt farmatseutilisi ekstsipiente ja

ühte või enamast välist kihti, kus väline kiht sisaldab ühte või enamast aeglase vabanemise ainet.

Veel ühes eripäras võib biotiin esineda kujul, mis võimaldab seda manustada süstides: see sisaldab siis süstitavat kompositsiooni, mis sisaldab vähemalt või umbes või täpselt 20 mg, eelistatult vähemalt või umbes või täpselt 40 mg, või isegi vähemalt või umbes või täpselt 50 mg, vähemalt või umbes või täpselt 75 mg, vähemalt või umbes või täpselt 100 mg, vähemalt või umbes või täpselt 250 mg biotiini ühikdoosi kohta.

See süstitav kompositsioon võib olla viaali kujul, mis sisaldab biotiini ja sobivaid ekstsipiente. Biotiini kontsentratsioon on kohendatav vastavalt viaali planeeritavale mahule. Kasutada võib teatud ekstsipiente, mis parandavad biotiini lahustuvust.

Tehnika tasemest on tuntud ekstsipiendid, mida on võimalik kasutada süstitavate kompositsioonide tootmiseks. Eriti võib mainida selliseid nagu naatriumdivesinikfosfaat, naatriumbikarbonaat (E550i), metüül-para-hüdroksübensoaat (E218) ja propüül-para-hüdroksübensoaat (E216), mida on võimalik kasutada koos osakaaludes, mida eriala asjatundja suudab määrata. Kasutatav vesi on vesi süstimiseks. Süstimine teostatakse eelistatult intramuskulaarselt. Seda võib teostada ka intravenoosselt.

Näited

Võrdlev näide 1 - ALS ravi

ALS patsiente on ravitud kõrgete biotiini annustega (100 mg kolm korda päevas) ja haigus on näidanud mõningat stabiliseerumist.

Sellel 47 aastasel mehel ilmnesid LAS sümptomid veebruaris, 2013, koos kõneraskustega - aeglane ja segane kõne. Kõneraskused arenesid mitme kuu vältel ning seejärel ilmnesid patsiendil alumiste jäsemete nõrkus suvel 2013 koos mõningase alaselja valuga, mis vahetevahel kiirgas jalgadesse. EMG uuring avalikustas difuusideid neurogeenseid muutusi fibrillisatsioonipotentsiaaliga. Tuvastati tõmbuseid. Parema nelipealihase biopsia (nov. 2013) järelduseks on vastavalt aruandele "neurogeenne atrofia". CK (kreatiinkinaas) on vahelduva eduga tõusnud väärtuseni umbes 350-500. Muud välised katsetulemused olid negatiivsed: Lyme seroloogia, HIV antikehad (abs), ENA, AChR abs, MuSK abs, GM1 abs, müotoonse düstrofia tüüp 2 geenitest: negatiivne. Asialogangliosiid GM1: täpselt üle ülemise lubatud piiri. PET CT: vastavalt aruandele

negatiivne. Aju MRI kontrastainega: vastavalt aruandele negatiivne. MRI L-selgroog: vastavalt aruandele negatiivne. Kennedy tõve geenitest oli negatiivne.

Patsiendi seisund halvenes ja tal arenesid respiratoorsed raskused, mis tingisid trahheotoomia ja mehhaanilise ventileerimise 2015 aastal. Tal oli lisaks oma nõrkusele
 5 hulgaliselt tõmbluseid 4 jäsemes, mis selles etapis kadusid. Ülevaatusel septembris 2015 oli tal 2/5 motoorsest võimekusest oma kätes (nõrgem paremal küljel) ja 3+/5 käevartes ja kätes. Alumistes jäsemetes: Neli pealihast 2/5, nimmelihas 0/5, sääre eesmine lihas ja gastrocnemius 2/5 kuni 1/5 bilateraalselt. Tema refleksid olid hüperaktiivsed ülemistes jäsemetes kuid puudusid alumistes jäsemetes koos negatiivse Babinski
 10 refleksiga.

Biotiini raviga 100 mg kolm korda päevas alustati 11. septembril 2015. Sellel ajal hõlmasid teised ravimid selliseid nagu glutatioon, asitromütsiin, laroskorbiin, Euthyrox, Mucosolvan, probiootikumid, trüptisool (amitrüptiliin) 40 mg, Zoloft 50 mg, doksütsükliin 200 mg, Zyprexa 7,5 mg, omega-3, E vitamiin 500 mg ja rilusool 50 mg.
 15 Kõikide nende ravimitega alustati vähemalt 6 kuud varem.

Neuroloog, perekond ja patsient täheldasid jäsemete nõrkuse ja neelamisraskuste stabiliseerumist pärast 3 ja 6 kuud koos leebe positiivse arenguga: esines mõningane lihasatroofia paranemine alumistes jäsemetes koos parema treeningu taluvusega füüsilise ravi ajal. Patsiendi kehakaal suurenes kergelt. Respiratoorne võimekus tundus kergelt
 20 paranevat: patsient oli võimeline lülitama välja meditsiinilise ventilaatori üheks tunniks päevas pärast 3 kuud ravi ja 4 tunniks päevas pärast 6 kuud ravi. Märkimisväärselt oli patsient ravi alguses ventilaatorist sõltuv 24 tundi päevas, mistõttu progressiivne vähenemine mehhaanilise ventileerimise vajaduse järgi võib olla arvestatav märkimisväärsel respiratoorsete lihaste jõu suurenemise näitajana.

25 **Viitav näide 2: ALS loomsed uuringud**

Transgeenne SOD1(G93A) hiir on valitud mudel, et teostada sellist uurimuslikku uuringut:

- Hiirtel areneb haigus, mis sarnaneb ALSiga (kaalulangus, progressiivne halvatus).
- Haigus algab varem (110 päeva vs 8,5/9 kuud) ja areneb kiiremini (surm 5,5 kuu
 30 jooksul vs 14 kuud) kui teistes SOD mudelites.
- Kohordid on väga homogeensed haiguse arengu mõistes.

Pakutud kontseptsiooni tõestamise katse:

Biotiini toimet hinnatakse SOD1(G93A) hiirte mudelis kliinilise tõhususe suhtes lähtudes paranenud musklite tugevusest ja kehakaalu lisandumisest.

"Kliiniline" hinnang:

- 5 – 10 transgeenset SOD(G93A) hiirt
- 2 rühma 5 hiirega: ravita ja biotiiniga ravitud (kohandatud dieet)
- Kasutatav annus on umbes 30 mg/kg/päevas, mis on võrdne inimese annusega 5 kuni 10 mg/kg/päevas.
- Biotiini segatakse kuivtoidu hulka
- 10 – "Kliiniline" ülevaatus: kõigepealt üks või kaks korda nädalas, seejärel kord päevas
 - Kaal
 - Haardetest (lihasjõud)
- Ravi algus: kujutatud kaal (kui hiired on vananenud umbes 110 päeva)
- Umbes 150 päeva paiku on ravimata hiirtel üldiselt 10% kehakaalu kadu ja 35%
 15 lihasjõu kadu
- Raviga jätkatakse kuni hiirte surmani (umbes 170 päeva ravita hiirte puhul), et hinnata mõju elulemusele
- Teostatakse histopatoloogilised analüüsid (Nissi värvimine, et hinnata motoneuroneid, astrogliaosi, mikroglioosi, seljaaju)
- 20 Selle tulemusena võimaldab see näide hinnata kõrges annuses biotiini ravi kliinilise tulemuse paranemist motoneuronite surma vähenemist.

Sellised transgeensed hiired on kommertsiaalselt saadaval (eriti näiteks Jackson Laboratories käest <http://jaxmice.jax.org/strain/002726.html>).

Näide 3: Biotiini kasutamine kroonilise põletikulise demüeliniseeriva polüneuropaatia raviks

Kliinilised uuringud on seadistavad, et määrata motoorse ja sensoorse juhtivuse tõhusus ja ohutus biotiini kõrgete annustega seoses patsientidel, kes põevad demüeliniseerivat polüneuropaatiat koos:

- Kroonilise põletikulise demüeliseeriva polüneuropaatiaga mõlemal, kliinilisel ja neurofüsioloogilisel kaalutlusel
 - Tõestatud geneetiline Charcot Marie Tooth 1A diagnoos
 - Müeliinivastase seotud glükoproteiini polüneuropaatia.
- 5 Kaasamisparameeter hõlmab elektrofüsioloogiliste parameetrite halvenemist viimase 3 aasta jooksul.

Esmane lõpp-punkt on muutus baasjoonest 48. nädalani vähemalt kahes neljast demüelisatsiooni kategooriast:

- motoneuroni juhtivuskiirus,
- 10 – distaalne latentsus,
- F laine latentsus,
- motoneuroni potentsiaali pikkus,

- 8 närvi hinnatakse nende 4 parameetri suhtes. Muutust peetakse märkimisväärseks kui viimane väärtus on 3 närvi puhul 8 uuritud närvist võrreldes baasväärtusega paranenud
- 15 vähemalt 10% 2 juhul 4 parameetrist.

- Sekundaarsed lõpp-punktid on muutused baasjoonest 48. nädalani ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) puhul, MRC tulemuses, INCAT skaalal, posturomeetrias, 10 meetri kõnni ajas, 6 minuti jalutuskatses, min-max absoluutses ravile allumatuse vahemikus, allumatuses, supernormaalsuses, jõu-kestuse aja konstandis, reobaasis (vaata
- 20 tabel 1).

Sekundaarseid lõpp-punkte hinnatakse muutustena baasjoonest 48. nädalani.

Biotiini kapslid

Uuritav ravim koosneb 100 mg biotiini ja ekstsipiendi (laktoos, magneesiumstearaat, naatriumkroskarmelloos, silika) kapslitest

25 **Annuse režiim**

Annuse režiimiks on üks kapsel kolm korda päevas (üks hommikul, üks keskpäeval ja üks õhtul) (300 mg/päevas)

Näide 4: Biotiini kasutamine Charcot Marie Tooth tõve ravis

Kaks patsienti demüeliseeriva Charcot Marie Tooth (CMT) tõvega said biotiini ravimit 300 mg/päevas.

- 36 aastast CMT1a patsienti raviti kõrgete biotiini annustega (100 mg kolm korda päevas). Muud ravi ei juurutatud Patsienti järgiti kliiniliselt kasutades 6 minutilist jalutustesti Pärast 9 ravikuud paranes maksimaalne jalutusdistsants 100 m võrra.
 - 31 aasta vanune CMT1E meesterahvas (haruldane demüeliseeriva CMT vorm koos kuulmise kaoga) sai ravi kõrgete biotiini annustega (100 mg kolm korda päevas). Muid ravimeid ei juurutatud 6 minuti jalutustesti tulemus oli ravi alguses 396 meetrit.
- Pärast 3 kuud paranes 6 minuti jalutustesti tulemus 515 meetrini.
 - Pärast 9 kuud jäi 6 minuti jalutustesti tulemus 490 meetri juurde.
 - Pärast 12 kuud jäi 6 minuti jalutustesti tulemus 480 meetri juurde.
 - Pärast 18 kuud jäi 6 minuti jalutustesti tulemus 483 meetri juurde.
 - Pärast 24 kuud paranes 6 minuti jalutustesti tulemus täiendavalt 580 meetrini.

6 minutilise jalutustesti tulemus selle patsiendi puhul näitas selget paranemist võrreldes ravile eelneva väärtusega.

Näide 5: Biotiini kasutamine teiste haiguste ravis

Biotiini on võimalik kasutada nägemisnärvi neuromüeliidi ravis, kasutades sama režiimi nagu on avalikustatud näidetes 1 ja 4.

Lõpp-punktiks on osaline taastumine ja nägemise ning motoorse tugevuse paranemine. Kolme patsienti ravitakse ja hinnatakse iga 6 kuu järel mõõtes nägemisteravust (VA) ja sooritatakse kliiniline läbivaatus koos motoorse tugevuse testiga. Tulemusi peetakse positiivseks VA paranemise korral vähemalt 5 tähe puhul seotult mis tahes motoorse jõu paranemisega.

Tulemused:

- Patsient 1: sellel 46 aastasel mehel diagnoositi nägemisnärvi neuromüeliit. Esimene parema nägemisnärvi juhtum registreeriti 2006. Sellele järgnes tetrapleegiline atakk 2009. aastal, NMO vastased antikehad olid positiivsed. Biotiinravi alguse ajal näitas neuroloogiline läbivaatus järgnevat: nägemisteravus

- 7/10 vasakul ja „sõrmede lugemine“ paremal; lihasnõrkus paremas ülemises jäsemes 1/5; alumiste jäsemete nõrkus 3/5 kuni 4/5. Patsient ei suutnud kõndida. Alustati biotiini raviga (100 mg kolm korda päevas). Pärast kolme kuud täheldas patsient mõningast paranemist parema käe liikumises; seda paranemist kinnitati pärast 9 kuud ja patsient ning neuroloog täheldasid suuremat jõudu alumises paremas jäsemes. Pärast 24 kuud ravi raporteeriti patsiendi kõndimine kahe abivahendi ja füüsilise terapeudi abiga. Nägemisteravus paremal pool paranes kergelt väärtuseni 0,25/10. Ravi tolereeriti väga hästi.
- Patsient 2: sellel 41 aastasel naisel diagnoositi nägemisnärvi neuromüeliit märtsis 2013 koos hulga nägemisnärvi põletike episoodidega aastast 1994. Juurutati biotiini ravi (100 mg kolm korda päevas). Sellel hetkel raviti patsienti igakuiste tsüklofosfamiidi perfusioonidega. Nägemisteravus oli 0/10 paremal ja 9/10 vasakul. Pärast 4 kuud biotiini ravi oli nägemisteravus 1/10 paremal ja 6/10 vasakul. Pärast 18 kuud biotiini ravi oli nägemisteravus 2/10 paremal ja 8/10 vasakul. Järeldati, et biotiiniga ravi parandas parempoolset nägemisteravust.

PATENDINÕUDLUS

1. Biotiin kasutamiseks demüeliseeriva neuropaatia ravis, kusjuures nimetatud demüeliseeriv neuropaatia on valitud rühmast, kuhu kuuluvad monoklonaalse immunoglobuliiniga M (IgM) ja müeliinseoselise glükoproteiini (MAG) vastaste
5 antikehadega seotud gammopaatiaga seotud demüeliseeriv neuropaatia, tüüpiline krooniline põletikuline demüeliseeriv polüradikuloneuropaatia, atüüpiline krooniline põletikuline demüeliseeriv polüradikuloneuropaatia, Charcot Marie Tooth 1a tüüpi ja Guillain-Barre sündroom.
2. Biotiin kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 1, mille korral patsiendile manustatav
10 biotiini päevane kogus on vahemikus 50 kuni 700 mg.
3. Biotiin kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, mille korral patsiendile manustatav biotiini päevane kogus on vähemalt 100 mg.
4. Biotiin kasutamiseks vastavalt mis tahes nõudluspunktile 1 kuni 3, mille korral patsiendile manustatav biotiini päevane kogus on vähemalt 150 mg.
- 15 5. Biotiin kasutamiseks vastavalt mis tahes nõudluspunktile 1 kuni 3, mille korral patsiendile manustatav biotiini päevane kogus on vahemikus 100 mg kuni 300 mg.
6. Biotiin kasutamiseks vastavalt mis tahes nõudluspunktile 1 kuni 5, **millele on iseloomulik see, et** see suukaudseks manustamiseks sobiva kompositsiooni vormis.
7. Biotiin kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 6, mille korral kompositsiooni ühikdoos
20 sisaldab vähemalt 20 mg biotiini.
8. Biotiin kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 6 või 7, mille korral kompositsiooni ühikdoos sisaldab vähemalt 50 mg biotiini.
9. Biotiin kasutamiseks vastavalt mis tahes nõudluspunktile 6 kuni 7, mille korral kompositsiooni ühikdoos sisaldab vähemalt 100 mg biotiini.
- 25 10. Biotiin kasutamiseks vastavalt mis tahes nõudluspunktile 1 kuni 9, **millele on iseloomulik see, et** see on geelkapslite, tablettide (valikuliselt kilega kaetud), losengide või pillide kujul.

11. Biotiin kasutamiseks vastavalt mis tahes nõudluspunktile 1 kuni 10, **millele on iseloomulik see, et** see on kompositsiooni vormis, mis sisaldab biotiini ja ekstsipiente ilma teiste toimeaineteta.
12. Biotiin kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 11, **millele on iseloomulik see, et** ekstsipiendid on valitud rühmast, kuhu kuuluvad talk, mikrokristalne tselluloos, laktoos ja mannoos.
13. Biotiin kasutamiseks vastavalt mis tahes nõudluspunktile 1 kuni 5, **millele on iseloomulik see, et** see on süstimise teel manustamiseks sobivas vormis.
14. Biotiin kasutamiseks vastavalt mis tahes nõudluspunktile 1 kuni 13, **millele on iseloomulik see, et** see on aeglase vabastamisega kompositsiooni vormis.
15. Biotiin kasutamiseks vastavalt mis tahes nõudluspunktile 1 kuni 14, kusjuures nimetatud ravi biotiiniga kestab vähemalt 3 kuud.
16. Biotiin kasutamiseks vastavalt mis tahes nõudluspunktile 1 kuni 15, kusjuures nimetatud ravi biotiiniga kestab vähemalt 6 kuud.
17. Biotiin kasutamiseks vastavalt mis tahes nõudluspunktile 1 kuni 16, kusjuures nimetatud ravi biotiiniga kestab vähemalt üks aasta.