

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 026 756**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/28** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2018 E 21215264 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2025 EP 4029498**

54 Título: **Tetratiomolibdato de bis-colina para el tratamiento de la enfermedad de Wilson**

30 Prioridad:

**04.12.2017 US 201762594184 P**

**22.03.2018 US 201862646553 P**

**10.04.2018 US 201862655568 P**

**09.05.2018 US 201862669095 P**

**04.10.2018 US 201862741313 P**

**25.10.2018 US 201862750595 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.06.2025**

73 Titular/es:

**ALEXION PHARMACEUTICALS, INC. (100.00%)**

**121 Seaport Boulevard**

**Boston, MA 02210, US**

72 Inventor/es:

**ALA, AFTAB;**

**BJARTMAR, CARL;**

**WEISS, KARL-HEINZ;**

**SCHILSKY, MICHAEL;**

**ASKARI, FREDERICK;**

**CZLONKOWSKA, ANNA;**

**FERENCI, PETER y**

**HEDERA, PETER**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 3 026 756 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Tetratiomolibdato de bis-colina para el tratamiento de la enfermedad de Wilson

## 5 REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica prioridad a la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 62/594.184, depositada el 4 de diciembre de 2017; Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 62/646.553, depositada el 22 de marzo de 2018; Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 62/655.568, depositada el 10 de abril de 2018; Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 62/669.095, depositada el 9 de mayo de 2018; Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 62/741.313, depositada el 4 de octubre de 2018; y Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 62/750.595, depositada el 25 de octubre de 2018.

## ANTECEDENTES

[0002] La enfermedad de Wilson (WD) es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del cobre (Cu). Las mutaciones en el gen ATP7B dan lugar a una producción deficiente del transportador de Cu ATPasa2, lo que provoca una incorporación deficiente de Cu en la ceruloplasmina, una excreción biliar de Cu deficiente, un aumento del Cu libre y unido a la albúmina, y una acumulación de Cu en el hígado, el cerebro y otros tejidos, con el consiguiente daño y disfunción orgánicos. La prevalencia de la WD se estima en 1 de cada 30000 personas, lo que corresponde aproximadamente a 10000 individuos en Estados Unidos y a 15000 individuos en la Unión Europea.

[0003] La presentación clínica típica de la WD se produce entre la adolescencia y los primeros años de la edad adulta. El cribado genético y la correlación genotipo-fenotipo se complican por la multitud de mutaciones ATP7B asociadas; la mayoría de los individuos con WD son heterocigotos compuestos. Los signos y síntomas iniciales de la WD son predominantemente hepáticos (-40%), neurológicos (-40%) o psiquiátricos (-20%), pero a menudo los pacientes desarrollan una enfermedad combinada hepática y neuropsiquiátrica. Los pacientes no tratados o tratados inadecuadamente presentan una morbilidad progresiva, y la mortalidad suele ser secundaria a cirrosis hepática descompensada e insuficiencia hepática. El trasplante hepático es el único tratamiento eficaz para la insuficiencia hepática aguda asociada a la WD; otras causas de muerte asociadas a la WD son la neoplasia hepática y el deterioro neurológico con inanición grave.

[0004] El hígado representa uno de los principales órganos de almacenamiento de Cu en los seres humanos. En las personas sanas, la homeostasis intracelular del Cu está estrechamente regulada. El cobre es incorporado a las células por el transportador de Cu 1 (CTR1), y luego transportado desde el CTR1 a las chaperonas de Cu, como las chaperonas de Cu para el antioxidante 1, la citocromo c oxidasa y la superóxido dismutasa. El cobre que acompaña a la chaperona se entrega a una enzima específica que requiere Cu. Si aparecen cantidades excesivas de Cu, el exceso de Cu se une a la metalotioneína (MT) como Cu monovalente (Cu<sup>+</sup>) a través de puentes de tiolato de Cu por abundantes residuos de cisteína en la MT, lo que conduce a una detoxificación del Cu a través de una reducción de su potencial redox.

[0005] En los pacientes con WD, la excreción de Cu está alterada debido a la deficiencia de ATPasa2. Esto provoca una acumulación de Cu, principalmente en el hígado y el cerebro, pero también en otros órganos. Dentro de la capacidad tampón del MT, no existe toxicidad aparente del Cu porque el MT se une fuertemente al Cu. Sin embargo, más allá de la capacidad de amortiguación de Cu de la MT, aparecen iones de Cu libres y esta cantidad excesiva de Cu intracelular libre desencadena propiedades prooxidantes, lo que conduce a un mayor riesgo de daños tisulares/órganos con las consiguientes manifestaciones clínicas. Se supone que la toxicidad del Cu en WD está mediada por el Cu libre o suelto que no está fuertemente unido a MT debido a la sobrecarga de Cu.

[0006] Los objetivos del tratamiento en la WD se centran en compensar el deterioro de la excreción de Cu causado por la deficiencia de ATPasa2. Los tratamientos actuales para la WD son las terapias quelantes generales D-penicilamina (CUPRIMINE®, Valeant Pharmaceuticals, DEPEN®, Meda Pharmaceuticals) y trientina (SYPRINE®, Aton Pharma, Inc.), que quelan Cu de forma no específica y promueven la excreción urinaria de Cu. Además, el zinc (Zn), que bloquea la absorción dietética del Cu, se utiliza principalmente para el tratamiento de mantenimiento. El zinc dificulta la absorción de Cu mediante la inducción de MT en el tracto gastrointestinal (GI).

[0007] El control de la enfermedad en pacientes con síntomas neurológicos en el momento del diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer es un área de especial preocupación. Más de un tercio de los pacientes que presentan síntomas neurológicos no muestran mejoría tras 4 años de tratamiento con quelantes. Esta falta de respuesta a la terapia de quelación con presentación neurológica puede reflejar daños irreversibles en el sistema nervioso. Además, en un estudio reciente, aproximadamente el 50% de los pacientes presentaban síntomas neurológicos residuales a pesar de años de tratamiento con un agente modulador del Cu. Se ha descrito un empeoramiento de los síntomas neurológicos al inicio del tratamiento en aproximadamente el 25% de los pacientes que iniciaron el tratamiento con penicilamina y trientina, y hasta el 50% de esos pacientes nunca se recuperan. Se cree que el mecanismo que subyace a este empeoramiento neurológico "paradójico" es una movilización de Cu desde el hígado que provoca elevaciones de Cu en la sangre y en el sistema nervioso central causando un deterioro neurológico. Esta teoría está respaldada por datos no clínicos.

[0008] Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la WD presentan altas tasas de interrupción del

tratamiento debido a acontecimientos adversos y fracaso terapéutico. Sus perfiles de efectos adversos y sus complicados regímenes de dosificación conducen a un escaso cumplimiento terapéutico y a elevadas tasas de fracaso terapéutico, una preocupación importante en una enfermedad como la WD que requiere un tratamiento de por vida.

[0009] Se ha demostrado que el tetratiomolibdato en forma de sal de amonio proporciona un control de Cu y una mejora de la función hepática incluso tras una única dosis. La mayoría de las pruebas clínicas y no clínicas de seguridad y toxicidad de los tratamientos a base de tetratiomolibdato se han realizado utilizando amonio como contraión catiónico.

[0010] Weiss Karl Heinz et al.. The Lancet. Gastroenterology & Hepatology 12 2017. vol. 2. no. 12.5 de octubre de 2017 (2017-10-05). páginas 869-876. divulga el uso de tetratiomolibdato de biscolinc en el tratamiento de la enfermedad de Wilson.

[0011] La absorción del fármaco de un agente activo administrado por vía oral puede verse influida por los alimentos ingeridos antes o después de la administración del agente activo. Los alimentos pueden influir en la absorción de los fármacos a través de varios mecanismos. Los alimentos pueden afectar a la absorción al interactuar con el agente activo o la formulación farmacéutica en el tracto gastrointestinal, al estimular el flujo biliar, al cambiar el pH gastrointestinal, al aumentar el flujo sanguíneo esplácnico o al retrasar el vaciado gástrico. Así, la biodisponibilidad de un agente activo puede verse afectada por la ingestión de alimentos en las 2 horas anteriores o 1 hora posterior a la administración de un agente activo.

[0012] No obstante, es difícil predecir, *de novo*, si un agente activo o una formulación farmacéutica en particular exhibirá o no un efecto alimentario. Además, incluso si está presente, el efecto alimentario para un agente activo o una formulación farmacéutica puede dar lugar a un aumento o una disminución de la biodisponibilidad en las condiciones de alimentación en comparación con la administración de una dosis equivalente en condiciones de ayuno. En los casos en que se produce un efecto alimentario sustancial (es decir, la ingestión de alimentos antes o después de la administración de la dosis provoca un aumento o una disminución sustancial de la absorción del fármaco en relación con la administración en ayunas), las formulaciones farmacéuticas administradas en condiciones de alimentación no son bioequivalentes a las mismas formulaciones farmacéuticas administradas en ayunas.

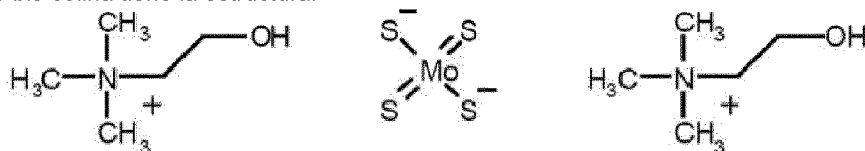
[0013] Esta falta de bioequivalencia puede tener profundas consecuencias clínicas. Por ejemplo, la administración de una composición farmacéutica con alimentos puede proporcionar niveles plasmáticos en sangre del fármaco peligrosamente elevados del agente activo, con los consiguientes efectos clínicos adversos. Alternativamente, la administración de una composición farmacéutica en ayunas puede proporcionar una dosis eficaz, mientras que la administración de la composición con alimentos puede proporcionar niveles plasmáticos sub-terapéuticos del fármaco, de modo que la dosis con alimentos no sea eficaz.

[0014] Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar métodos para tratar la enfermedad de Wilson que sean eficaces para mejorar el metabolismo del Cu, reducir el Cu libre tóxico y mantener niveles normales de Cu para mejorar los síntomas de los pacientes, sin los efectos secundarios asociados con los tratamientos actualmente disponibles.

[0015] Nótese que las referencias a métodos de tratamiento en el resumen y la descripción detallada de la invención en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

## RESUMEN DE LA INVENCION

[0016] La presente invención se refiere al tetratiomolibdato de bis-colina para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Wilson en un paciente, en el que el tetratiomolibdato de bis-colina se administra al paciente como un comprimido con cubierta entérica que comprende tetratiomolibdato de bis-colina, fosfato cálcico tribásico, carbonato sódico anhidro, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio, y en el que el paciente está en ayunas. En algunas realizaciones, el tetratiomolibdato de bis-colina tiene la estructura:



[0017] En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a métodos de tratamiento de la enfermedad de Wilson en un paciente mediante la administración de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina una vez al día o una vez cada día. En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a métodos de tratamiento de la enfermedad de Wilson en un paciente mediante la administración de 30 a 90 mg diarios de tetratiomolibdato de bis-colina. En otras realizaciones, la divulgación se refiere a métodos de tratamiento de la enfermedad de Wilson en un paciente mediante la administración de 30 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina al día, donde el paciente tiene uno o más de los siguientes: un NCC<sub>corregido</sub> superior a 2.3 µm/L, nivel de alanina aminotransferasa (ALT) inferior a 80 U/l/mL, hemoglobina superior a 8g/dL, plaquetas superiores a 30000/µL, o neutrófilos superiores a 1000/µL o  $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ .

**[0018]** En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a métodos para modificar la administración de tetratiomolibdato de bis-colina a un paciente con Enfermedad de Wilson en tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, disminuyendo la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina o aumentando la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina.

5 **[0019]** En un aspecto, la presente divulgación proporciona además métodos para disminuir o aumentar la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina en un paciente que presenta un resultado de prueba anormal, incluyendo opcionalmente la interrupción del tratamiento durante un periodo de tiempo.

10 **[0020]** En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas para tratar la enfermedad de Wilson en un paciente que comprenden tetratiomolibdato de bis-colina. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona kits para el tratamiento de la Enfermedad de Wilson, que comprenden al menos tres conjuntos de unidades de dosificación farmacéutica; e instrucciones de uso.

15 **[0021]** Según la invención, los métodos para tratar la enfermedad de Wilson en un paciente que la necesita comprenden administrar tetratiomolibdato de bis-colina en ayunas. El tetratiomolibdato de bis-colina se administra como una formulación con recubrimiento entérico.

20 **[0022]** En otro aspecto más, la presente divulgación se refiere a métodos de tratamiento de la enfermedad de Wilson en un paciente que los necesite, que comprenden la administración de tetratiomolibdato de bis-colina durante aproximadamente 24 semanas o más, aproximadamente 36 semanas o más, aproximadamente 48 semanas o más, aproximadamente 60 semanas o más, aproximadamente 72 semanas o más, aproximadamente 84 semanas o más, aproximadamente 92 semanas o más, aproximadamente 120 semanas o más, aproximadamente 132 semanas o más, o aproximadamente 144 semanas o más.

25 **[0023]** En ciertas realizaciones, la divulgación se dirige a una composición farmacéutica que comprende 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Wilson en un paciente en ayunas. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina es adecuada para una dosis diaria. En otras realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para una dosis cada dos días. En otras realizaciones, la composición farmacéutica es de liberación retardada. La composición farmacéutica se presenta en forma de comprimido con cubierta entérica.

30 **[0024]** En ciertas realizaciones de la divulgación, el paciente exhibe una reducción en el  $NCC_{\text{corregido}}$  medida después de 24 semanas de administración en comparación con el  $NCC_{\text{corregido}}$  del paciente medida antes de la administración, tal como una reducción del 20%, 35%, 50% o 75% en el  $NCC_{\text{corregido}}$  medida después de 24 semanas de administración en comparación con el  $NCC_{\text{corregido}}$  del paciente medida antes de la administración.

35 **[0025]** En realizaciones particulares de la divulgación, el paciente exhibe una reducción en el  $NCC_{\text{corregido}}$  medida después de 48 semanas de administración en comparación con el  $NCC_{\text{corregido}}$  del paciente medida antes de la administración, tal como una reducción del 20%, 35%, 50% o 75% en el  $NCC_{\text{corregido}}$  medida después de 48 semanas de administración en comparación con el  $NCC_{\text{corregido}}$  del paciente medida antes de la administración.

40 **[0026]** En realizaciones particulares de la divulgación, el paciente exhibe una reducción en el  $NCC_{\text{corregido}}$  medida después de 72 semanas de administración en comparación con el  $NCC_{\text{corregido}}$  del paciente medida antes de la administración, tal como una reducción del 20%, 35%, 50% o 75% en el  $NCC_{\text{corregido}}$  medida después de 72 semanas de administración en comparación con el  $NCC_{\text{corregido}}$  del paciente medida antes de la administración.

45 **[0027]** En ciertas realizaciones, la divulgación se dirige a una composición farmacéutica que comprende tetratiomolibdato de bis-colina para su uso en el tratamiento de la Enfermedad de Wilson en un paciente que lo necesite, en la que se administran 30, 45, 60, 75 o 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina al día y el paciente tiene uno o más de los siguientes:

- 50
- a) un  $NCC_{\text{corregido}}$  superior a 2,3  $\mu\text{M/L}$ ;
  - b) nivel de alanina aminotransferasa (ALT) inferior a 80 UI/mL;
  - c) hemoglobina superior a 8 g/dL;
  - d) plaquetas superiores a 30000/ $\mu\text{L}$ ; o
  - 55 e) neutrófilos superiores a  $10^3/\mu\text{L}$ .

60 **[0028]** En realizaciones particulares, la divulgación se dirige a una composición farmacéutica de tetratiomolibdato de bis-colina para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Wilson en un paciente sometido a tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, en el que la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina se reduce cuando dicho paciente presenta un nivel de alanina aminotransferasa (ALT) al menos dos veces superior al nivel de ALT mostrado al iniciar el tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina. En determinadas realizaciones, si el paciente estaba tomando una dosis de 15 mg una vez al día de tetratiomolibdato de bis-colina, la dosis se reduce a 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina en días alternos; si el paciente tomaba una dosis de 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina una vez al día, la dosis se reduce a 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina una vez al día; si el paciente tomaba una dosis de 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina una vez al día, la dosis se reduce a 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina una vez al día; si la patente estaba en una dosis de 60 mg una vez al día de tetratiomolibdato de bis-colina, la dosis se reduce a 45 mg



5 nivel de alanina aminotransferasa (ALT) superior a cinco veces el nivel de ALT mostrado al iniciar el tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, y una vez que dicho paciente presenta un nivel de ALT inferior al doble del nivel mostrado al iniciar el tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, se reanuda el tratamiento con 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina en días alternos si el paciente estaba recibiendo una dosis de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina en días alternos antes de interrumpir el tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, o 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina al día si el paciente recibía una dosis de 15 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina una vez al día antes de suspender el tetratiomolibdato de bis-colina.

10 **[0034]** En ciertas realizaciones, la divulgación se dirige a una composición farmacéutica de tetratiomolibdato de bis-colina para su uso en el tratamiento de la Enfermedad de Wilson en un paciente sometido a tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, en el que la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina se interrumpe cuando dicho paciente presenta un nivel de alanina aminotransferasa (ALT) superior a 200 UI/ml, y una vez que dicho paciente presenta un nivel de ALT inferior al doble del nivel mostrado al iniciar el tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, el tratamiento se reanuda con 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina en días alternos si el paciente recibía una dosis de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina en días alternos antes de interrumpir el tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, o con 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina al día si el paciente recibía una dosis de 15 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina una vez al día antes de interrumpir el tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina.

20 **[0035]** En ciertas realizaciones, la divulgación se dirige a una composición farmacéutica de tetratiomolibdato de bis-colina para su uso en el tratamiento de la Enfermedad de Wilson en un paciente sometido a tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, en el que la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina se interrumpe cuando dicho paciente exhibe un nivel de hemoglobina inferior a 8 g/dL, y una vez que dicho paciente exhibe un nivel de hemoglobina equivalente al exhibido al iniciar el tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, el tratamiento se reanuda con 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina en días alternos si el paciente recibía una dosis de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina en días alternos antes de interrumpir el tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, o con 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina al día si el paciente recibía una dosis de 15 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina una vez al día antes de interrumpir el tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina.

30 **[0036]** En ciertas realizaciones, la divulgación se dirige a una composición farmacéutica de tetratiomolibdato de bis-colina para su uso en el tratamiento de la Enfermedad de Wilson en un paciente sometido a tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, en el que la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina se interrumpe cuando dicho paciente exhibe niveles de plaquetas inferiores a 30000  $\mu\text{L}$ , y una vez que dicho paciente exhibe un nivel de plaquetas equivalente al exhibido al iniciar el tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, el tratamiento se reanuda con 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina en días alternos si el paciente recibía una dosis de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina en días alternos antes de interrumpir el tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, o con 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina al día si el paciente recibía una dosis de 15 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina una vez al día antes de interrumpir el tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina.

40 **[0037]** En ciertas realizaciones, la divulgación se dirige a una composición farmacéutica de tetratiomolibdato de bis-colina para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Wilson en un paciente sometido a tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, en el que la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina se interrumpe cuando dicho paciente presenta niveles de neutrófilos inferiores a  $1,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ , y una vez que el paciente presenta un nivel de neutrófilos equivalente al que tenía al iniciar el tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, se reanuda el tratamiento con 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina en días alternos si el paciente estaba recibiendo una dosis de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina en días alternos antes de interrumpir el tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, o 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina al día si el paciente recibía una dosis de 15 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina una vez al día antes de suspender el tetratiomolibdato de bis-colina.

50 **[0038]** En ciertas realizaciones, la divulgación se dirige a una composición farmacéutica de tetratiomolibdato de bis-colina para su uso en el tratamiento de la Enfermedad de Wilson en un paciente sometido a tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, en el que la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina se interrumpe cuando dicho paciente presenta un nivel de bilirrubina superior a 2,4 mg/dL y niveles de alanina aminotransferasa (ALT) superiores a 120 UI/mL, y una vez que dicho paciente presenta un nivel de bilirrubina inferior al límite superior de la normalidad, se reanuda el tratamiento con 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina en días alternos si el paciente recibía una dosis de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina en días alternos antes de interrumpir el tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, o 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina al día si el paciente recibía una dosis de 15 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina una vez al día antes de suspender el tetratiomolibdato de bis-colina.

60 **[0039]** En ciertas realizaciones, la divulgación se dirige a una composición farmacéutica de tetratiomolibdato de bis-colina para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Wilson en un paciente sometido a tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, en el que la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina se interrumpe cuando dicho paciente presenta un nivel de bilirrubina superior a dos veces el límite superior de la normalidad para la bilirrubina y niveles de alanina aminotransferasa (ALT) superiores a tres veces el ULN para ALT, y una vez que dicho paciente presente un nivel de bilirrubina inferior al límite superior de la normalidad, se reanude el tratamiento con 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina en días alternos si el paciente recibía una dosis de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina en días alternos antes de interrumpir el tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina, o 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina al día si el

paciente recibía una dosis de 15 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina una vez al día antes de suspender el tetratiomolibdato de bis-colina.

**[0040]** En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona una composición que comprende tetratiomolibdato de bis-colina para su uso en un método de tratamiento de la enfermedad de Wilson en un paciente. En algunas realizaciones, la composición se define según cualquiera de las composiciones aquí divulgadas. En algunas realizaciones, la composición se utiliza en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento. Según la presente invención, el paciente se encuentra en estado de ayuno.

**[0041]** La invención se dirige a una composición farmacéutica de tetratiomolibdato de bis-colina para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Wilson, en la que la composición se administra en ayunas. En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina. La composición farmacéutica es un comprimido con cubierta entérica.

**[0042]** En ciertas realizaciones, la divulgación se refiere a los métodos anteriores de tratamiento de la enfermedad de Wilson que comprenden la administración de tetratiomolibdato de bis-colina a pacientes con enfermedad de Wilson y la modificación del tetratiomolibdato de bis-colina a pacientes con enfermedad de Wilson en los que el paciente tiene cirrosis.

**[0043]** En ciertas realizaciones, la divulgación se refiere a los métodos anteriores de tratamiento de la enfermedad de Wilson que comprenden la administración de tetratiomolibdato de bis-colina a pacientes con enfermedad de Wilson y la modificación del tetratiomolibdato de bis-colina a pacientes con enfermedad de Wilson en los que el paciente no tiene cirrosis.

**[0044]** En realizaciones particulares, la divulgación se refiere a los métodos anteriores de tratamiento de la Enfermedad de Wilson que comprenden la administración de tetratiomolibdato de bis-colina a pacientes con Enfermedad de Wilson y la modificación del tetratiomolibdato de bis-colina a pacientes con Enfermedad de Wilson, en los que el paciente presenta uno o más fenotipos de la Enfermedad de Wilson seleccionados entre temblor total; marcha total; distonía; agilidad y coordinación de las extremidades; y rigidez; preferentemente en los que el paciente presenta temblor total o agilidad y coordinación de las extremidades o ambos. En otras realizaciones, el a) fenotipo de temblor total comprende una o más manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Wilson según la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Wilson (UWDRS) parte III seleccionadas de entre: temblor en reposo; temblor de cabeza; temblor postural de brazos y temblor de batido de alas; temblor postural de piernas; y temblor de mandíbula; b) fenotipo de marcha total comprende una o más manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Wilson según la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Wilson (UWDRS) parte III seleccionadas de entre: levantarse de la silla; postura - distonía del tronco, ataxia de la postura y parkinsonismo; marcha - distonía de las piernas, ataxia y parkinsonismo; c) el fenotipo de distonía comprende una o más manifestaciones neurológicas de la Enfermedad de Wilson según la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Wilson (UWDRS) parte III seleccionadas entre: distonía oromandibular; distonía cervical; distonía de brazos y manos; distonía del tronco; y distonía de la marcha y de las piernas; d) el fenotipo de agilidad y coordinación de las extremidades comprende una o más manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Wilson según la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Wilson (UWDRS) parte III seleccionadas entre: Golpecitos con los dedos; movimientos alternativos rápidos de las manos; escritura a mano; prueba dedo-nariz; y agilidad de las piernas; e) el fenotipo de rigidez comprende una o más manifestaciones neurológicas de la Enfermedad de Wilson según la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Wilson (UWDRS) parte III seleccionada entre brazos, piernas y cuello.

**[0045]** En otras realizaciones, el a) fenotipo de temblor total se caracteriza por una puntuación UWDRS parte III de 30-45; b) el fenotipo de marcha total se caracteriza por una puntuación UWDRS parte III de 20-32; c) el fenotipo de distonía se caracteriza por una puntuación UWDRS parte III de 15-28; d) el fenotipo de agilidad y coordinación de las extremidades se caracteriza por una puntuación UWDRS parte III de 20-36; y e) el fenotipo de rigidez se caracteriza por una puntuación UWDRS parte III de 10-20.

**[0046]** En realizaciones particulares, la divulgación se refiere a los métodos anteriores de tratamiento de la Enfermedad de Wilson que comprenden la administración de tetratiomolibdato de bis-colina a pacientes con Enfermedad de Wilson y la modificación del tetratiomolibdato de bis-colina a pacientes con Enfermedad de Wilson, en los que el paciente presenta una manifestación neurológica de la Enfermedad de Wilson según la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Wilson (UWDRS) parte III seleccionada entre escritura a mano, agilidad de piernas y una combinación de las mismas. En otras realizaciones, el paciente presenta una puntuación de escritura a mano según la UWDRS parte III de 2-4; una puntuación de agilidad de piernas según la UWDRS parte III de 2-8; o una puntuación de escritura a mano y agilidad de piernas según la UWDRS parte III de 4-12. En otras realizaciones, el paciente muestra una mejora en una o más manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Wilson según la UWDRS parte III tras la administración de la composición. En otras realizaciones, el paciente presenta una reducción en la puntuación UWDRS parte III de uno o más de los siguientes: a) 5-25 para el fenotipo de temblor total; b) 5-20 para el fenotipo de marcha total; c) 5-15 para el fenotipo de distonía; d) 5-20 para el fenotipo de agilidad y coordinación de las extremidades; y e) 5-15 para el fenotipo de rigidez.

**[0047]** En otras realizaciones, el paciente presenta una o más de las siguientes: una reducción en la puntuación UWDRS parte III para escritura a mano de 1-3; una reducción en la puntuación UWDRS parte III para agilidad de piernas de 1-6; y una reducción en la puntuación UWDRS parte III para escritura a mano y agilidad de piernas de 2-9.

[0048] En realizaciones particulares, la divulgación proporciona una composición como la descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento de la Enfermedad de Wilson en la que el paciente presenta uno o más fenotipos de la Enfermedad de Wilson seleccionados entre temblor total; marcha total; distonía; agilidad y coordinación de las extremidades; y rigidez; preferentemente en la que el paciente presenta temblor total o agilidad y coordinación de las extremidades o ambos. En otras realizaciones, el a) fenotipo de temblor total comprende una o más manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Wilson según la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Wilson (UWDRS) parte III seleccionadas de entre: temblor en reposo; temblor de cabeza; temblor postural de brazos y temblor de batido de alas; temblor postural de piernas; y temblor de mandíbula; b) fenotipo de marcha total comprende una o más manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Wilson según la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Wilson (UWDRS) parte III seleccionadas de entre: levantarse de la silla; postura - distonía del tronco, ataxia de la postura y parkinsonismo; marcha - distonía de las piernas, ataxia y parkinsonismo; c) el fenotipo de distonía comprende una o más manifestaciones neurológicas de la Enfermedad de Wilson según la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Wilson (UWDRS) parte III seleccionadas entre: distonía oromandibular; distonía cervical; distonía de brazos y manos; distonía del tronco; y distonía de la marcha y de las piernas; d) el fenotipo de agilidad y coordinación de las extremidades comprende una o más manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Wilson según la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Wilson (UWDRS) parte III seleccionadas entre: Golpecitos con los dedos; movimientos alternativos rápidos de las manos; escritura a mano; prueba dedo-nariz; y agilidad de las piernas; e) el fenotipo de rigidez comprende una o más manifestaciones neurológicas de la Enfermedad de Wilson según la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Wilson (UWDRS) parte III seleccionada entre brazos, piernas y cuello.

[0049] En otras realizaciones, el a) fenotipo de temblor total se caracteriza por una puntuación UWDRS parte III de 30-45; b) el fenotipo de marcha total se caracteriza por una puntuación UWDRS parte III de 20-32; c) el fenotipo de distonía se caracteriza por una puntuación UWDRS parte III de 15-28; d) el fenotipo de agilidad y coordinación de extremidades se caracteriza por una puntuación UWDRS parte III de 20-36; y e) el fenotipo de rigidez se caracteriza por una puntuación UWDRS parte III de 10-20.

[0050] En realizaciones particulares, la divulgación proporciona una composición como la descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento de la Enfermedad de Wilson en la que el paciente presenta una manifestación neurológica de la Enfermedad de Wilson según la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Wilson (UWDRS) parte III seleccionada entre escritura a mano, agilidad de piernas y una combinación de las mismas. En otras realizaciones, el paciente presenta una puntuación de escritura a mano según la UWDRS parte III de 2-4; una puntuación de agilidad de piernas según la UWDRS parte III de 2-8; o una puntuación de escritura a mano y agilidad de piernas según la UWDRS parte III de 4-12. En otras realizaciones, el paciente muestra una mejora en una o más manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Wilson según la UWDRS parte III tras la administración de la composición. En otras realizaciones, el paciente presenta una reducción en la puntuación UWDRS parte III de uno o más de los siguientes: a) 5-25 para el fenotipo de temblor total; b) 5-20 para el fenotipo de marcha total; c) 5-15 para el fenotipo de distonía; d) 5-20 para el fenotipo de agilidad y coordinación de las extremidades; y e) 5-15 para el fenotipo de rigidez.

[0051] En otras realizaciones, el paciente muestra una o más de las siguientes: una reducción en la puntuación UWDRS parte III para escritura a mano de 1-3; una reducción en la puntuación UWDRS parte III para agilidad de piernas de 1-6; y una reducción en la puntuación UWDRS parte III para escritura a mano y agilidad de piernas de 2-9.

[0052] En realizaciones particulares, la divulgación proporciona una composición como la descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Wilson en la que el paciente tiene cirrosis. En realizaciones particulares, la divulgación proporciona una composición como la descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Wilson en la que el paciente no tiene cirrosis.

[0053] Otros aspectos y realizaciones se desprenderán de la descripción detallada que sigue.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0054]

La FIG. 1 representa el perfil de prueba.

La FIG. 2 representa los cambios en las concentraciones de  $NCC_{\text{corregido}}$  a lo largo del tiempo. Los cambios respecto al nivel basal son la media por mínimos cuadrados (SE) de entre 19 y 25 pacientes en cada punto temporal. Un paciente interrumpió el tratamiento en la semana 23, pero dentro del intervalo especificado para la inclusión de la medición del  $NCC_{\text{corregido}}$  como valor para la semana 24. Arco de p-valucs frente al nivel basal.

La FIG. 3 muestra los cambios en la discapacidad y el estado neurológico a lo largo del tiempo. Los cambios desde el nivel basal de las puntuaciones de la Escala unificada de valoración de la enfermedad de Wilson (parte II de UWDRS) (incapacidad; A) y las puntuaciones de la parte III (signos neurológicos; B) son la media de los 15 mínimos cuadrados (SE) para entre 21 y 28 pacientes.



La **FIG. 4** muestra los niveles del  $NCC_{\text{corregido}}$  con el tratamiento una vez al día con WTX101.

La **FIG. 5** representa los cambios en las medidas de estabilidad hepática con el tratamiento una vez al día con WTX101.

La **FIG. 6** muestra los cambios en la discapacidad y los signos neurológicos con el tratamiento con WTX101 una vez al día.

La **FIG. 7** representa el número de acontecimientos adversos (AE) notificados durante los periodos central y de prolongación.

Las **FIGs. 8A-8B** representa las concentraciones plasmáticas medias  $\pm$  error estándar de Mo total tras la administración de una dosis única de 60 mg ( $2 \times 30$  mg) de comprimidos EC de WTX101 en ayunas (Tratamiento A) y en condiciones de alimentación (Tratamiento B) y CU + IBP en ayunas (Tratamiento C). Los datos se representan en ejes lineales (**FIG. 8A**) y semilogarítmico (**FIG. 8B**).

La **FIG. 9** representa los síntomas del estado neurológico UWDRS (parte III) experimentados por al menos el 50% de los pacientes al nivel basal del estudio. Los datos se expresan como porcentaje de pacientes de la población inscrita ( $N = 28$ ).

Las **FIGs. 10A-10B** representan las puntuaciones de los ítems del estado neurológico UWDRS (parte III) para la población del estudio. **FIG. 10A** muestra los elementos con una puntuación máxima de 4. **FIG. 10A** muestra los elementos con una puntuación máxima de 8.

Las **FIGs. 11A-11B** representan el número de pacientes con cambios en las puntuaciones de los ítems del estado neurológico UWDRS (parte III) entre el nivel basal y la semana 24. Los datos proceden de todos los pacientes con datos para el ítem en cuestión, incluidos aquellos con puntuación cero al inicio del estudio ( $n = 22$  en cada caso). **FIG. 11A** muestra los ítems con una puntuación máxima de 4. **FIG. 11A** muestra los ítems con una puntuación máxima de 8.

La **FIG. 12** representa el flujo de pacientes para el estudio de prolongación.

La **FIG. 13** representa los niveles de  $NCC_{\text{corr}}$  en pacientes con y sin cirrosis. Los niveles de NCC no se corrigieron al inicio, ya que no se había recibido WTX101. BL, línea de base; LLN, límite inferior del intervalo de referencia normal ( $0,8 \mu\text{mol/L}$ ); ULN, límite superior del intervalo de referencia normal ( $2,3 \mu\text{mol/L}$ );  $NCC_{\text{corr}}$ , cobre unido a la no-ceruloplasmina corregido por la cantidad de cobre unido en el complejo tetratiomolibdato-cobre-albúmina; SEM, error estándar de la media.

La **FIG. 14** representa los niveles de ALT en pacientes con y sin cirrosis. ALT, alanina aminotransferasa; BL, línea de base; SEM, error estándar de la media.

La **FIG. 15** representa la puntuación MELD (gravedad de la enfermedad hepática; intervalo de puntuación, 6-40) para pacientes con y sin cirrosis. BL: basal; MELD: modelo de hepatopatía terminal; SEM: error estándar de la media.

La **FIG. 16** representa la puntuación de Nazer modificada (índice pronóstico; intervalo de puntuación, 0-20) para pacientes con y sin cirrosis.

La **FIG. 17A** representa los niveles de albúmina en pacientes con y sin cirrosis. **FIG. 17B** representa el cociente internacional normalizado para pacientes con y sin cirrosis. BL, nivel basal; INR, cociente internacional normalizado; SEM, error estándar de la media.

La **FIG. 18** representa el tiempo de coagulación de la sangre. para pacientes con y sin cirrosis. BL, nivel basal; INR, cociente internacional normalizado; SEM, error estándar de la media.

Las **FIGs. 19** representan la UWDRS para la parte II (mide la discapacidad basada en las actividades de la vida diaria notificadas por el paciente; intervalo de puntuación, 0-40) (**FIG. 19A**) y la parte III (mide el estado neurológico evaluado por un clínico (intervalo de puntuación; 0-143) (**FIG. 19B**). Las puntuaciones más altas indican un peor estado.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

**[0055]** Ciertos aspectos de la presente divulgación se basan en el sorprendente descubrimiento de que se pueden reducir los acontecimientos adversos asociados con el tratamiento de la enfermedad de Wilson administrando una forma de dosificación de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina o modificando una dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina

para controlar la función hepática anormal en el paciente. La sal amónica del tetratiomolibdato se administra generalmente en dosis mayores, por ejemplo, de 90 a 220 mg al día. Brewer et al. Terapia inicial de pacientes con enfermedad de Wilson con tetratiomolibdato. Arco. Neurol. 48:42-47 (1991). Según la presente divulgación, la administración de tetratiomolibdato de bis-colina en las mismas dosis, o similares, a las dosis de tetratiomolibdato de amonio generalmente conocidas en la técnica se asocia con acontecimientos adversos que los métodos de la presente divulgación reducen.

**[0056]** La divulgación proporciona métodos para administrar una dosis terapéuticamente eficaz de tetratiomolibdato de bis-colina a un paciente que ha exhibido resultados anormales en las pruebas después de que el paciente ha sido tratado con tetratiomolibdato de bis-colina. Dado que las anomalías de la función hepática pueden ser indicativas de lesión hepática inducida por fármacos (hepatotoxicidad), es importante determinar si las anomalías reflejan lesión hepática o simplemente indican toxicidad limitada que se resolverá con el tiempo mientras se siga tomando el fármaco. De acuerdo con la presente divulgación, incluso los pacientes que muestran una función hepática anormal pueden continuar tomando tetratiomolibdato de bis-colina a la misma dosis, o continuar tomando el tetratiomolibdato de bis-colina a una dosis reducida, opcionalmente después de interrumpir el tetratiomolibdato de bis-colina durante un periodo de tiempo. Este régimen de administración tiene la ventaja de maximizar el tiempo de administración de toda la dosis diana del fármaco y, por tanto, el potencial de un efecto terapéutico beneficioso.

**[0057]** Los métodos de la divulgación incluyen opcionalmente la identificación de una función hepática anormal en un paciente que recibe tetratiomolibdato de bis-colina, y la monitorización de los resultados de las pruebas hepáticas en un paciente que recibe una dosis reducida de tetratiomolibdato de bis-colina. En cualquiera de los métodos aquí descritos, la ALT puede estar elevada, por ejemplo, a un nivel superior a 34 UI/mL o 64 UI/mL o 170 UI/mL antes de la reducción de la dosis. Alternativamente, la hemoglobina puede disminuir, o las plaquetas pueden disminuir, o los neutrófilos pueden disminuir antes de la reducción de la dosis.

**[0058]** Los métodos de la divulgación incluyen opcionalmente la medición de los niveles de cobre en el cuerpo. Se conocen diversos medios para medir los niveles de cobre en el organismo. En una realización, las concentraciones de cobre libre en suero o plasma ultrafiltrado se miden por espectrometría de masas de acoplamiento inductivo para ayudar al diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de Wilson. En otra realización, se determina la concentración libre en orina. En otra realización, la secreción biliar de cobre se determina midiendo la concentración de cobre en las heces. En otra realización, se determina el contenido de cobre del cabello. En otra realización, la cantidad de cobre sérico libre se determina como la cantidad de cobre no unido que circula en la sangre, que es el cobre no unido por la ceruloplasmina. Se entenderá que se trata del cobre que queda libre para acumularse en el hígado y otros órganos. En una realización preferida, el cobre no unido a la ceruloplasmina o NCC se determina mediante espectrometría de masas de acoplamiento inductivo u otros métodos conocidos en la técnica. En cualquiera de los métodos aquí descritos, el NCC<sub>corregido</sub> puede ser elevado, por ejemplo, superior a 2,3 µm/L.

**[0059]** Aunque los intervalos de los resultados de las pruebas y los niveles mencionados en individuos sanos pueden variar en función de las condiciones de las pruebas y la metodología de laboratorio, se sabe en general que los individuos sanos presentan lo siguiente: Niveles de ALT en el intervalo de 6-34 U/L, 9-34 U/L, o 6-41 U/L; hemoglobina en el intervalo de 11,6-16,4 g/dL, 13,6-18,0 g/dL, o 12,0-16,0 g/dL; plaquetas en el intervalo de 140-400 × 10<sup>3</sup>/µL; neutrófilos en el intervalo de 1,96-7,23 × 10<sup>3</sup>/µL; y bilirrubina en el intervalo de 0,2-1,2 mg/dL o 0,10-1,10 mg/dL. Para más información sobre los métodos de laboratorio clínico para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Wilson, consúltese la Guía de Práctica Clínica de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL): Enfermedad de Wilson; J. Hepatology 56:671-685 (2012).

**[0060]** En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a métodos de tratamiento de la enfermedad de Wilson en un paciente mediante la administración de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina una vez al día o una vez cada día. La dosis única diaria puede administrarse en forma de dosis única, o de dos dosis, opcionalmente dos dosis divididas a partes iguales, o de tres, cuatro o cinco dosis. La dosis puede administrarse por vía oral, intravenosa, intramuscular o de cualquier otra forma conocida en la técnica.

**[0061]** En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a métodos de tratamiento de la enfermedad de Wilson en un paciente mediante la administración de 30 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina al día, donde el paciente tiene uno o más de los siguientes: un NCC<sub>corregido</sub> mayor de 2,3 µm/L, nivel de alanina aminotransferasa (ALT) inferior a 80 UI/mL, hemoglobina superior a 8g/dL, plaquetas superiores a 30000/µL, o neutrófilos superiores a 1000/µL o 1 × 10<sup>3</sup>/µL. El paciente puede tener un NCC<sub>corregido</sub> superior a 2,3 µm/L y un nivel de alanina aminotransferasa (ALT) inferior a 80 UI/mL, o un NCC<sub>corregido</sub> superior a 2,3 µm/L y una hemoglobina superior a 8 g/dL, o cualquier otra combinación de dos o más de estos parámetros. En algunas realizaciones, se medirán uno o más de los parámetros. En una realización, se mide el NCC<sub>corregido</sub>. En otra realización, se miden dos o más de los parámetros. En otra realización, se miden todos los parámetros.

**[0062]** En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a métodos de tratamiento de la enfermedad de Wilson en un paciente mediante la administración de 30 a 90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina al día, donde el paciente tiene uno o más de los siguientes: un NCC<sub>corregido</sub> mayor de 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5 µm/L o el límite superior de la normalidad (ULN) del NCC<sub>corregido</sub>, nivel de alanina aminotransferasa (ALT) inferior a 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 UI/mL o el doble del límite superior de la normalidad (ULN) de la ALT, hemoglobina superior a 6, 7, 8, 9 ó 10 g/dL, plaquetas

superiores a 20000, 25000, 30000, 35000 ó 40000/ $\mu$ L, o neutrófilos superiores a  $0,5 \times 10^3$ ,  $1 \times 10^3$ ,  $1,5 \times 10^3$ ,  $2 \times 10^3$  o  $2,5 \times 10^3$ / $\mu$ L. En determinadas realizaciones, el paciente puede combinar dos o más de estos parámetros. En algunas realizaciones, se medirán uno o más de los parámetros. En otra realización, se mide el NCC<sub>corregido</sub>. En otras realizaciones, se miden dos o más de los parámetros. En otras realizaciones, se miden todos.

**[0063]** En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a métodos para modificar la administración de tetratiomolibdato de bis-colina a un paciente con enfermedad de Wilson sometido a tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina mediante el aumento de la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina. En algunas realizaciones de la divulgación, la dosis de tetratiomolibdato de bis-colina se aumenta en un paciente que presenta determinados resultados en las pruebas. En algunas realizaciones, la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina se aumenta en incrementos de 15 mg. En algunas realizaciones de la divulgación, la dosis diaria se aumenta cuando el paciente tiene uno o más de los siguientes: un NCC<sub>corregido</sub> superior a 2,3  $\mu$ m/L, un nivel de alanina aminotransferasa (ALT) inferior a 80 UI/mL, una hemoglobina superior a 8 g/dL, plaquetas superiores a 30000/ $\mu$ L o neutrófilos superiores a 1000/ $\mu$ L o  $1 \times 10^3$ / $\mu$ L. En otras realizaciones, la dosis se aumenta cuando el paciente tiene uno o más de los siguientes: una NCC<sub>corregido</sub> superior a 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5  $\mu$ m/L o el límite superior de la normalidad (ULN) del NCC<sub>corregido</sub>, nivel de alanina aminotransferasa (ALT) inferior a 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 UI/mL o el doble del límite superior de la normalidad (ULN) de la ALT, hemoglobina superior a 6, 7, 8, 9 ó 10 g/dL, plaquetas superiores a 20000, 25000, 30000, 35000 ó 40000/ $\mu$ L, o neutrófilos superiores a  $0,5 \times 10^3$ ,  $1 \times 10^3$ ,  $1,5 \times 10^3$ ,  $2 \times 10^3$ , o  $2,5 \times 10^3$ / $\mu$ L. El paciente puede tener un NCC<sub>corregido</sub> superior a 2,3  $\mu$ m/L y un nivel de alanina aminotransferasa (ALT) inferior a 80 UI/mL, o un NCC<sub>corregido</sub> superior a 2,3  $\mu$ m/L y una hemoglobina superior a 8 g/dL, o cualquier otra combinación de dos o más de estos parámetros. En algunas realizaciones, se medirán uno o más de los parámetros. En una realización, se mide el NCC<sub>corregido</sub>. En otra realización, se miden dos o más de los parámetros. En otra realización, se miden todos los parámetros. En ciertas realizaciones, la dosis diaria se aumenta en incrementos de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina. En determinadas realizaciones, la dosis diaria se aumenta durante el inicio del tratamiento, normalmente durante los primeros 3, 4, 5 o 6 meses de tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina. En ciertos aspectos de la divulgación, la dosis de un paciente se aumenta una vez. En otros aspectos de la divulgación, la dosis de un paciente se aumenta dos veces. En otros aspectos de la divulgación, la dosis de un paciente se aumenta tres o más veces.

**[0064]** En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a métodos para modificar la administración de tetratiomolibdato de bis-colina a un paciente con Enfermedad de Wilson sometido a tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina mediante la disminución de la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina. En algunas realizaciones, la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina se disminuye en incrementos de 15 mg. En una realización, la dosis diaria se disminuye administrando la dosis en días alternos. En otra realización, la dosis diaria se disminuye administrando 15 mg en días alternos, de modo que el paciente recibe una media de 7,5 mg de tetratiomolibdato de bis-colina al día.

**[0065]** En un aspecto, la presente divulgación proporciona además métodos para disminuir la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina en un paciente que presenta un resultado de prueba anormal. En ciertos aspectos de la divulgación, la administración de tetratiomolibdato de bis-colina se interrumpe temporalmente cuando un paciente muestra ciertos resultados anormales en las pruebas, y se reanuda, opcionalmente a una dosis menor, cuando la patente muestra una mejora en los resultados de las pruebas. En una realización, la prueba es una prueba de la función hepática. Puede emplearse cualquiera de las pruebas de función hepática conocidas en la técnica. En una realización, se utilizan los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) o bilirrubina. En una realización, la prueba es una prueba de supresión de la médula ósea causada por un exceso de despoblación a largo plazo que provoca citopenia. En una realización, se puede utilizar como prueba el nivel de hemoglobina, el nivel de plaquetas o el nivel de neutrófilos. En una realización, se utilizan los resultados de dos o más pruebas. En una realización, se utilizan varias pruebas. En particular, la dosis se reduce cuando los resultados de dos pruebas consecutivas son anormales.

**[0066]** En ciertas realizaciones, la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina en un paciente que presenta un resultado de prueba anormal se disminuye en 15 mg, de tal manera que la dosis de un paciente que toma 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente antes del resultado anormal de la prueba se disminuiría a 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina en días alternos, la dosis de un paciente que toma 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina diariamente antes del resultado anormal de la prueba se disminuiría a 15 mg diariamente, la dosis de un paciente que tome 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina al día antes del resultado anormal de la prueba se reduciría a 30 mg al día, la dosis de un paciente que tome 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina al día antes del resultado anormal de la prueba se reduciría a 45 mg al día, la dosis de un paciente que tomara 75 mg diarios de tetratiomolibdato de bis-colina antes del resultado anormal se reduciría a 60 mg diarios, y la dosis de un paciente que tomara 90 mg diarios de tetratiomolibdato de bis-colina antes del resultado anormal se reduciría a 75 mg diarios. En otras realizaciones, la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina en un paciente que presenta un resultado anormal de la prueba se reduce a la mitad. En otras realizaciones, la dosis de tetratiomolibdato de bis-colina en un paciente que presenta un resultado anormal tomando 30-90 mg diarios de tetratiomolibdato de bis-colina antes del resultado anormal se reduce a una dosis diaria de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina, y la dosis de tetratiomolibdato de bis-colina en un paciente que presenta un resultado anormal tomando 15 mg diarios de tetratiomolibdato de bis-colina antes del resultado anormal se reduce a una dosis de 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina en días alternos.

**[0067]** En realizaciones particulares, la administración de tetratiomolibdato de bis-colina se interrumpe temporalmente cuando un paciente muestra ciertos resultados anormales en las pruebas y se reanuda cuando los resultados de las

pruebas alcanzan un umbral particular. En ciertas realizaciones, la dosificación se interrumpe cuando dos resultados consecutivos son anormales. En otras realizaciones, la dosificación se reanuda cuando dos resultados de prueba consecutivos alcanzan un umbral determinado. En ciertas realizaciones, la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina se reanuda al nivel anterior a la interrupción. En otras realizaciones, la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina se reanuda al nivel de dosis disminuido descrito anteriormente. En otras realizaciones de la divulgación, la dosis diaria se reanuda en 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina. En otras realizaciones de la divulgación, la dosis diaria se reanuda en 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina si el paciente estaba tomando 30-90 mg de tetratiomolibdato de bis-colina al día antes del resultado anormal de la prueba. En otras realizaciones de la divulgación, la dosis se reanuda a 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina en días alternos si el paciente estaba tomando 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina al día antes del resultado anormal de la prueba.

**[0068]** Un resultado de prueba anormal puede definirse en términos de un umbral establecido por encima o por debajo del cual se dice que la función hepática o la función de la médula ósea son normales. En un aspecto opcional, se define un Límite Superior de la Normalidad (ULN) para el resultado de una prueba. En un aspecto opcional, la dosificación se modifica cuando un paciente presenta dos resultados anormales consecutivos en las pruebas. La administración de tetratiomolibdato de bis-colina puede modificarse debido a un resultado de la prueba superior al ULN, o dos veces el ULN, o tres veces el ULN, o cuatro veces el ULN, o cinco veces el ULN, o cualquier múltiplo del ULN, o debido a una prueba de la función hepática superior a cualquier múltiplo fraccionario del ULN entre una, dos, tres, cuatro o cinco veces el ULN. En una realización, la administración diaria de tetratiomolibdato de bis-colina se reduce cuando el resultado de la prueba es de dos a cinco veces el ULN. En una realización, la administración diaria de tetratiomolibdato de bis-colina se interrumpe cuando el resultado de la prueba es superior a cinco veces el ULN. En otra realización, la prueba de la función hepática es la ALT. Opcionalmente, la administración de tetratiomolibdato de bis-colina se reanuda cuando la ALT es inferior al doble del ULN. Opcionalmente, la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina se reanuda a una dosis menor cuando la ALT es inferior a dos veces el ULN. En una realización, el ULN y el límite inferior de la normalidad (LLN) de ALT dependen del ensayo concreto utilizado. En una realización, el ULN de ALT es 30-45 UI/mL o 30-33 UI/mL o 33-36 UI/mL o 36-39 UI/mL o 39-42 UI/mL o 42-45 UI/mL. En una realización, el ULN de ALT es 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 o 45 UI/mL, o cualquier número fraccionario intermedio. En otra realización, el ULN de ALT es de 34 UI/mL. En otra realización, el ULN de ALT es de 40 UI/mL.

**[0069]** En otro aspecto opcional, la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina se modifica cuando un resultado hepático disminuye por debajo de una medición de referencia de la prueba tomada antes de comenzar la administración del tetratiomolibdato de bis-colina. Opcionalmente, esta línea de base es específica para cada paciente. Opcionalmente, esta línea de base se determina por criterio médico. Opcionalmente, esta línea de base viene determinada por los resultados de los ensayos clínicos. Opcionalmente, la dosificación se modifica cuando un paciente presenta dos resultados anormales consecutivos en las pruebas. En una realización, el umbral para modificar la dosis de tetratiomolibdato de bis-colina es 50% o 60% o 70% u 80% o 90% del nivel basal o cualquier porcentaje intermedio. En otra realización, el umbral es del 65%, 70% o 75% de la línea de base. En una realización, el umbral es el 70% de la línea de base. En un aspecto opcional, la dosis de tetratiomolibdato de bis-colina se modifica cuando el nivel de hemoglobina del paciente es inferior al 70% de la hemoglobina basal para ese paciente. En otro aspecto opcional, el umbral es el 70% de las plaquetas basales o el 70% de los neutrófilos basales.

**[0070]** En otro aspecto, la dosis de tetratiomolibdato de bis-colina se disminuye o se interrumpe temporalmente cuando el nivel de hemoglobina del paciente es inferior a 6, 7, 8, 9 o 10 g/dL. En otro aspecto, la dosis de tetratiomolibdato de bis-colina se disminuye o se interrumpe temporalmente cuando el nivel de hemoglobina del paciente es inferior a 8 g/dL. En otro aspecto, la dosis de tetratiomolibdato de bis-colina se disminuye o se interrumpe temporalmente cuando las plaquetas son inferiores a 20000, 25000, 30000, 35000 o 40000/ $\mu$ L. En otro aspecto, la dosis de tetratiomolibdato de bis-colina se disminuye o se interrumpe temporalmente cuando las plaquetas son inferiores a 30000/ $\mu$ L. En otro aspecto, la dosis de tetratiomolibdato de bis-colina se disminuye o se interrumpe temporalmente cuando los neutrófilos son inferiores a  $0,5 \times 10^3$ ,  $1 \times 10^3$ ,  $1,5 \times 10^3$ ,  $2 \times 10^3$  o  $2,5 \times 10^3$ / $\mu$ L. En otro aspecto, la dosis de tetratiomolibdato de bis-colina se disminuye o se interrumpe temporalmente cuando los neutrófilos son inferiores a  $1 \times 10^3$ / $\mu$ L. Opcionalmente, la dosificación se modifica cuando un paciente presenta dos resultados anormales consecutivos en las pruebas.

**[0071]** En realizaciones particulares, cuando la dosis de tetratiomolibdato de bis-colina se interrumpe temporalmente, la dosificación se reanuda cuando el paciente presenta uno o más de los siguientes: un nivel de hemoglobina igual o superior a 6, 7, 8, 9 o 10 g/dL; plaquetas mayores o iguales a 20000, 25000, 30000, 35000 o 40000/ $\mu$ L; y/o neutrófilos mayores o iguales a  $0,5 \times 10^3$ ,  $1 \times 10^3$ ,  $1,5 \times 10^3$ ,  $2 \times 10^3$  o  $2,5 \times 10^3$ / $\mu$ L. En otras realizaciones, cuando la dosis de tetratiomolibdato de bis-colina se interrumpe temporalmente, la dosificación se reanuda cuando el paciente presenta uno o más de los siguientes: un nivel de hemoglobina igual o superior a 8 g/dL; plaquetas superiores o iguales a 30000/ $\mu$ L; y/o neutrófilos superiores o iguales a  $1 \times 10^3$ / $\mu$ L. En otras realizaciones, cuando la dosis de tetratiomolibdato de bis-colina se interrumpe temporalmente, la dosificación se reanuda cuando el paciente presenta niveles basales de uno o más de hemoglobina, plaquetas o neutrófilos.

**[0072]** Una persona experta comprenderá que esta enumeración de pruebas de supresión de la función hepática o de la médula ósea no pretende ser limitativa. Pueden realizarse otras pruebas de función hepática o de supresión de la médula ósea. Pueden desarrollarse nuevas pruebas de función hepática o de supresión de la médula ósea y utilizarse en lugar de las pruebas de función hepática divulgadas actualmente.

**[0073]** En otro aspecto, la presente divulgación proporciona además métodos para disminuir la dosis diaria de tetratiomolibdato de bis-colina en un paciente que presenta empeoramiento neurológico. En una realización, el empeoramiento neurológico se evalúa utilizando la puntuación UWDRS Parte III. En una realización, se determina un nivel basal de UWDRS Parte III antes de la administración de tetratiomolibdato de bis-colina. En una realización, el empeoramiento neurológico se define como un aumento en la puntuación UWDRS Parte III con respecto al nivel basal de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 puntos. En otra realización, el empeoramiento neurológico se define como un aumento de la puntuación UWDRS Parte III con respecto al nivel basal de 4, 5 ó 6. En otra realización, el empeoramiento neurológico se define como un aumento de 4 en la puntuación UWDRS Parte III con respecto al nivel basal, cuando la puntuación UWDRS Parte III basal era inferior a 20. En otra realización, el empeoramiento neurológico se define como un aumento de la puntuación UWDRS Parte III con respecto al nivel basal de 6 cuando la UWDRS Parte III basal era de 20 o superior. En un aspecto opcional, la modificación comprende suspender el tetratiomolibdato de bis-colina. En un aspecto opcional, la modificación comprende, después de que dicho paciente ya no muestre empeoramiento neurológico, administrar una dosis modificada de tetratiomolibdato de bis-colina. En cierto aspecto, un paciente deja de presentar empeoramiento neurológico cuando se determina que la puntuación UWDRS Parte III de dicho paciente se ha estabilizado. En una realización, la dosis modificada es una dosis reducida. En algunas realizaciones, la dosis modificada es la mitad de la dosis diaria administrada antes de que el paciente muestre un empeoramiento neurológico. En otras realizaciones, la dosis modificada es inferior a la dosis diaria administrada antes de que el paciente presente un empeoramiento neurológico, como 15 mg menos que la dosis diaria administrada antes de que el paciente presente un empeoramiento neurológico. En algunas realizaciones, si el paciente estaba en una dosis de 15 mg una vez al día de tetratiomolibdato de bis-colina, 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina cada dos días; si el paciente estaba en una dosis de 30 mg una vez al día de tetratiomolibdato de bis-colina, 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina una vez al día; si la patente estaba en una dosis de 45 mg una vez al día de tetratiomolibdato de bis-colina, 15 a 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina una vez al día; si la patente estaba en una dosis de 60 mg una vez al día de tetratiomolibdato de bis-colina, 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina una vez al día; si la patente estaba en una dosis de 75 mg una vez al día de tetratiomolibdato de bis-colina, 30 a 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina una vez al día; o si la patente estaba en una dosis de 90 mg una vez al día de tetratiomolibdato de bis-colina, 45 mg de tetratiomolibdato de bis-colina una vez al día.

**[0074]** En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a aumentar o disminuir la dosis de tetratiomolibdato de bis-colina en un incremento fijo. En una realización, el método comprende administrar a un paciente un primer nivel de dosis que comprende de unos 15 a unos 90 mg al día de tetratiomolibdato de bis-colina durante un periodo de tiempo, seguido de la administración de un segundo nivel de dosis que comprende al menos unos 15 mg al día menos de tetratiomolibdato de bis-colina que la cantidad de tetratiomolibdato de bis-colina en el primer nivel de dosis durante un segundo periodo de tiempo. En una realización, el segundo nivel de dosis es de 15 mg en días alternos. Nivel de dosis y dosis diaria pueden utilizarse indistintamente. Un nivel de dosis puede comprender una, dos, tres, cuatro, cinco o más dosis, administradas a diferentes horas o a la misma hora del día. Una dosis puede ser opcionalmente un solo comprimido o dos comprimidos. Opcionalmente, la dosis puede suministrarse en forma de comprimido, cápsula u otra píldora. Opcionalmente, una dosis puede estar en forma líquida.

**[0075]** En algunas realizaciones, el primer nivel de dosis es de 15 mg o 30 mg o 45 mg o 60 mg o 75 mg o 90 mg. En un aspecto opcional, el primer nivel de dosis puede ser superior a 90 mg. En algunas realizaciones, el segundo nivel de dosis es de 15 mg o 30 mg o 45 mg o 60 mg o 75 mg o 90 mg. En un aspecto opcional, el segundo nivel de dosis puede ser superior a 90 mg. Un personal experto comprenderá que esta lista de niveles de dosis no es limitativa. Opcionalmente, la dosis puede ajustarse en función del peso del sujeto. Opcionalmente, la dosis puede ajustarse midiendo la biodisponibilidad del fármaco, por ejemplo, midiendo la concentración sérica de tetratiomolibdato tras la administración de tetratiomolibdato de bis-colina. Opcionalmente, la dosis puede ajustarse midiendo el cobre en el suero del paciente. Opcionalmente, la dosis puede ajustarse midiendo el NCC<sub>corregido</sub>.

**[0076]** En una realización, el primer nivel de dosis es de 90 mg y el segundo nivel de dosis es de 15 mg. En una realización, el primer nivel de dosis es de 90 mg y el segundo nivel de dosis es de 75 mg. En otras realizaciones, el primer nivel de dosis es de 90 mg o 75 mg o 60 mg o 45 mg y el segundo nivel de dosis es 15 mg inferior al primer nivel de dosis. En otra realización, la segunda dosis es 30 mg inferior a la primera. En otras realizaciones, el tratamiento con tetratiomolibdato de bis-colina se interrumpe entre el primer nivel de dosis y el segundo nivel de dosis. En una realización, el tratamiento se interrumpe después de un resultado anormal de la prueba. En una realización, el tratamiento con el segundo nivel de dosis se produce después de que el paciente no muestre ningún resultado anormal en la prueba.

**[0077]** En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas para tratar la enfermedad de Wilson en un paciente que comprenden tetratiomolibdato de bis-colina. Ciertas composiciones farmacéuticas de bis-colina tetratiomolibdato son proporcionadas por la Patente de EE. UU. N.º 7,189,865. Las composiciones farmacéuticas son descritas generalmente por Remington: The Science and Practice of Pharmacy 22ª edición (2012).

**[0078]** En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende tetratiomolibdato de bis-colina y un segundo ingrediente farmacéuticamente activo. En una realización, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es el zinc. El zinc puede suministrarse como acetato de zinc o sulfato de zinc. En una realización, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es una sal de tetratiomolibdato distinta de la sal de bis-colina. Opcionalmente, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es tetratiomolibdato de amonio. En otra realización, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un quelante de cobre. En una realización opcional, el segundo ingrediente

farmacéuticamente activo es 2,3,2-Tetramina o D-penicilamina.

**[0079]** En algunas realizaciones, las composiciones y métodos de la divulgación se refieren a sales de tetratiomolibdato distintas de una sal de bis-colina de tetratiomolibdato. En algunas realizaciones, la sal de tetratiomolibdato es una sal de tetratiomolibdato y cualquier contraión farmacéuticamente aceptable. Los contraiones ejemplares incluyen, sin limitación, amonio, colina y acetilcolina. El contraión puede ser, por ejemplo, un ácido orgánico cargado positivamente. La dosificación se ajusta en función del peso molecular de la sal.

**[0080]** En otro aspecto, la presente divulgación proporciona kits para el tratamiento de la Enfermedad de Wilson, que comprenden al menos tres conjuntos de unidades de dosificación farmacéutica; e instrucciones de uso. En una realización, el kit incluye suficientes comprimidos para un tratamiento de 7, 30 o 90 días con instrucciones de uso. En una realización, las instrucciones de uso indican la prueba de las funciones hepáticas y los umbrales para aumentar o disminuir el número de unidades de dosificación farmacéutica o unidades fraccionarias de la unidad de dosificación farmacéutica a administrar cada día. En una realización, el kit comprende además comprimidos de zinc. En una realización, el kit comprende además un quelante de cobre distinto del tetratiomolibdato de bis-colina. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones para su uso en cualquiera de los métodos de la divulgación. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en cualquiera de los métodos de la divulgación.

**[0081]** Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden adoptar la forma de dosis sólidas, por ejemplo, comprimidos (tanto deglutibles como masticables), cápsulas o cápsulas de gel, preparadas por medios convencionales con excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables, como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y similares), cargas (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina, fosfato cálcico y similares), lubricantes (p. ej., estearato dep. ej. estearato de magnesio, talco, sílice y similares), agentes desintegradores (p. ej. fécula de patata, glicolato sódico de fécula y similares), agentes humectantes (p. ej. laurilsulfato sódico) y similares. Estos comprimidos también pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la técnica.

**[0082]** La dosis administrada puede ajustarse en función de la edad, el peso y el estado del paciente, así como de la vía de administración, la forma y el régimen de dosificación y el resultado deseado. En algunas realizaciones, las dosis administradas al sujeto se titulan hasta que se alcanza un criterio de valoración deseado.

**[0083]** Las composiciones descritas anteriormente pueden administrarse en las formas de dosificación descritas anteriormente en dosis únicas o divididas de una a cuatro veces al día.

**[0084]** Pueden prepararse unidades de dosificación, incluidos comprimidos, cápsulas y cápsulas, de diversos tamaños, por ejemplo, de aproximadamente 2 a 10000 mg en peso total, que contengan una o ambas sustancias activas en los intervalos descritos anteriormente, siendo el resto un portador fisiológicamente aceptable de otros materiales de acuerdo con la práctica farmacéutica aceptada. Por supuesto, estos comprimidos pueden marcarse para proporcionar dosis fraccionadas. Las cápsulas de gelatina pueden formularse de forma similar.

**[0085]** En algunas realizaciones, el tetratiomolibdato de bis-colina se proporciona en la misma unidad de dosificación en forma de unidad de dosificación divisible. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un comprimido ranurado puede proporcionar la unidad de dosificación. Bajo la dirección de un médico u otro profesional de la medicina, el sujeto puede ser dirigido a tomar una porción de la unidad de dosificación, en la que la porción proporcionará el nivel de dosificación deseado para el intervalo dado. En el siguiente intervalo, se puede indicar al paciente que tome dos o más porciones de la unidad de dosificación, de modo que las dos o más porciones proporcionen el nivel de dosificación deseado para ese intervalo.

**[0086]** Las formulaciones líquidas también pueden prepararse disolviendo o suspendiendo una o la combinación de sustancias activas en un vehículo líquido convencional aceptable para la administración farmacéutica a fin de proporcionar la dosis deseada en una a cuatro cucharaditas.

**[0087]** Tales formas de dosificación pueden administrarse al paciente en un régimen de una a cuatro dosis por día.

**[0088]** Ciertos aspectos de la divulgación se basan en el sorprendente descubrimiento de que la administración de tetratiomolibdato de bis-colina en condiciones de alimentación resulta en una disminución del 60% al 75% en la absorción en comparación con la administración de tetratiomolibdato de bis-colina en condiciones de ayuno. En un aspecto de la divulgación, el tetratiomolibdato de bis-colina se administra en ayunas a un paciente que padece la enfermedad de Wilson. En otras realizaciones, el tetratiomolibdato de bis-colina se administra tras un ayuno nocturno. En otras realizaciones, el tetratiomolibdato de bis-colina se administra con el estómago vacío, tras un ayuno de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 horas. En ciertas realizaciones, el tetratiomolibdato de bis-colina se administra como una formulación con recubrimiento entérico.

**[0089]** Todas las características descritas en el presente documento (incluidas las reivindicaciones, el resumen y los dibujos que las acompañan), y/o todos los pasos de cualquier método divulgado de este modo, pueden combinarse con cualquiera de los aspectos anteriores en cualquier combinación, excepto combinaciones en las que al menos algunas de

dichas características y/o pasos sean mutuamente excluyentes. Específicamente, cualquiera de los agentes activos y composiciones aquí descritos puede utilizarse en cualquiera de los métodos de tratamiento descritos. Todas y cada una de estas combinaciones se contemplan explícitamente como parte de la invención.

5 **[0090]** Tal y como se utilizan en el presente documento, los siguientes términos tendrán el significado que se indica a continuación:

"Tetratiomolibdato de bis-colina" se refiere a la sal de bis-colina del tetratiomolibdato o a sus composiciones farmacéuticas. El tetratiomolibdato de bis-colina también se conoce como tetratiomolibdato de colina o ATN-224 o WTX101 o WTX-101 o DECUPRATE™. "WD" se refiere a la enfermedad de Wilson.

10

**[0091]** "QOD" o "quaque altera die" se refiere a la administración de un tratamiento cada dos días, por ejemplo, 15 mg QOD se entiende en la materia para indicar la administración de una dosis de 15 mg cada dos días. "QD" o "quaque die" se refiere a la administración del tratamiento una vez al día, por ejemplo, 15 mg QD se entiende en la técnica para indicar la administración de una dosis de 15 mg una vez al día. "SoC" se refiere a la norma de atención sanitaria.

15

**[0092]** "Resultados de pruebas consecutivas" o "resultados de pruebas anormales consecutivas" se refiere a los resultados de dos o más mediciones del mismo parámetro tomadas en dos puntos temporales diferentes. En ciertas realizaciones, dichas mediciones se toman con una semana de intervalo. En otras realizaciones, dichas mediciones se efectúan con un intervalo de dos semanas.

20

**[0093]** "Cobre no unido a la ceruloplasmina" o "NCC" se refiere a la concentración de cobre libre en el suero. En el plasma, el cobre está unido a la ceruloplasmina o a otras proteínas plasmáticas, como la albúmina o pequeños péptidos circulantes. El cobre suelto no unido a la ceruloplasmina (es decir, el cobre no unido a la ceruloplasmina o NCC) se denomina a veces cobre "libre". En la situación sana (es decir, los que no padecen la enfermedad de Wilson), generalmente más del 70% del cobre plasmático total está unido a la ceruloplasmina. Debido a la enfermedad de Wilson, los niveles de cobre unido a ceruloplasmina suelen ser bajos en la enfermedad de Wilson y pueden explicar los bajos niveles generales de cobre plasmático total observados en los pacientes con enfermedad de Wilson. Sin embargo, cuando se calcula el cobre libre (es decir, no unido a la ceruloplasmina) restando el cobre ceruloplasmínico del nivel total de cobre sérico, éste suele encontrarse elevado por encima del límite superior de la normalidad (>15 mg/dL). En los pacientes con enfermedad de Wilson no tratada, los niveles de NCC suelen ser superiores a 25 µg/dL. Para calcular el nivel de NCC (en µg/dL), se multiplica la ceruloplasmina (en mg/dL) por 3; a continuación, este valor se resta del nivel total de cobre sérico (en µg/dL).

25

30

**[0094]** "NCC<sub>corregido</sub>" o "NCC<sub>corr</sub>" se refiere al NCC corregido por el cobre contenido en los complejos tetratiomolibdato-cobre-albúmina. Se proporcionan métodos ejemplares para determinar el NCC<sub>corr</sub> en Weiss et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2:869-876 (2017), que se incorpora a la presente divulgación en su totalidad. Los mecanismos de incorporación del cobre a la ceruloplasmina se describen en Hellman et al. J. Bio. Chem. 48:46632-38 (2002).

35

**[0095]** "Modelo para la Enfermedad Hepática Terminal" o "MELD" se refiere a un sistema de puntuación para evaluar la gravedad de la enfermedad hepática crónica. El MELD utiliza los valores del sujeto de bilirrubina sérica, creatinina sérica y el cociente internacional normalizado del tiempo de protrombina (INR) para predecir la supervivencia. Se calcula según la fórmula siguiente: MELD =  $3,78 \times \ln[\text{bilirrubina sérica (mg/dL)}] + 11,2 \times \ln[\text{INR}] + 9,57 \times \ln[\text{creatinina sérica (mg/dL)}] + 6,43$

40

**[0096]** La "Puntuación de Nazer Modificada" se refiere a una evaluación del estado del hígado y consiste en un compuesto de 5 parámetros de laboratorio: aspartato aminotransferasa, cociente internacional normalizado, bilirrubina, albúmina y recuento de glóbulos blancos. La puntuación tiene un intervalo total de 0 a 20, y los valores más bajos indican mejoría.

45

**[0097]** "Índice de Fibrosis-4/Elastografía Transitoria" o "Índice FIB-4" se refiere a una fórmula utilizada para predecir la fibrosis hepática basada en valores bioquímicos estándar (ALT, aspartato aminotransferasa y recuento de plaquetas) y la edad.

50

**[0098]** La "elastografía transitoria" se refiere a un método de imagen no invasivo que evalúa el grado de fibrosis hepática o depósitos grasos en el hígado, mediante la determinación de la velocidad de las ondas sonoras a través del hígado utilizando un sonograma.

55

**[0099]** "Ceruloplasmina" se refiere a una enzima ferroxidasa que en humanos está codificada por el gen CP. La ceruloplasmina es la principal proteína transportadora de cobre en la sangre y, además, interviene en el metabolismo del hierro.

60

**[0100]** "Cobre total y molibdeno total" o "análisis de Cu total y Mo total" se refiere a la medición de la concentración total de cobre y la concentración total de molibdeno (Mo) en el suero de un paciente.

**[0101]** "Perfiles de especiación" se refiere a perfiles de Mo, Cu y complejos proteicos con cromatografía de exclusión por tamaño.

65

**[0102]** La "Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Wilson" o "UWDRS" se refiere a una escala de

calificación clínica diseñada para evaluar las manifestaciones neurológicas de la WD que generalmente pueden dividirse en 3 síndromes de trastornos del movimiento: a. distónico, b. atáxico, y c. Síndrome parkinsoniano. El UWDRS consta de tres partes: UWDRS Parte I (conciencia, ítem 1), UWDRS Parte II (una revisión histórica de los ítems de actividad diaria [discapacidad], ítems 2 a 11), y UWDRS Parte III (un examen neurológico, ítems 12 a 34). La UWDRS Parte I y Parte III suele ser evaluada por un neurólogo. La Parte II de la UWDRS suele ser comunicada por el sujeto o la familia. La UWDRS se describe en Czlonkowska A et al. Neurol Neurochir Pol 41:1 12 (2007), que se incorpora a la presente divulgación en su totalidad.

**[0103]** "Escala de impresión clínica global-gravedad" o "CGI-S" se refiere a una escala de 7 puntos que requiere que el clínico califique la gravedad de la enfermedad del sujeto en el momento de la evaluación, en relación con la experiencia pasada del clínico con sujetos que tienen el mismo diagnóstico. Teniendo en cuenta la experiencia clínica total, se evalúa la gravedad de la enfermedad de un sujeto en el momento de la calificación como: 1, normal, no está en absoluto enfermo; 2, marginalmente enfermo; 3, levemente enfermo; 4, moderadamente enfermo; 5, notablemente enfermo; 6, gravemente enfermo; o 7, extremadamente enfermo.

**[0104]** "Escala de impresión clínica global-mejoría" o "CGI-I" se refiere a una escala de 7 puntos que requiere que el clínico evalúe cuánto ha mejorado o empeorado la enfermedad del sujeto en relación con un estado basal al inicio de la intervención y calificado como: 1, muy mejorado; 2, muy mejorado; 3, mínimamente mejorado; 4, sin cambios; 5, mínimamente peor; 6, mucho peor; o 7, mucho peor.

**[0105]** "Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica-24" o "BPRS-24" se refiere a un instrumento de 24 ítems que permite al evaluador medir la gravedad de las manifestaciones psiquiátricas. El BPRS-24 evalúa 24 síntomas psiquiátricos. La presencia y gravedad de los síntomas psiquiátricos se valoran en una escala de Likert que va de 1 (no presentes) a 7 (extremadamente graves). El BPRS-24 puede ser realizado por un médico capacitado.

**[0106]** "5 Dimensiones EuroQoL" o "EQ-5D" se refiere a las pruebas que consisten en el Sistema Descriptivo EQ-5D-5L y la Escala Visual Analógica EQ. El sistema descriptivo comprende 5 dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión) cada una de las cuales tiene 5 niveles de gravedad (sin problemas/problemas leves/problemas moderados/problemas graves/problemas extremos). Para la puntuación en el Sistema Descriptivo EQ-5D-5L, se pide al encuestado que indique su estado de salud marcando (o poniendo una cruz) en la casilla correspondiente a la afirmación más adecuada en cada una de las 5 dimensiones. Esta decisión da lugar a un número de 1 dígito que expresa el nivel seleccionado para esa dimensión. Los dígitos de las 5 dimensiones pueden combinarse en un número de 5 dígitos que describe el estado de salud del encuestado.

**[0107]** "Cuestionario de satisfacción con el tratamiento con la medicación" o "TSQM-9" se refiere a una puntuación utilizada para evaluar el nivel general de satisfacción o insatisfacción con la medicación que toman los sujetos. Esta escala compuesta consta de 2 ítems de la encuesta TSQM-9: ¿En qué medida considera que los aspectos positivos de este medicamento superan a los negativos? Teniendo en cuenta todos los factores, ¿está satisfecho o insatisfecho con este medicamento?

**[0108]** "Tres Síntomas Más Molestos" se refiere a los 3 síntomas más molestos de un sujeto. Cada sujeto, o el sujeto y el cuidador, identifican sus 3 síntomas más molestos, y éstos se documentan en un formulario escrito, así como el impacto que estos síntomas tienen en sus actividades de la vida diaria. Los 3 síntomas más molestos se registran mediante cintas de vídeo de los sujetos que dan su consentimiento, siempre que sea factible y apropiado.

**[0109]** "Prueba de marcha cronometrada 25F" se refiere a una prueba cuantitativa de movilidad y rendimiento de la función de las piernas basada en una marcha cronometrada de 25 pies. Se dirige al sujeto a un extremo de un recorrido de 25 pies claramente marcado y se le indica que camine 25 pies lo más rápido posible, pero con seguridad. El tiempo se calcula a partir del inicio de la instrucción de arrancar y finaliza cuando el sujeto ha alcanzado la marca de 25 pies. La tarea se repite inmediatamente haciendo que el sujeto vuelva a caminar la misma distancia. La puntuación de la prueba cronometrada de marcha de 25F es la media de las 2 pruebas. Los sujetos pueden utilizar dispositivos de ayuda al realizar esta tarea.

**[0110]** La "prueba de la clavija de nueve agujeros" o "9-HPT" se refiere a una prueba cuantitativa breve y estandarizada de la función de las extremidades superiores. Tanto la mano dominante como la no dominante se examinan dos veces. El sujeto se sienta en una mesa con un recipiente pequeño y poco profundo que contiene 9 clavijas y un bloque de madera o plástico que contiene 9 agujeros vacíos. A una orden de inicio cuando se pone en marcha un cronómetro, el sujeto coge las 9 clavijas de 1 en 1 lo más rápido posible, las coloca en los 9 agujeros y, una vez que están en los agujeros, las vuelve a sacar lo más rápido posible de 1 en 1, volviéndolas a colocar en el recipiente poco profundo. Dos ensayos consecutivos con la mano dominante son seguidos inmediatamente por 2 ensayos consecutivos con la mano no dominante. La puntuación del 9-HPT es la media de los 4 ensayos.

**[0111]** La "Prueba de interferencia no verbal de Stroop" se refiere a una medida eficaz del funcionamiento ejecutivo, la capacidad de planificar, aplicar conocimientos y tomar decisiones. En psicología, el efecto Stroop es una demostración de interferencia en el tiempo de reacción de una tarea. No hay comunicación verbal durante esta prueba. La prueba se enseña con instrucciones no verbales, mediante gestos y demostraciones.



**[0112]** La "prueba de amplitud de dígitos" se refiere a una prueba medida para recordar secuencias de dígitos en orden directo e inverso (hacia atrás) y secuenciación de amplitud de dígitos. Las secuencias de dígitos se presentan comenzando con una longitud de 2 dígitos y se presentan 2 ensayos con una longitud de lista creciente. La prueba finaliza cuando el sujeto no informa con exactitud ninguna de las pruebas con una longitud de secuencia de 1 o cuando se alcanza la longitud máxima de la lista (9 dígitos, 8 hacia atrás).

**[0113]** "Acontecimiento adverso" se refiere a cualquier acontecimiento médico adverso en un sujeto de investigación clínica al que se le administra un producto farmacéutico, que no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento. Por tanto, un acontecimiento adverso puede ser cualquier signo desfavorable y/o no deseado (incluido un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociado temporalmente con el uso de un medicamento en investigación, esté o no relacionado con el medicamento en investigación. Los resultados anormales clínicamente significativos de laboratorio u otros exámenes, incluidos los resultados del examen neurológico, se notifican como acontecimientos adversos. La persona capacitada ejercerá su juicio médico y científico para decidir si un hallazgo anormal de laboratorio u otra evaluación anormal es clínicamente significativo. Cualquier prueba anormal que se determine que es un error no requiere notificación como acontecimiento adverso.

**[0114]** La gravedad de todos los acontecimientos adversos se clasifica según los Criterios Terminológicos Comunes para los Acontecimientos Adversos (CTCAE). Estos criterios pueden consultarse en <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>. Para los acontecimientos adversos que no figuran en el CTCAE, se utiliza el siguiente sistema de clasificación: Leve (CTCAE Grado 1): Síntomas transitorios, conciencia del signo/síntoma, pero fácilmente tolerados y sin interferencia con las actividades diarias del sujeto. Moderado (CTCAE Grado 2): Signos/síntomas marcados que interfieren con las actividades habituales del sujeto, pero aún aceptables. Grave (CTCAE Grado 3): Signos/síntomas incapacitantes que causen una interferencia considerable con las actividades diarias del sujeto, inaceptables. Peligro para la vida (CTCAE Grado 4): Efecto adverso potencialmente mortal o incapacitante. Muerte (CTCAE Grado 5): Acontecimiento adverso relacionado con la muerte.

**[0115]** "Reacción adversa (al medicamento)" se refiere a todas las respuestas nocivas y no intencionadas a un medicamento relacionadas con cualquier dosis debe considerarse una reacción adversa al medicamento. "Respuestas" a un medicamento significa que la relación causal entre un medicamento y un acontecimiento adverso es al menos una posibilidad razonable, es decir, que la relación no puede descartarse.

**[0116]** "Reacción adversa inesperada al medicamento" se refiere a una reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no es coherente con la información aplicable sobre el producto.

**[0117]** Las "Propiedades Farmacológicas" se refieren a la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco deben ser consideradas.

**[0118]** Los "Acontecimientos Adversos de Interés Especial" se refieren a cualquier síntoma neurológico nuevo o empeoramiento clínicamente significativo de un síntoma neurológico en curso después del inicio de la terapia con el fármaco del estudio será designado como un AESI, ya sea grave o no grave.

**[0119]** "Acontecimiento adverso grave" se refiere a un acontecimiento adverso o reacción adversa que provoca cualquiera de los siguientes resultados: muerte o un acontecimiento adverso potencialmente mortal, requiere hospitalización o prolongación de las hospitalizaciones existentes, una discapacidad/incapacidad persistente o significativa o una alteración sustancial de la capacidad para llevar a cabo las funciones vitales normales, una anomalía congénita/defecto de nacimiento o un acontecimiento médico importante.

**[0120]** Un acontecimiento adverso o reacción adversa se considera "potencialmente mortal" si, a juicio del Investigador o del Promotor, su aparición pone al sujeto en riesgo inmediato de muerte. No incluye un suceso que, de haberse producido de forma más grave, podría haber causado la muerte.

**[0121]** Cualquier ingreso hospitalario con al menos 1 noche de estancia se considerará hospitalización. Una visita a urgencias sin ingreso hospitalario no se registrará como SAE según este criterio, ni tampoco la hospitalización por un procedimiento programado o planificado antes de la firma del consentimiento informado. Sin embargo, las complicaciones inesperadas y/o la prolongación de la hospitalización que se produzcan durante la cirugía electiva deben registrarse como acontecimientos adversos y evaluarse en función de su gravedad. El ingreso en el hospital por razones sociales o situacionales (por ejemplo, no tener dónde quedarse, vivir demasiado lejos para acudir a las visitas hospitalarias) no se considera hospitalización.

**[0122]** Los acontecimientos médicos importantes que no provoquen la muerte, no pongan en peligro la vida o no requieran hospitalización pueden considerarse un SAE cuando, basándose en un juicio médico apropiado, puedan poner en peligro al sujeto y puedan requerir una intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los resultados enumerados anteriormente. Ejemplos de tales acontecimientos médicos son el broncoespasmo alérgico que requiere tratamiento intensivo en urgencias o en casa, las discrasias sanguíneas o convulsiones que no dan lugar a hospitalizaciones, o el desarrollo de drogodependencias.

[0123] "Historial médico" se refiere a la información sobre medicación previa y concomitante, diagnósticos previos y actuales, afecciones y cirugías consideradas significativas, consumo de tabaco, alcohol y drogas.

5 [0124] Las "Evaluaciones de Laboratorio Clínico" o "Medidas de Laboratorio Clínico" incluyen química, hematología, coagulación y análisis de orina (con microscopía).

[0125] Los "Parámetros del electrocardiograma" se refieren a la frecuencia cardíaca, el intervalo RR, el intervalo PR, la anchura QRS y el intervalo QT.

10

[0126] Los "Signos Vitales" se refieren a la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea, la frecuencia respiratoria, la temperatura y el peso.

15

[0127] "Examen Físico" se refiere a una evaluación de lo siguiente: apariencia general, sistema respiratorio, cardiovascular, abdomen, piel, cabeza y cuello (incluyendo oídos, ojos, nariz y garganta), nódulos linfáticos, tiroides y musculoesquelético (incluyendo columna vertebral y extremidades). La Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Wilson Parte III es el examen neurológico utilizado en este estudio.

20

[0128] El término "puntuación", tal como se utiliza aquí, se refiere a un valor relativo, nivel, fuerza o grado de un resultado de ensayo. Puede ser creado artificialmente por una persona experta en la materia o mediante un algoritmo, a veces utilizando muestras con analitos conocidos, opcionalmente utilizando muestras con concentraciones o títulos conocidos de los analitos conocidos. Puede ser un número asignado manualmente por una persona experta en la materia o generado con una fórmula o algoritmo. También puede ser un símbolo, por ejemplo, "-", "+" o "++". Se puede generar una puntuación a partir de un cálculo con una fórmula o algoritmo, o se puede asignar mediante inspección visual, medición o estimación del resultado del ensayo. Cuando se utilizan muestras con concentraciones o títulos conocidos de analitos conocidos, dichas muestras pueden ensayarse en condiciones diluidas y no diluidas, y puede generarse un intervalo de puntuaciones o una curva estándar de puntuaciones, que puede utilizarse para asignar o estimar las puntuaciones de muestras desconocidas ensayadas para los mismos analitos, en algunas realizaciones utilizando con los mismos ensayos.

25

30

## EJEMPLOS

**Ejemplo 1: Tetrathiomolibdato de bis-colina en pacientes con enfermedad de Wilson: estudio abierto, multicéntrico, de fase II.**

35

### Fondo

[0129] La enfermedad de Wilson es un trastorno genético en el que el cobre se acumula en el hígado, el cerebro y otros tejidos. Las terapias se habían visto limitadas por la eficacia, los problemas de seguridad y las múltiples dosis diarias. El tetrathiomolibdato de bis-colina (WTX101) es una molécula oral, primera en su clase, agregadora de cobre-proteína, que actúa sobre el cobre intracelular hepático y reduce el cobre no unido a la ceruloplasmina (NCC) plasmático mediante la formación de complejos tripartitos con la albúmina y el aumento de la excreción biliar de cobre. Se evaluó la eficacia y seguridad de WTX101 en el tratamiento inicial o precoz de pacientes con enfermedad de Wilson.

40

### Métodos

45

[0130] Este estudio abierto de fase 2 se realizó en 11 hospitales de EE.UU. y Europa. Se inscribieron pacientes ( $\geq 18$  años) con enfermedad de Wilson no tratados o que no habían recibido más de 24 meses de tratamiento con quelantes o zinc, con una puntuación de Leipzig igual o superior a 4 y con concentraciones de NCC por encima del límite inferior del intervalo de referencia normal ( $\geq 0.8 \mu\text{mol/L}$ ). Los pacientes elegibles recibieron WTX101 en monoterapia a una dosis inicial de 15-60 mg/día en función de las concentraciones basales de NCC durante las primeras 4-8 semanas, con una dosificación individualizada guiada por la respuesta durante las semanas restantes hasta la semana 24. Los investigadores, el resto del personal del hospital y los pacientes conocían la identidad del tratamiento. El criterio de valoración primario fue el cambio en las concentraciones basales de NCC corregido para el cobre en complejos de tetrathiomolibdato-cobre-albúmina ( $\text{NCC}_{\text{corregido}}$ ) a las 24 semanas, y el éxito del tratamiento se definió como la consecución o el mantenimiento de un  $\text{NCC}_{\text{corregido}}$  normalizado ( $\leq 2.3 \mu\text{mol/L}$  [límite superior de la normalidad]) o la consecución de al menos una reducción del 25% en el  $\text{NCC}_{\text{corregido}}$  con respecto al nivel basal a las 24 semanas. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, con el número NCT02273596.

50

55

### Hallazgos

60

[0131] Veintiocho pacientes se inscribieron y recibieron WTX101; 22 (79%) pacientes completaron el estudio hasta la semana 24. A las 24 semanas, 20 (71%, IC 95%: 51-3-86-8;  $p < 0.0001$ ) de 28 pacientes cumplían los criterios de éxito del tratamiento: 16 (57%) tratados con WTX101 alcanzaron o mantuvieron concentraciones normalizadas de  $\text{NCC}_{\text{corregido}}$  y 4 (14%) tuvieron al menos una reducción del 25% del  $\text{NCC}_{\text{corregido}}$  basal. La media de  $\text{NCC}_{\text{corregido}}$  se redujo en un 72% desde el inicio hasta la semana 24 (diferencia de medias por mínimos cuadrados  $-2.4 \mu\text{mol/L}$  [SE 0-4], IC 95%  $-3.2$  a  $-1.6$ ;  $p < 0.0001$ ). Sorprendentemente, no se registró ningún caso de empeoramiento neurológico paradójico relacionado con el

65

fármaco. La función hepática se mantuvo estable en todos los pacientes, aunque se produjo un aumento reversible de las concentraciones asintomáticas de alanina o aspartato aminotransferasa, o  $\gamma$ -glutamyltransferasa, sin aumento de la bilirrubina, en 11 (39%) de los 28 pacientes que recibieron al menos 30 mg/día de WTX101. Se notificaron 11 acontecimientos adversos graves en siete (25%) pacientes, e incluyeron trastornos psiquiátricos (seis acontecimientos en cuatro pacientes), trastornos de la marcha (un acontecimiento), elevación de las aminotransferasas hepáticas (dos acontecimientos en dos pacientes, uno de ellos con agranulocitosis) y deterioro del funcionamiento neurológico (un acontecimiento, probablemente debido a la progresión natural de la enfermedad, aunque no pudo descartarse la causalidad). Los siete acontecimientos adversos graves categorizados como trastornos psiquiátricos y como alteraciones de la marcha se evaluaron como poco probables en relación con el fármaco del estudio, mientras que los cuatro acontecimientos restantes estaban posiblemente o probablemente relacionados.

### **Interpretación**

[0132] Los resultados indicaron que WTX101 podría ser un nuevo enfoque terapéutico prometedor para la enfermedad de Wilson, con un modo de acción único. Dada su dosis única diaria y su perfil de seguridad favorable, WTX101 podría mejorar el tratamiento de los pacientes con esta enfermedad debilitante.

### **Introducción**

[0133] La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo del transporte de cobre que conduce a la acumulación de cobre en el hígado, el cerebro y otros tejidos. La enfermedad está causada por mutaciones en el gen ATP7B, que codifica una ATPasa transportadora de cobre. La disminución de la función de ATP7B conduce a una menor incorporación de cobre en la ceruloplasmina y a una excreción biliar de cobre alterada. La enfermedad de Wilson afecta aproximadamente a una de cada 30000 personas, pero la prevalencia varía entre poblaciones y el infradiagnóstico podría ser significativo. La presentación clínica difiere ampliamente, e incluye formas de enfermedad hepática, manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, y anillos corneales de Kayser-Fleischer. Los resultados anormales de laboratorio incluyen concentraciones elevadas de cobre no unido a la ceruloplasmina (NCC) libre en plasma y concentraciones bajas de ceruloplasmina circulante.

[0134] Si no se diagnostica ni se trata, la enfermedad de Wilson es universalmente mortal. Los tratamientos orales aprobados hace varias décadas para reducir las concentraciones de cobre incluyen quelantes (penicilamina y trientina), que aumentan la excreción urinaria de cobre, o zinc, que inhibe la absorción gastrointestinal de cobre.

[0135] Se han realizado pocos o ningún estudio prospectivo con estos tratamientos, y existen considerables necesidades no satisfechas con respecto a la eficacia, la seguridad y la simplicidad de los regímenes de dosificación. Además, los pacientes con presentación neurológica que inician tratamiento con penicilamina o trientina pueden presentar un empeoramiento precoz paradójico de la enfermedad neurológica, con rápida aparición de nuevos signos neurológicos o empeoramiento de los signos neurológicos existentes, lo que conduce a una marcada discapacidad. En estudios clínicos, la proporción de pacientes con enfermedad de Wilson neurológica afectados por un empeoramiento precoz tras el inicio del quelante oscila entre el 19% y el 35%. El empeoramiento neurológico precoz puede ser irreversible y podría deberse a la rápida movilización del cobre libre.

[0136] El tetratiomolibdato de bis-colina (WTX101) es una molécula oral de unión a proteínas de cobre de primera clase que se está investigando como monoterapia una vez al día para la enfermedad de Wilson. Una forma anterior del fármaco, el tetratiomolibdato de amonio, controló rápidamente las concentraciones de cobre en estudios clínicos; sin embargo, es demasiado inestable para su uso rutinario. La fracción de bis-colina es un avance importante, ya que ha mejorado su estabilidad y, a diferencia de otros tratamientos disponibles, WTX101 parece tener una actividad intracelular directa en los hepatocitos, en los que se une al exceso de cobre y favorece la excreción biliar de cobre. WTX101 también se une rápidamente al cobre plasmático libre, creando un complejo tripartito estable de tetratiomolibdato con cobre y albúmina.

### **Métodos**

[0137] El estudio abierto de fase 2 se realizó en 11 hospitales. Los pacientes elegibles tenían 18 años o más, con un diagnóstico de enfermedad de Wilson establecido por una puntuación de Leipzig de 4 o más. En el momento de la inscripción, los pacientes no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad de Wilson o habían sido tratados con quelación o zinc durante no más de 24 meses, y tenían concentraciones de NCC por encima del límite inferior del intervalo de referencia normal ( $\geq 0.8 \mu\text{mol/L}$ ). Se excluyó a los pacientes con cirrosis hepática descompensada, una puntuación MELD superior a 11 o una puntuación Nazer modificada (puntuación revisada de King) superior a 6.

[0138] El protocolo y todas las enmiendas fueron aprobados por las juntas locales de revisión institucional y los comités de ética. La realización del estudio fue supervisada por un comité independiente de control de datos y seguridad. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

[0139] Los investigadores, otro personal del hospital, los pacientes y el promotor del estudio conocían la identidad del tratamiento. Los pacientes tratados previamente tuvieron un periodo de lavado de 48 h antes de iniciar el tratamiento con WTX101. Los pacientes recibieron una dosis inicial de WTX101 de 15-60 mg/día en función de las concentraciones

basales de NCC durante las primeras 4-8 semanas, con una dosificación posterior individualizada guiada por la respuesta durante las 24 semanas restantes. Aunque la dosificación de WTX101 era inicialmente dos veces al día, una modificación temprana del protocolo implementó la dosificación una vez al día (si el investigador lo consideraba apropiado).

5 **[0140]** Tras una concentración elevada de alanina aminotransferasa (ALT) en un paciente que recibía 120 mg/día, se modificó el régimen de dosis para disminuir la dosis máxima de 300 mg/día a 60 mg/día.

10 **[0141]** A discreción del investigador principal, la dosis de WTX101 podría ajustarse por incrementos predefinidos sobre la base de varios factores, incluyendo química clínica y hematología, evaluación clínica, seguridad y concentraciones de NCC. El aumento de la dosis se realizó de forma escalonada, limitándose cada aumento al doble de la dosis anterior, y no se permitió si el NCC estaba dentro o por debajo del intervalo normal. La dosis se redujo temporalmente o se interrumpió tras dos informes consecutivos de concentraciones de ALT o aspartato aminotransferasa (AST) al menos 2-5 veces por encima del intervalo normal, una reducción del 30% o más en la hemoglobina de nivel basal, o un aumento de 4 puntos o más en los signos neurológicos basados en la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Wilson (UWDRS) parte III (un sistema de puntuación neurológica cuantitativa aceptado y validado desarrollado específicamente para la enfermedad de Wilson).

20 **[0142]** Utilizando los valores de las concentraciones plasmáticas totales de cobre y ceruloplasmina, se calculó el NCC restando la cantidad de cobre unido a la ceruloplasmina de las concentraciones totales de cobre (determinadas con espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente). A continuación, las mediciones de NCC se corrigieron restando la cantidad de cobre unido en el complejo tetratiomolibdato-cobre-albúmina tras el tratamiento con WTX101, ya que éste no forma parte de la reserva de cobre tóxico reactivo. El método de corrección utilizó la relación molar media de cobre y molibdeno en el complejo tripartito, que se determinó utilizando la relación entre las concentraciones de NCC y molibdeno plasmático y se confirmó mediante dos métodos independientes. El método de corrección NCC se validó utilizando selecciones aleatorias de muestras de ensayo y validación.

30 **[0143]** El criterio de valoración primario fue el cambio en el NCC<sub>corregido</sub> desde el inicio hasta las 24 semanas, que se midió como concentraciones de NCC corregidas por el cobre contenido en los complejos de tetratiomolibdato-cobre-albúmina (NCC<sub>corregido</sub>). El éxito del tratamiento se definió como la consecución o el mantenimiento de concentraciones normalizadas de NCC<sub>corregido</sub> ( $\leq 2.3$   $\mu\text{mol/L}$  [límite superior de la normalidad]) o la consecución de al menos una reducción del 25% de NCC<sub>corregido</sub> con respecto al nivel basal a las 24 semanas.

40 **[0144]** Los criterios de valoración secundarios fueron la seguridad y la tolerabilidad, el cambio y el tiempo hasta la normalización del nivel de NCC<sub>corregido</sub> de la enfermedad neurológica clínica, la función hepática, los síntomas clínicos, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), el estado psiquiátrico y la farmacocinética y el cobre intercambiable, el perfil de especiación y el cobre urinario. También se midieron el estado psiquiátrico, los datos farmacocinéticos y los criterios de valoración del cobre. La enfermedad neurológica se evaluó como discapacidad notificada por el paciente, medida con la UWDRS parte II, y también como estado neurológico evaluado por un evaluador entrenado, medido con la UWDRS parte III. La función sintética hepática se evaluó mediante la monitorización del cociente internacional normalizado (INR) y las concentraciones de albúmina. Además, se evaluaron los cambios en la función hepática mediante la puntuación de Nazer modificada (basada en bilirrubina, INR, AST, albúmina y recuento de leucocitos) y, en un análisis post hoc, mediante la puntuación MELD (basada en bilirrubina, creatinina, INR y causa de la enfermedad hepática). La CVRS se midió con la Escala Visual Analógica de 5 Dimensiones EuroQoL (EQ VAS).

45 **[0145]** Se recopilaron datos de acontecimientos adversos (AE) para el inicio, la duración, la gravedad y la severidad, con relación a la medicación del estudio determinada por el investigador.

50 **[0146]** La inscripción prevista fue de 30 pacientes, y se esperaba que al menos 15 pacientes hubieran recibido un tratamiento previo limitado ( $\leq 90$  días) con quelantes o zinc. Dado que el objetivo del estudio era presentar principalmente estadísticas descriptivas, no se realizaron cálculos formales de potencia. Los cambios en las concentraciones de cobre y las puntuaciones se resumieron a lo largo del tiempo con estadísticas descriptivas. Se aplicó un análisis de medidas repetidas de modelo mixto con un término de efecto fijo para la visita clínica, y una estructura de covarianza de potencia espacial para modelar los errores dentro de los participantes. Se seleccionó una estructura de covarianza de potencia espacial porque supone que la correlación entre participantes disminuye a medida que aumenta la distancia temporal entre medidas repetidas. Se utilizó SAS (versión 9.3) para obtener la variación de la media por mínimos cuadrados a lo largo del tiempo, así como los correspondientes IC del 95%, SE y valores p de dos caras.

60 **[0147]** Veintiocho pacientes fueron inscritos y tratados con WTX101; 22 (79%) pacientes completaron el estudio hasta la semana 24 (**FIG. 1**). Al inicio del estudio, 15 (54%) pacientes eran mujeres y la edad media era de 34.1 años (SD 11.86) y oscilaba entre 18 y 64 años. Nueve (32%) pacientes no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad de Wilson. Nueve (32%) pacientes habían sido tratados durante menos de 28 días, y diez (36%) pacientes habían sido tratados entre 28 días y 2 años (mediana de 100 días [intervalo 7-714]). La mayoría de los pacientes presentaban diversos grados de signos neurológicos en el momento de la inscripción, siendo los más frecuentes la disartria (19 [68%]), el temblor postural (18 [64%]), la alteración de los movimientos alternos de las manos (18 [64%]) y la marcha anormal (17 [61%]), con una marcha anormal provocada principalmente por la ataxia (12 [43%]). La puntuación media de la UWDRS parte III al nivel basal del estudio fue de 22,8 (SD 21,0; intervalo 0-83), con sólo tres (11%) pacientes con puntuación 0 (sin anomalías).

neurológicas). Al inicio del estudio, 13 (46%) pacientes presentaban cirrosis hepática, según los antecedentes médicos (siete pacientes) o las estimaciones del índice de relación AST/plaquetas (seis pacientes). 14 (50%) pacientes presentaban 26 casos de anomalías en las pruebas hepáticas al inicio del estudio (12 ALT, nueve AST, una bilirrubina y cuatro INR). De estas anomalías, 24 estaban dentro de 1-2 veces y dos dentro de 3-5 veces el límite superior de la normalidad.

**[0148]** En la semana 24, o en la última dosis recibida para los pacientes con interrupción precoz, las dosis diarias fueron de 15 mg para seis (21%) pacientes, 30 mg para 13 (46%) pacientes y 60 mg (32%) para nueve pacientes. Más del 80% de la dosis total de WTX101 en el estudio se administró una vez al día.

**[0149]** El tratamiento con WTX101 se asoció con mejoras rápidas en el  $NCC_{\text{corregido}}$ , de tal manera que las concentraciones medias de  $NCC_{\text{corregido}}$  estaban por debajo del límite superior de la normalidad en la semana 12 (**FIG. 2**). A las 24 semanas, 20 (71%, IC 95%: 51-3-86-8;  $p < 0.0001$ ) de 28 pacientes habían logrado el éxito del tratamiento: 16 (57%) alcanzaron o mantuvieron concentraciones normalizadas de  $NCC_{\text{corregido}}$  y 4 (14%) presentaron una reducción de al menos el 25% de  $NCC_{\text{corregido}}$  con respecto al nivel basal. En general, la media de  $NCC_{\text{corregido}}$  se redujo en un 72% desde el inicio hasta la semana 24 (diferencia de mínimos cuadrados  $-2.4 \mu\text{mol/L}$  [SE 0.4], IC 95%  $-3.2$  a  $-1.6$ ;  $p < 0.0001$ ; Tabla 1, **FIG. 2**).

**Tabla 1: Cambios desde el inicio hasta la semana 24 en los criterios de valoración primarios y secundarios**

	Nivel basal		Semana 24		Cambio desde el nivel basal (EE, IC del 95 %)*	Valor de p
	n	Media (DE)	n	Media (DE)†		
$NCC_{\text{corregido}}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	25	3,6(2,1)	23	0,9(1,0)	-2,4 (0,4, -3,2 to -1,6)	<0,0001
Puntuación de la parte II de UWDRS	28	6,6 (10,0)	21	4,1 (8,2)	-3,7 (0,9, -5,5 to 1,8)	0,0003
Puntuación de la parte III de UWDRS	28	22,8 (21,0)	21	16,6 (17,7)	-8,7 (1,9, -12,5 to -5,0)	<0,0001
Albúmina (g/l)	28	39,2 (5,4)	23	40,9 (3,2)	2,3 (0,5, 1,26 to 3,42)	<0,0001
INR	27	1,11 (0,16)	22	1,06 (0,08)	-0,05 (0,01, -0,08 to -0,02)	0,0010
Bilirrubina (mg/dl)	28	0,51 (0,29)	23	0,49 (0,27)	0,02 (0,03, -0,05 to 0,08)	0,6352
ALT (U/l)	28	42,6 (32,8)	23	36,8 (18,7)	48,4 (13,6, 21,38 to 75,48)	0,0006
AST (U/l)	28	36,6 (27,6)	23	28,2 (9,9)	3,8 (3,4, -2,89 to 10,59)	0,2590
GGT (U/l)	28	70,1 (64,0)	23	97,5 (77,7)	60,7 (19,1, 22,79 to 98,62)	0,0020
Plaquetas ( $1 \times 10^9/\text{l}$ )	28	155,5 (72,5)	23	147,9 (63,2)	2,3 (3,4, -4,38 to 8,95)	0,4975
Puntuación de MELD‡	27	7,7 (1,9)	21	7,2 (1,8)	-0,5 (0,2, -0,86 to -0,08)	0,0180
Puntuación de Nazer modificada	28	1,4 (1,0)	21	1,1 (0,6)	-0,4 (0,2, -0,91 to 0,08)	0,0960
EQVAS	28	65,9 (23,0)	23	74,3 (16,9)	9,2 (2,9, 3,36 to 14,96)	0,0024
*Basado en un análisis de medidas repetidas con modelos mixtos que usó todos los datos de los pacientes recogidos en el nivel basal y todas las visitas a partir de aquí, hasta e incluyendo la semana 24. †Valores medios absolutos basados en casos observados que no incluyen datos faltantes o datos de pacientes retirados; un paciente se retiró en la semana 23 pero dentro de la ventana especificada para la inclusión de mediciones de plasma y puntuaciones de EQVAS como valores de la semana 24. ‡Análisis a posteriori.						

Los datos de la **Tabla 1** son valores medios absolutos sobre una base de casos observados que no incluyen los datos que faltan ni los datos de los pacientes que abandonaron.  $NCC_{\text{corregido}}$  se refiere a los niveles de cobre no-ceruloplasmina corregidos por el cobre de los complejos tetrahidromolibdato-cobre-albúmina. La UWDRS se refiere a la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Wilson. INR hace referencia al cociente internacional normalizado. ALT se refiere a la alanina aminotransferasa. AST se refiere a la aspartato aminotransferasa. GGT se refiere a la  $\gamma$ -glutamilttransferasa. EQVAS se refiere a la Escala Visual Analógica EuroQoL.

**[0150]** La discapacidad relacionada con la enfermedad mejoró significativamente tras el tratamiento con WTX101 (Tabla 1, **FIG. 3**). Las puntuaciones medias de la UWDRS parte II mejoraron de 6-6 (SD 10-0) al al nivel basal a 4-1 (8-2) en la semana 24 (Tabla 1, **FIG. 3A**). La puntuación UWDRS parte II mejoró al menos un punto en 12 (57%) pacientes y se mantuvo sin cambios en nueve (43%) pacientes; ningún paciente informó de deterioro, salvo un paciente que interrumpió

el tratamiento a las 21 semanas debido a un mayor deterioro de la enfermedad neurológica existente.

**[0151]** Las puntuaciones medias de la UWDRS parte III mejoraron significativamente de 22-8 (21-0) al nivel basal a 16-6 (17-7) en la semana 24 (Tabla 1, **FIG. 3B**). La puntuación UWDRS parte III mejoró en 4 puntos o más en 14 (67%) pacientes y se estabilizó (dentro de los 3 puntos del nivel basal) en cinco (24%) pacientes en la semana 24. Hubo un deterioro de cinco puntos en dos pacientes (10%): un paciente obtuvo una puntuación de 19 al inicio con fluctuaciones entre 16 y 27 durante el estudio, y el segundo paciente obtuvo una puntuación de 3 al inicio y de 8 en las semanas 18 y 24; la discapacidad se calificó como 0 en todo momento en estos pacientes. Sorprendentemente, no se registró ningún caso de empeoramiento neurológico paradójico atribuido al fármaco del estudio en las 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento.

**[0152]** Aunque las mejoras en INR y albúmina desde el inicio hasta la semana 24 fueron estadísticamente significativas, fueron numéricamente pequeñas, lo que indica una función hepática estable (Tabla 1). El estado hepático, estimado mediante la puntuación MELD y la puntuación de Nazer modificada, tampoco varió en gran medida a lo largo del estudio (Tabla 1).

**[0153]** Las mejoras clínicas se reflejaron en un aumento significativo de las puntuaciones medias de la EQ VAS (Tabla 1).

**[0154]** El tratamiento con WTX101 fue generalmente bien tolerado y la mayoría de los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve o moderada (resumidos en la Tabla 2). Se registró un aumento de las concentraciones de enzimas, principalmente ALT, AST o  $\gamma$ -glutamilttransferasa, en las pruebas de función hepática de 11 (39%) de 28 pacientes que recibieron WTX101 a dosis de 30 mg/día o superiores, sin aumento de la bilirrubina. Estos aumentos se produjeron generalmente al cabo de 4-10 semanas, y fueron en su mayoría leves o moderados, todos asintomáticos, y se normalizaron en 1-2 semanas tras ajustes de dosis o interrupción del tratamiento de hasta 6 semanas. La mediana del pico de ALT en estos 11 pacientes fue de 197 U/L (intervalo 101-1341), un aumento de 7-2 veces desde el inicio. Tres (11%) pacientes con aumentos de ALT de entre 14-3 veces y 29-3 veces con respecto al nivel basal interrumpieron el tratamiento. La segunda señal más alta de ALT (615 U/L) se produjo en uno de los primeros pacientes inscritos, que recibió WTX101 a 120 mg/día. El régimen de dosis según protocolo se modificó posteriormente para reducir la dosis máxima a 60 mg/día. El paciente con la señal de ALT más pronunciada (1341 U/L) recibió WTX101 30 mg/día y tuvo elevaciones de ALT (pico de 400 U/L) con tratamiento previo con penicilamina antes de la inscripción. En los tres pacientes en los que se suspendió el fármaco por aumento de las concentraciones de ALT, los resultados anormales de las pruebas hepáticas fueron reversibles y no se asociaron a aumentos notables de la bilirrubina.

**Tabla 2: Efectos adversos y efectos adversos graves durante el tratamiento**

	Número de pacientes ( %)
Pacientes que notifican al menos un acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento	17 (61%)
ALT elevada	8 (29%)
GGT elevada	8 (29%)
AST elevada	7 (25%)
Enzima hepática elevada	4 (14%)
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	3 (11%)
Cefalea	2 (7%)
Tembor	2 (7%)
Náuseas	2 (7%)
Piel seca	2 (7%)
Leucopenia	2 (7%)

(continuación)

	Pacientes que notifican al menos un acontecimiento adverso grave surgido durante el tratamiento	7 (25%)
5	Trastorno psicótico	1 (4%)
	Comportamiento anormal	1 (4%)
	Trastorno de adaptación	1 (4%)
10	Trastorno afectivo	1 (4%)
	Manía	1 (4%)
	Trastorno de personalidad	1 (4%)
15	ALT elevada	1 (4%)
	Enzima hepática elevada (intenso aumento en ALT o AST)	1 (4%)
	Alteración de la marcha	1 (4%)
20	Agranulocitosis	1 (4%)
	Deterioro en el funcionamiento neurológico	1 (4%)

Se enumeran los efectos adversos emergentes del tratamiento que fueron notificados por el investigador en al menos dos pacientes y todos los efectos adversos graves emergentes del tratamiento. Un paciente podría haber tenido más de un acontecimiento adverso o acontecimiento adverso grave. Los siete acontecimientos adversos graves categorizados como trastornos psiquiátricos y como alteraciones de la marcha se evaluaron como poco probables en relación con el fármaco del estudio, mientras que los cuatro acontecimientos restantes estaban posiblemente o probablemente relacionados. Se notificó un trastorno de la adaptación en un paciente, que presentó una exacerbación de la alteración aguda de la situación 6 semanas después (enumerada aquí como un acontecimiento adverso grave). En un paciente diferente, se notificó manía en dos ocasiones distintas en un periodo de 3 semanas durante el estudio de 24 semanas (enumerado aquí como un acontecimiento adverso grave). ALT se refiere a la alanina aminotransferasa. GGT se refiere a la  $\gamma$ -glutamyltransferasa. AST = aspartato aminotransferasa.

**[0155]** Dos (7%) pacientes tuvieron leucopenia y uno (4%) tuvo trombocitopenia informada como probablemente, posiblemente o definitivamente relacionada con el fármaco del estudio; sin embargo, todos se recuperaron después de los ajustes de dosis. Pocos pacientes notificaron acontecimientos adversos gastrointestinales o cutáneos relacionados con el tratamiento del estudio (Tabla 2).

**[0156]** Se notificaron once acontecimientos adversos graves en siete (25%) pacientes: trastornos psiquiátricos (seis acontecimientos en cuatro pacientes), aminotransferasas hepáticas elevadas (dos acontecimientos en dos pacientes, uno de ellos con agranulocitosis), trastornos de la marcha (un acontecimiento) y deterioro del funcionamiento neurológico (un acontecimiento; Tabla 2). Los acontecimientos adversos graves psiquiátricos y las alteraciones de la marcha se evaluaron como remotos o poco probables en relación con el fármaco del estudio debido a manifestaciones de enfermedades neurológicas o psiquiátricas preexistentes, mientras que los otros cuatro acontecimientos adversos graves estaban posible o probablemente relacionados con el tratamiento.

**[0157]** Un paciente tratado previamente que había tenido un empeoramiento neurológico antes de la inscripción tuvo un mayor deterioro neurológico después de la semana 12, a pesar del tratamiento del estudio, y lo interrumpió en la semana 21, con un aumento de tres puntos en el UWDRS parte II y un aumento de 11 puntos en el UWDRS parte III desde el nivel basal. El deterioro neurológico se evaluó como probablemente debido a la progresión natural de la enfermedad, aunque no pudo descartarse la causalidad. Los investigadores interrumpieron el tratamiento de dos (7%) pacientes porque los síntomas psiquiátricos o conductuales les incapacitaron para seguir el protocolo. Estos pacientes mejoraron o mantuvieron sin cambios las puntuaciones UWDRS parte III.

### Debate

**[0158]** Los resultados muestran que WTX101 indujo un rápido control del cobre con reducciones significativas de NCC<sub>corregido</sub> después de aproximadamente 3 meses, acompañado de mejoras tempranas significativas en los síntomas neurológicos y la función en la mayoría de los pacientes. Este estudio fue el primer ensayo prospectivo multinacional realizado en pacientes con enfermedad de Wilson y tenía como objetivo evaluar el tratamiento con un nuevo medicamento oral, WTX101, con importantes ventajas en la administración y la dosificación.

**[0159]** Los tratamientos disponibles anteriormente podían tardar varios años en mostrar una mejoría clínica en pacientes con enfermedad de Wilson. La función hepática podría normalizarse a lo largo de 1-2 años de los regímenes de tratamiento anteriores en la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática o cirrosis compensada en el momento de la

presentación, mientras que la mejoría de los síntomas en aquellos con enfermedad neurológica fue más lenta y podría no mejorar o resolverse con la misma frecuencia que la función hepática. Sin ceñirnos a ninguna teoría en particular, es posible que las rápidas mejoras bioquímicas y clínicas observadas con WTX101 estén posiblemente relacionadas con su novedoso mecanismo de acción hepático, específico del cobre y directo de reducción de las concentraciones de cobre libre tóxico en plasma. El tratamiento de los pacientes que presentaban síntomas neurológicos fue especialmente difícil, ya que aproximadamente la mitad de los que presentaban enfermedad neurológica seguían teniendo signos residuales, incluso después de años de terapia de quelación. Además, el paradójico empeoramiento neurológico precoz podría observarse en pacientes con enfermedad de Wilson neurológica incluso tras el inicio del tratamiento con quelantes estándar, y las deficiencias neurológicas pueden ser irreversibles en un tercio a la mitad de los pacientes. En un estudio de Litwin y colaboradores, se observó un empeoramiento neurológico precoz en 12 (29%) de 42 pacientes con enfermedad de Wilson neurológica tratados con penicilamina, con un tiempo medio hasta el empeoramiento neurológico desde el inicio de 2-3 meses. Litwin et al. Empeoramiento neurológico precoz en pacientes con enfermedad de Wilson. *J. Neurol Sci* 355:162-67 (2015). Potencialmente, la unión de WTX101 al cobre en un complejo proteico inerte y de gran tamaño que no puede redistribuirse al CNS podría ser responsable de la aparente ausencia de empeoramiento neurológico precoz en las primeras 12 semanas de tratamiento. Una posibilidad es que los pacientes tratados previamente pudieran haber recibido terapia de quelación durante un periodo lo suficientemente largo como para que no se observara empeoramiento neurológico con el tratamiento posterior con WTX101; sin embargo, no se registraron casos de empeoramiento neurológico precoz en pacientes sin tratamiento. Un paciente tratado previamente (<28 días de zinc) con empeoramiento neurológico antes de la inscripción tuvo un mayor deterioro neurológico, a pesar del aumento de la dosis, debido a una respuesta clínica inadecuada a WTX101, y el tratamiento del estudio se interrumpió en la semana 21. Aunque el deterioro neurológico se evaluó como probablemente debido a la progresión natural de la enfermedad, no pudo descartarse la causalidad. Además del paciente que interrumpió en la semana 21, otros dos participantes interrumpieron el tratamiento con WTX101 por motivos neurológicos o psiquiátricos. Las manifestaciones neurológicas, psiquiátricas o una combinación de ambas ocurren con frecuencia en pacientes con enfermedad de Wilson y fueron responsables de que estos dos participantes fueran incapaces de seguir los procedimientos del estudio. Las afecciones psiquiátricas preexistentes también requirieron varios ingresos hospitalarios durante el estudio, que por definición se documentaron como acontecimientos adversos graves. De hecho, ocho de los 11 acontecimientos adversos graves notificados fueron de naturaleza neurológica o psiquiátrica y ocurrieron en cinco pacientes.

**[0160]** La función hepática sintética pareció ser estable con WTX101 durante el estudio de 24 semanas, como lo muestran los resultados de las concentraciones de INR y albúmina. Este hallazgo se observó en todos los pacientes, independientemente de que presentaran o no indicios de cirrosis. Cabe destacar que se observaron aumentos reversibles de las pruebas de función hepática en el 39% de los pacientes de nuestro estudio, independientemente del estadio de la enfermedad hepática. Los aumentos se produjeron entre 4 y 10 semanas después del inicio, a partir de 30 mg/día, y fueron en su mayoría leves o moderados. Los pacientes que presentaron elevaciones eran todos asintomáticos con respecto a su enfermedad hepática. Los resultados de las pruebas de función hepática se normalizaron en 1-2 semanas tras los ajustes de dosis o la interrupción del tratamiento. No se observaron aumentos notables de la bilirrubina en los pacientes con aumento de los resultados de las pruebas de función hepática, incluidos los que suspendieron el fármaco, lo que indica la ausencia de lesiones hepáticas graves inducidas por el fármaco. En pacientes con enfermedad de Wilson tratados con tetratiomolibdato de amonio se produjeron aumentos reversibles, tempranos y dependientes de la dosis similares de las aminotransferasas, que también respondieron a la reducción de la dosis o a la interrupción del tratamiento. Sin embargo, no se notificaron anomalías similares en las pruebas hepáticas con el uso de tetratiomolibdato en pacientes sin enfermedad hepática o cirrosis biliar primaria, lo que sugiere que los efectos observados son específicos de la enfermedad de Wilson. Uno de los mecanismos del aumento de los niveles de enzimas hepáticas en respuesta al tratamiento con WTX101 podría estar relacionado con su actividad moduladora del cobre, de forma que la eliminación del cobre de las reservas hepáticas, incluida la metalotioneína, condujera a un aumento transitorio posterior de las aminotransferasas hepáticas. Sin embargo, aún queda por dilucidar el mecanismo exacto.

**[0161]** Los tratamientos disponibles anteriormente para la enfermedad de Wilson estaban sujetos a otros acontecimientos adversos potencialmente graves que con frecuencia conducían a la interrupción y a cambios en el tratamiento. En un estudio retrospectivo, el 32% de los pacientes que tomaban quelantes y el 11% de los que tomaban zinc interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos. La penicilamina se asocia a reacciones tempranas de sensibilidad, como fiebre y erupción cutánea, y a diversas reacciones cutáneas, y a reacciones posteriores, como el síndrome lúpico y la nefrotoxicidad. En una cohorte polaca, el 40% de los niños tratados con zinc presentaron efectos adversos gastrointestinales. Wiemicka et al., Efectos secundarios gastrointestinales en niños con enfermedad de Wilson tratados con sulfato de zinc. *World J Gastroenterol* 19:4356-62 (2013). En nuestro estudio, dos pacientes notificaron náuseas o sequedad cutánea relacionadas con el tratamiento, pero en general fueron leves o moderadas y no obligaron a interrumpirlo. Seis pacientes interrumpieron el tratamiento del estudio. Estas interrupciones reflejan la naturaleza crónica y vital de los pacientes sintomáticos con enfermedad de Wilson, la mayoría de los cuales presentan diversos grados de manifestaciones neurológicas o psiquiátricas, y el enfoque exploratorio en el que hubo que modificar la pauta posológica inicial.

**[0162]** Los tratamientos disponibles anteriormente para la enfermedad de Wilson se prescribían en múltiples dosis diarias, hasta cuatro veces al día, y debían tomarse sin alimentos. Los estudios sugieren que hasta el 45% de los pacientes tratados con las terapias actuales tienen una adherencia a largo plazo deficiente o problemática. El incumplimiento de la terapia de por vida podría provocar la reaparición de los síntomas y la progresión de la enfermedad hepática, o síntomas



neurológicos o psiquiátricos, aunque existe variabilidad individual en el tiempo. WTX101 puede administrarse una vez al día por vía oral, lo que podría mejorar el cumplimiento terapéutico y los resultados en los pacientes.

**[0163]** Aunque el tamaño de la muestra es suficiente para un ensayo de fase 2 en una enfermedad huérfana, es relativamente pequeño cuando se evalúan los resultados en una enfermedad clínicamente heterogénea. Sin embargo, todos los resultados fueron coherentes independientemente del parámetro de evaluación aplicado, lo que respalda el efecto beneficioso global de WTX101 en la población estudiada. Se excluyó a los pacientes con enfermedad hepática descompensada con puntuaciones MELD elevadas. Fue necesaria una población mixta de pacientes sin tratamiento y previamente tratados debido a las dificultades de inscripción asociadas a una enfermedad rara, y dado que la enfermedad de Wilson suele tratarse muy rápidamente tras el diagnóstico. La inclusión de esta población en nuestro estudio también permitió evaluar los efectos de WTX101 en pacientes que habían recibido previamente terapia de quelación o zinc. El ensayo no estaba controlado y era abierto. Aunque un control interno es deseable, esto no siempre es factible en el desarrollo temprano de fármacos para enfermedades raras. Sin embargo, hubo mejoras en los resultados no susceptibles de sesgo, incluidos el control del cobre y la función hepática. Aunque el ensayo fue de duración relativamente corta, se están realizando estudios de prolongación para seguir investigando la seguridad y eficacia a largo plazo de WTX101.

**[0164]** En conclusión, el tratamiento con WTX101 redujo rápidamente el cobre libre en pacientes con enfermedad de Wilson, y este control del cobre se asoció con una reducción de la discapacidad, una mejora del estado neurológico y una función hepática estable durante 24 semanas. Con ajustes de dosis, WTX101 mostró un perfil de seguridad favorable con una pauta sencilla de dosificación oral una vez al día sin efectos alimentarios. Por tanto, WTX101 tiene potencial para abordar varias necesidades clínicas no cubiertas.

#### **Ejemplo 2: Eficacia y seguridad a largo plazo de WTX101 en la enfermedad de Wilson: Datos de una ampliación en curso de un estudio de fase 2.**

**[0165]** En el Ejemplo 1, la monoterapia oral con WTX101 una vez al día redujo y controló rápidamente el CCN, mejoró la discapacidad y el estado neurológico, sin empeoramiento neurológico temprano inducido por el fármaco, y estabilizó la función hepática en pacientes con WD después de 24 semanas. Los datos de eficacia y seguridad de 72 semanas del periodo de prolongación en curso del estudio de fase 2 representan el primer informe prospectivo sobre el control de la enfermedad a largo plazo con WTX101 en la WD.

**[0166]** El Ejemplo 1 fue un ensayo multicéntrico abierto de un solo brazo de fase 2 realizado en 28 adultos con un diagnóstico de WD establecido por una puntuación de Leipzig  $\geq 4$ . Para su inclusión, los niveles de NCC debían estar por encima del límite inferior del intervalo de referencia normal ( $\geq 0,8 \mu\text{M}$ ). Los participantes no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad de Huntington ( $n=9$ ) o habían recibido tratamiento previo con quelación o zinc durante  $\leq 24$  meses ( $<28$  días,  $n=9$ ; de 28 días a 2 años,  $n=10$ ). Los participantes recibieron WTX101 durante 24 semanas utilizando un régimen de dosificación guiado por la respuesta con dosis individualizadas de entre 15 y 120 mg/día basadas en los niveles de NCC, las evaluaciones clínicas y los criterios de seguridad.

**[0167]** Se recopilaron datos de las primeras 72 semanas del periodo de prolongación para los siguientes parámetros: (a) Niveles de NCC, corregidos para el cobre unido contenido en los complejos de tetratiomolibdato-cobre-albúmina ( $\text{NCC}_{\text{corregido}}$ ); (b) Estado hepático, medido mediante medidas de laboratorio estándar y también mediante la puntuación del Modelo para la Enfermedad Hepática Terminal (MELD) (basada en la bilirrubina, la creatinina y el cociente internacional normalizado [INR]); (c) Discapacidad comunicada por el paciente mediante la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Wilson (UWDRS) parte II, y estado neurológico mediante la UWDRS parte III; y (d) La seguridad se muestra a continuación.

**[0168]** Al inicio del estudio básico, el 46% de los pacientes tenían cirrosis hepática según los antecedentes médicos ( $n=7$ ) o por estimaciones del índice de relación AST/plaquetas ( $n=6$ ). En la semana 24, o en la última dosis recibida para los pacientes con interrupción precoz, las dosis diarias fueron de 15 mg para 6 pacientes, 30 mg para 13 pacientes y 60 mg para 9 pacientes. Los 22 pacientes que completaron el estudio básico inicial de 24 semanas participaron en el periodo de ampliación descrito en este Ejemplo.

**[0169]** Veinte pacientes completaron el tratamiento hasta la semana 72. Una paciente interrumpió el tratamiento debido a su deseo de concebir. Un paciente no pudo cumplir los procedimientos del estudio debido al curso progresivo de la enfermedad a pesar del tratamiento en curso.

**Tabla 3. Demografía y características de los participantes en la línea de base de los periodos central y de prolongación.**

Característica	Nivel basal del periodo principal (semana 0) N=28	Inicio del periodo de prolongación (semana 24) N=22
Edad media (intervalo), años	34,1 (18-64)	36,5 (18-64)
Sexo femenino, n (%)	15 (54)	12(55)
NCC <sub>corregido</sub> , µM	3,6 ± 0,4	0,9 ± 0,2
Puntuación de la parte II de UWDRS	6,6 ± 1,9	4,1 ± 1,8
Puntuación de la parte III de UWDRS	22,8 ± 4,0	16,6 ± 3,9
Puntuación de MELD	7,7 ± 0,4	7,2 ± 0,4
ALT, U/l	42,6 ± 6,2	36,8 ± 3,9
Albumina, g/l	39,2 ± 1,0	40,9 ± 0,7
INR 1	.11 ± 0,0	1,06 ± 0,0
Media ± error estándar a menos que se establezca		

#### **Niveles de cobre libre en plasma**

[0170] La media (SEM) elevada de NCC<sub>corregido</sub> al inicio (3,6 [0,4] µM) se redujo y controló en la semana 24 (0,9 [0,2] µM) y permaneció controlada en la semana 72 (0,5 [0,2] µM) (FIG. 4).

#### **Función hepática**

[0171] Los niveles medios de INR, albúmina, ALT y la puntuación MELD parecieron mejorar o no cambiar entre la semana 24 y la semana 72, lo que indica estabilidad de la función hepática (FIG. 5).

[0172] Las elevaciones reversibles de ALT que requirieron ajustes de dosis, observadas en el 39% de los pacientes (a ≥30 mg/día) hasta la semana 24 (Ejemplo 1), no se observaron en la prolongación.

[0173] Los pacientes mostraron mejoras continuas en la puntuación media de discapacidad UWDRS y en la puntuación de signos neurológicos desde la semana 24 hasta la 72 (FIG. 6).

[0174] WTX101 fue generalmente bien tolerado durante 72 semanas de tratamiento. En general, el número de acontecimientos adversos (AA) y graves (EAG) notificados disminuyó alrededor de un 50% de las semanas 1-24 a las semanas 25-72 (FIG. 7, Tabla 4). Entre las semanas 24 y 72, el 89% de los AE fueron leves o moderados, y el 89% se consideraron no relacionados o probablemente no relacionados con el tratamiento.

[0175] Al inicio del estudio, los recuentos bajos de plaquetas (56%) y neutrófilos (32%) eran comunes, con informes similares a lo largo del seguimiento. La mayoría de los casos no iban acompañados de niveles bajos de NCC y era poco probable que reflejaran una deficiencia de cobre. Durante el periodo de seguimiento, los niveles bajos de hemoglobina fueron infrecuentes: El 5,2% de las mediciones se situaron por debajo del intervalo normal y 7 pacientes tuvieron hemoglobina baja en algún momento, pero ninguna medición fue inferior a 100 g/L. Dos sujetos presentaron evidencia de neutropenia acompañada de anemia leve y niveles bajos de NCC, potencialmente consistentes con deficiencia de cobre en la semana 36 y 72, respectivamente; ambos respondieron rápidamente a la reducción de la dosis.

Tabla 4. AE durante los periodos básico y de prolongación

	Número de pacientes con ≥1 SAE por término preferido notificado por el investigador	WTX101	Relación con el fármaco del estudio como fue considerado por el investigador
5	Nivel basal hasta la semana 24	11 acontecimientos en 7 pacientes	
10	Trastorno psicótico	1	No relacionado
	Comportamiento anormal	1	No relacionado
	Trastorno de adaptación	1	No relacionado
15	Trastorno afectivo	1	No relacionado
	Manía	1	Poco probable
	Trastorno de personalidad	1	Poco probable
20	ALT elevada	1	Posible
	Enzima hepática elevada (elevación grave de ALT/AST)	1	Probable
	Alteración de la marcha	1	Poco probable
25	Agranulocitosis	1	Probable
	Deterioro en la función neurológica	1	Posible (probablemente debido a la progresión de la enfermedad)
30	Después de la semana 24	6 acontecimientos en 5 pacientes	
	Manía (semana 38)	1	Poco probable
35	Lumbalgia aguda (semana 37)	1	No relacionado
	Exacerbación de EW* (semana 46)	1	Posible (probablemente debido a la progresión de la enfermedad)
40	Neutropenia† (semana 36)	1	Posible
	Mareos‡ (semana 113)	1	Posible
	Pérdida de consciencia‡ (semana 113)	1	Posible
45	*Un paciente con un tratamiento para enfermedad progresiva sufrió una exacerbación neuropsiquiátrica a pesar del tratamiento en curso. Aunque el SAE se evaluó como probablemente debido al empeoramiento de la EW, no se pudo descartar la causalidad y el investigador consideró el SAE como posiblemente relacionado con el fármaco del estudio; la dosis se mantuvo.		
	†La neutropenia de grado 1 se normalizó con la reducción de la dosis.		
50	‡Un paciente notificó que se sentía aturdido, mareado, y luego se desmayó y fue hospitalizado durante la noche (causa desconocida).		

[0176] Las mejoras iniciales en los niveles de cobre libre y el estado hepático y neurológico se mantuvieron o mejoraron aún más con WTX101 entre las semanas 24 y 72, lo que demuestra que WTX101 una vez al día proporciona un control a largo plazo de la enfermedad en la WD. WTX101 es bien tolerado en pacientes con WD más allá de las 24 semanas de tratamiento. Estos hallazgos, junto con su sencillo régimen de dosificación, indican que WTX101 aborda varias necesidades no cubiertas en el tratamiento de la WD.

**Ejemplo 3: Un estudio de fase 3, aleatorizado, ciego a la evaluación, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de WTX101 administrado durante 48 semanas frente al tratamiento estándar en sujetos con enfermedad de Wilson mayores de 18 años con una fase de prolongación de hasta 60 meses.**

#### Resumen del diseño del estudio

[0177] Se llevará a cabo un estudio multicéntrico aleatorizado, ciego a los evaluadores, en el que se evaluará la eficacia y la seguridad de un régimen de dosificación individualizado de WTX101 administrado durante 48 semanas, en

comparación con SoC, en sujetos WD de 18 años o más.

**[0178]** Se reclutarán aproximadamente 102 sujetos en aproximadamente 5 a 10 centros norteamericanos y 15 a 25 centros en el resto del mundo.

**[0179]** Los sujetos elegibles con WD, que han recibido terapia SoC (es decir, terapia de quelación con penicilamina o trientina, terapia de Zn, o una combinación de terapia de quelación y Zn) durante >28 días (Cohorte 1), o que son ingenuos al tratamiento o que han recibido terapia SoC (es decir, (es decir, terapia de quelación con penicilamina o trientina, terapia con Zn o una combinación de terapia de quelación y Zn) durante ≤28 días (Cohorte 2), se asignarán aleatoriamente en una proporción de 2:1 al tratamiento con WTX101 o SoC (ya sea como terapia continuada en la Cohorte 1 o como terapia continuada o inicial en la Cohorte 2). La aleatorización se estratificará en función del tratamiento previo con SoC.

**[0180]** Los sujetos que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión serán inscritos en el estudio y estudiados como pacientes ambulatorios. Los sujetos tratados previamente y aleatorizados para recibir WTX101 deberán someterse a un lavado de ≥48 horas del tratamiento previo con SoC inmediatamente antes de iniciar el tratamiento con WTX101. Los sujetos elegibles aleatorizados a WTX101 recibirán WTX101 en forma de comprimidos de liberación retardada para administración oral a dosis que oscilan entre 15 mg en días alternos (QOD) y 60 mg QD. Una dosis máxima de hasta 90 mg QD debe ser discutida y acordada con el Monitor Médico y sólo si se cumplen los siguientes criterios: El  $NCC_{\text{corregido}}$  es > límite superior de la normalidad (LSN); la alanina aminotransferasa (ALT) es <2 × LSN; y los parámetros hematológicos (hemoglobina, plaquetas y neutrófilos) se mantienen por encima de los umbrales que requieren modificación de la dosis según la Tabla 1. Las evaluaciones de eficacia y seguridad se realizarán en las visitas programadas, mientras que los acontecimientos adversos y la medicación concomitante se controlarán de forma continua durante todo el estudio.

**[0181]** El esquema de visitas consistirá en la Visita de Selección, la Visita de Inscripción, la Fase de Tratamiento y una Visita de Fin de Estudio (EOS) (o de Terminación Temprana [ET]). El calendario de visitas se resume a continuación.

**[0182]** La Visita de Cribado tendrá lugar dentro de los 28 días anteriores a la Visita de Inscripción (Día 1). Después de la visita del Día 1, se realizará una evaluación telefónica en la Semana 1, Semana 2, Semana 30 y Semana 42 (Día 8, Día 15, Día 211 y Día 295, respectivamente) seguida de visitas de estudio en la Semana 4, Semana 6, Semana 8, Semana 12, Semana 18, Semana 24, Semana 36 y Semana 48 (Día 29, Día 43, Día 57, Día 85, Día 127, Día 169, Día 253 y Día 337, respectivamente).

**[0183]** A los sujetos que hayan completado el período de tratamiento de 48 semanas se les ofrecerá la oportunidad de participar en una Fase de Prolongación del estudio para evaluar la seguridad a largo plazo y la durabilidad del efecto del tratamiento con WTX101. Si el sujeto no decide participar en esta Fase de Prolongación, será asistido en su transición a SoC para WD bajo la guía de su médico local.

**[0184]** La Visita EOS se realizará en la Semana 52 (Día 365) sólo para los sujetos que no entren en la Fase de Prolongación. Para cada sujeto que no entre en la Fase de Prolongación, la fase principal del estudio finalizará aproximadamente 52 semanas (~365 días) después del inicio del tratamiento el Día 1 (48 semanas de tratamiento con una Visita de EOS 4 semanas después de la fecha de la última dosis). Para cada sujeto que entre en la Fase de Prolongación, la fase principal del estudio finalizará aproximadamente 48 semanas (Día 337) después del inicio del tratamiento el Día 1.

#### ***Modificación de la dosis para sujetos individuales***

**[0185]** Los criterios específicos para la interrupción temporal de la dosificación o la restricción de los aumentos de dosis de WTX101 se detallan en la Tabla 5.

Tabla 5: Modificación de la dosis individual

Prueba	Resultado	Condiciones	Acción con la administración de WTX101	Cambios en la monitorización de la seguridad	Reexposición <sup>b,c</sup>
ALT	Aumento >5 x desde el nivel basal	ALT por encima del intervalo de la normalidad en el nivel basal	Interrupción temporal	Ponerse en contacto con el sujeto en 48 horas para concertar la repetición de la prueba Repetición semanal de la prueba	15 mg QD cuando el aumento de ALT <2 x desde el nivel basal
>5 x ULN	ALT dentro del intervalo de la normalidad en el nivel basal	Interrupción temporal	Ponerse en contacto con el sujeto en 48 horas para concertar la repetición de la prueba Repetición semanal de la prueba	15 mg QD cuando ALT <2 x ULN	
Aumento > 2 x desde el nivel basal	ALT por encima del intervalo de la normalidad en el nivel basal	Reducir la dosis hasta el nivel previo de dosis si ha ocurrido el ajuste ascendente de la dosis o reducir la dosis hasta 15 mg QOD si está con 15 mg QD. Ningún aumento más de la dosis hasta la resolución de la anomalía.	Repetición semanal de la prueba	No procede.	
>2 x ULN	ALT por encima del intervalo de la normalidad en el nivel basal	Reducir la dosis hasta el nivel previo de dosis si ha ocurrido el ajuste ascendente de la dosis o reducir la dosis hasta 15 mg QOD si está con 15 mg QD. Ningún aumento más de la dosis hasta la resolución de la anomalía.	Repetición semanal de la prueba	No procede.	
Hemoglobina	<8 g/dl en ausencia de sangrado	Ninguna	Interrupción temporal	Repetición semanal de la prueba	15 mg QD cuando Hgb y otros parámetros hemo (neutrófilos y plaquetas) están en el nivel basal.
Disminución >30 % desde el nivel basal	Ninguna	Reducir la dosis hasta el nivel previo de dosis si ha ocurrido el ajuste ascendente de	Repetición semanal de la prueba	No procede.	

(continuación)

Prueba	Resultado	Condiciones	Acción con la administración de WTX101	Cambios en la monitorización de la seguridad	Reexposición <sup>b,c</sup>
			la dosis o reducir la dosis hasta 15 mg QOD si está con 15 mg QD. Ningún aumento más de la dosis hasta la resolución de la anomalía.		
Plaquetas	<30.000 $\mu$ l	Ninguna	Interrupción temporal	Repetición semanal de la prueba	15 mg QD cuando Hgb y otros parámetros hemo (neutrófilos y plaquetas) están en el nivel basal.
	Disminución >30 % desde el nivel basal	Plaquetas por debajo del intervalo de la normalidad en el nivel basal	Reducir la dosis hasta el nivel previo de dosis si ha ocurrido el ajuste ascendente de la dosis o reducir la dosis hasta 15 mg QOD si está con 15 mg QD. Ningún aumento más de la dosis hasta la resolución de la anomalía.	Repetición semanal de la prueba	No procede.
Neutrófilos	<1,0 $\times 10^3/\mu$	Ninguna	Interrupción temporal	Repetición semanal de la prueba	15 mg QD cuando Hgb y otros parámetros hemo (neutrófilos y plaquetas) están en el nivel basal.
	Disminución >30 % desde el nivel basal	Neutrófilos por debajo del intervalo de la normalidad en el nivel basal	Reducir la dosis hasta el nivel previo de dosis si ha ocurrido el ajuste ascendente de la dosis o reducir la dosis hasta 15 mg QOD si está con 15 mg QD. Ningún aumento más de la dosis hasta la resolución de la anomalía.	Repetición semanal de la prueba	No procede.
Bilirrubina	>2 x ULN y ALT >3 x ULN	Ninguna	Interrupción temporal	Repetición semanal de la prueba	15 mg QD cuando la bilirrubina es inferior a ULN.
Examen neurológico de la parte III de UWDRS	Aumento $\geq 4$ puntos si el nivel basal <20, aumento $\geq 6$ punto si el nivel basal $\geq 20$ , O signos clínicamente significativos de empeoramiento neurológico	2 o más momentos de tiempo, O claro patrón de empeoramiento	Interrupción temporal	Repetición semanal de la prueba de UWDRS	50 % de la dosis previa cuando UWDRS se ha estabilizado como se muestra por 2 evaluaciones consecutivas sin aumento y después del análisis con el monitor médico.

(continuación)

Prueba	Resultado	Condiciones	Acción con la administración de WTX101	Cambios en la monitorización de la seguridad	Reexposición <sup>b,c</sup>
5	a. Para cambios en la monitorización de la seguridad, la repetición semanal de la prueba para parámetros de laboratorio puede ser completada por una enfermera de atención a domicilio si no está programada una visita rutinaria del estudio durante este periodo de tiempo.				
10	b. Se permitirá un máximo de 3 reexposiciones.				
15	c. Para reexposiciones, los pacientes que estuvieron con 15 mg QOD deben volver a ser expuestos a la dosis de 15 mg QOD.				
	ALT = alanina aminotransferasa; Hemo = hematológico; Hgb = hemoglobina; QD = una vez al día; QOD = cada dos días; ULN = límite superior de la normalidad; UWDRS = Escala unificada de valoración de la enfermedad de Wilson.				

**[0186]** Deben obtenerse dos resultados consecutivos (es decir, obtenidos en 2 visitas de estudio consecutivas) en parámetros preespecificados consistentes con toxicidad o empeoramiento de parámetros de laboratorio específicos o UWDRS Parte III, para que se apliquen los Criterios de Modificación de Dosis. Se repetirán semanalmente las pruebas hasta que los resultados vuelvan a la línea de base o estén dentro de los límites normales. Las pruebas se repetirán dos semanas después. Si los resultados se mantienen en los límites basales o en los límites normales, se reiniciará la programación según el protocolo.

#### **Duración del estudio**

**[0187]** Para cada sujeto, la fase principal del estudio finalizará aproximadamente 52 semanas (-365 días) después del inicio del tratamiento en el Día 1 del estudio (48 semanas de tratamiento con una Visita EOS que tendrá lugar 4 semanas después de la fecha de la última dosis, si el sujeto no entra en la Fase de Prolongación). A los sujetos que hayan completado el período de tratamiento de 48 semanas se les ofrecerá la oportunidad de participar en una Fase de Prolongación para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de WTX101. Si el sujeto decide no participar en la Fase de Prolongación, será asistido en su transición a SoC para WD bajo la guía de su médico local.

**[0188]** Si el Investigador considera necesaria una evaluación clínica adicional fuera del cronograma de visitas, o si el sujeto cumple con los criterios de modificación de dosis, entonces pueden ocurrir visitas no programadas. Además, si hay un claro deterioro neurológico, demostrado por signos o síntomas de empeoramiento neurológico, se realizarán evaluaciones neurológicas adicionales a discreción del Investigador.

**[0189]** A todos los sujetos que completen el período de 48 semanas de tratamiento aleatorizado en WTX101-301 se les ofrecerá la oportunidad de participar en una Fase de Prolongación abierta de hasta 60 meses en la que recibirán la terapia con WTX101. El propósito de la Fase de Prolongación es evaluar la durabilidad y establecer la seguridad y eficacia a largo plazo de WTX101. Los sujetos sólo podrán permanecer en la Fase de Prolongación hasta que WTX101 esté disponible comercialmente en sus respectivos países.

#### **Grupos de tratamiento**

**[0190]** Los sujetos serán tratados con 15 mg QOD a 60 mg QD de WTX101 o terapia SoC. Los sujetos serán asignados aleatoriamente a 1 de 2 cohortes: Cohorte 1 - sujetos tratados durante >28 días con quelación o terapia de Zn o una combinación de ambas, quelación y terapia de Zn, o Cohorte 2 - sujetos que no han recibido tratamiento o que han sido tratados previamente con quelación o terapia de Zn o una combinación de ambas, quelación y terapia de Zn durante ≤28 días.

#### **Justificación de la dosis**

**[0191]** La dosis de WTX101 se ajustará en sujetos individuales, según corresponda, sobre la base de las pautas especificadas en el protocolo. En la Tabla 5 se presenta una guía de dosificación detallada para las modificaciones de la dosis de WTX101.

**[0192]** La dosis inicial de WTX101 es de 15 mg QD para todos los sujetos. Después de 4 semanas, la dosificación posterior de WTX101 será individualizada. La guía de dosificación se basa en diversos factores, como la química clínica y la hematología, la evaluación clínica, la seguridad y el NCC<sub>corregido</sub>.

**[0193]** Los aumentos de dosis son posibles a discreción del Investigador Principal en incrementos de 15 mg con un intervalo de al menos 4 semanas si la enfermedad no está adecuadamente controlada, teniendo en cuenta el estado clínico del sujeto y los niveles de Cu libre en sangre, medidos por NCC/NCC<sub>corrected</sub>, y no se aplica ninguno de los Criterios de Modificación de Dosis. Tras el aumento de la dosis, se controlarán los acontecimientos adversos y las evaluaciones de

laboratorio cada 2 semanas durante un periodo de 4 semanas. Si no hay programada una visita rutinaria al estudio durante este periodo de tiempo, una enfermera de atención domiciliaria puede realizar estas evaluaciones.

**[0194]** Cuando los niveles de  $NCC_{\text{corregido}}$  han caído dentro del intervalo normal ( $<2.3 \mu\text{mol/L}$ ), y el estado clínico del sujeto es estable o ha mejorado durante 2 evaluaciones consecutivas, la dosis de WTX101 puede mantenerse o reducirse a discreción del Investigador Principal. Para evitar el sobretratamiento, la dosis puede reducirse en cualquier momento, a discreción del investigador principal, guiándose por lo siguiente: si el estado clínico del sujeto indica un posible sobretratamiento y/o los valores de  $NCC/NCC_{\text{corregido}}$  están por debajo del intervalo normal. Sin embargo, el uso del  $NCC_{\text{corregido}}$  como criterio para el ajuste de la dosis es opcional, lo que refleja las diferentes prácticas clínicas entre los centros del estudio global. La dosis debe reducirse o interrumpirse si se cumple alguno de los Criterios de Modificación de la Dosis.

#### **Administración del fármaco del estudio**

**[0195]** WTX101 se suministrará en forma de comprimidos que contienen 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina para administración oral. WTX101 se administrará en dosis que oscilarán entre 15 mg QOD y 60 mg QD. Una dosis máxima de hasta 90 mg QD debe ser discutida y acordada con el Monitor Médico y sólo si se cumplen los siguientes criterios:  $NCC_{\text{corregido}}$  es  $>ULN$ ; ALT es  $<2 \times ULN$ ; y los parámetros hematológicos (hemoglobina, plaquetas y neutrófilos) se mantienen por encima de los umbrales que requieren modificación de la dosis según la Tabla 1.

**[0196]** WTX101 se administrará durante el periodo de tratamiento de 48 semanas QD o QOD (dosificado por la mañana), en ayunas (1 hora antes o 2 horas después de las comidas). Además, a continuación se incluyen detalles sobre la administración de WTX101.

**[0197]** A lo largo del estudio se utilizará una dosificación individualizada de WTX101 basada en los siguientes parámetros: Criterios clínicos: la dosificación se basa en el estado hepático y neurológico;  $NCC_{\text{corregido}}$ : la dosificación se basa en los niveles de  $NCC$  ajustados a la cantidad de Cu unido a la TPC de WTX101; y Control de la seguridad: los criterios de modificación de la dosis se basan en evaluaciones periódicas de los efectos hematológicos reconocidos de la disminución de Cu, pruebas hepáticas y pruebas neurológicas.

**[0198]** La dosis de WTX101 también puede reducirse si ocurre un acontecimiento adverso que requiera una reducción de la dosis. La guía de dosificación asociada con acontecimientos específicos se proporciona en los Criterios de Modificación de Dosis (Tabla 5); las reducciones de dosis para otros acontecimientos serán manejadas por el Investigador Principal del centro (o Subinvestigador, si corresponde) caso por caso en colaboración con el Monitor Médico.

**[0199]** En todos los sujetos, WTX101 se administrará a una dosis inicial de 15 mg QD el Día 1, continuando durante las primeras 4 semanas. Después de 4 semanas, se puede realizar un aumento de dosis a 30 mg QD a discreción del Investigador Principal, si la enfermedad no está adecuadamente controlada, teniendo en cuenta el estado clínico del sujeto y los niveles de Cu libre en sangre, medidos por  $NCC/NCC_{\text{corrected}}$ , y no se aplica ninguno de los Criterios de Modificación de Dosis. Es posible aumentar la dosis a discreción del investigador principal en incrementos de 15 mg con un intervalo mínimo de 4 semanas siguiendo los mismos criterios antes mencionados.

**[0200]** Cuando los niveles de  $NCC_{\text{corregido}}$  han caído dentro del intervalo normal ( $<2.3 \mu\text{mol/L}$ ), y/o el estado clínico del sujeto es estable o ha mejorado durante 2 evaluaciones consecutivas, la dosis de WTX101 puede mantenerse o reducirse a discreción del Investigador Principal. Para evitar el sobretratamiento, la dosis puede reducirse en cualquier momento, a discreción del investigador principal, guiándose por lo siguiente: si el estado clínico del sujeto indica un posible sobretratamiento y/o los valores de  $NCC/NCC_{\text{corregido}}$  están por debajo del intervalo normal. Sin embargo, el uso del  $NCC_{\text{corregido}}$  como criterio para el ajuste de la dosis es opcional, lo que refleja las diferentes prácticas clínicas entre los centros del estudio global. La dosis debe reducirse o interrumpirse si se cumple alguno de los Criterios de Modificación de la Dosis.

**[0201]** La dosis máxima prevista es de 60 mg QD, pero pueden considerarse dosis más altas en función de cada caso en colaboración con el Monitor Médico. Una dosis máxima de hasta 90 mg QD debe ser discutida y acordada con el Monitor Médico y sólo si se cumplen los siguientes criterios:  $NCC_{\text{corregido}}$  es  $>ULN$ ; ALT es  $<2 \times ULN$ ; y los parámetros hematológicos (hemoglobina, plaquetas y neutrófilos) permanecen por encima de los umbrales que requieren modificación de la dosis según la Tabla 5.

**[0202]** Para una mayor precisión en las mediciones, se siguen los siguientes parámetros. Los estrógenos pueden interferir en la excreción biliar de Cu. La vitamina E se ha utilizado como terapia coadyuvante en los regímenes de tratamiento de las enfermedades transmisibles. Los sujetos no deben utilizar vitaminas y/o minerales que contengan Cu, Zn o Mo. Se sabe que los medios de contraste que contienen gadolinio y yodo interfieren con las pruebas de Mo. Se solicita que no se utilicen medios de contraste que contengan gadolinio y yodo en las 96 horas previas a la prueba Mo. Se sabe que los medios de contraste que contienen bario interfieren con las pruebas de Cu. Se solicita que no se utilicen medios de contraste que contengan bario en las 96 horas previas a la prueba de Cu. Los sujetos deben evitar la ingesta de alimentos y bebidas con alto contenido de Cu durante toda la duración del estudio.



**[0203]** Tras la aleatorización y el lavado (si procede), los sujetos volverán para las visitas y procedimientos: las visitas de la Semana 1 a la Semana 30 y la Visita de la Semana 42 tendrán lugar en un plazo de  $\pm 3$  días de la hora programada; la Visita de la Semana 36 y la Visita de la Semana 48 tendrán lugar en un plazo de  $\pm 7$  días de la hora programada.

## 5 **Evaluaciones de Eficacia**

**[0204]** La evaluación primaria de la eficacia será el control del Cu libre, medido como el cambio porcentual desde el nivel basal (Día 1) hasta las 48 semanas en los niveles de NCC. Para los sujetos tratados con WTX101, el nivel de NCC se corregirá en función de la cantidad de Cu unido al Complejo Tripartito (TPC) de WTX101.

**[0205]** Las evaluaciones secundarias de eficacia incluyen las siguientes: Estado hepático mediante la puntuación MELD; discapacidad mediante la UWDRS Parte II; estado neurológico mediante la UWDRS Parte III; estado clínico mediante la Clinical Global Impression Scale (escala de puntos 1 y 2); y tasa de respuesta al NCC.

**[0206]** Las evaluaciones terciarias de eficacia incluyen lo siguiente: Evaluación individualizada de los 3 síntomas más molestos de cada sujeto; fibrosis hepática mediante el índice FIB-4 y la elastografía transitoria; estado hepático mediante la puntuación de Nazer modificada; síntomas psiquiátricos mediante el BPRS-24; y medidas de los criterios de valoración de CdV/PRO mediante el EQ-5D y el TSQM-9. Las evaluaciones exploratorias de la eficacia incluyen lo siguiente:

**[0207]** Evaluaciones del control de Cu utilizando medidas exploratorias de Cu total, Cu libre, PUF-Cu y especiación de Cu en plasma; Evaluación de los niveles de Mo en plasma; Evaluación de Cu y Mo en orina de 24 horas; Evaluación de la prueba de marcha cronometrada de 25F; Evaluación del 9-HPT; Evaluación de la prueba no verbal de interferencia de Stroop; y Evaluación de la prueba de amplitud de dígitos.

## 25 **Estadísticas**

**[0208]** Todos los análisis estadísticos se realizarán según los procedimientos reconocidos en la materia. A continuación se ofrece una descripción general de los métodos estadísticos que se utilizarán para analizar los datos de eficacia y seguridad. Los análisis estadísticos se realizarán con SAS®, versión 9.3 o posterior, SAS Institute, Cary, Carolina del Norte (EE.UU.).

**[0209]** El criterio de valoración primario es el control del Cu evaluado como el cambio porcentual desde el inicio hasta las 48 semanas en los niveles de NCC; para los sujetos tratados con WTX101, el nivel de NCC se corregirá por la cantidad de Cu unido a la TPC de WTX101.

**[0210]** El cambio porcentual desde el inicio en el nivel de NCC se analizará mediante un análisis de medidas repetidas con modelo mixto (MMRM) estratificado por cohorte y terapia de SoC previa. Se incluirá el cambio respecto al nivel basal en la semana 4, semana 8, semana 12, semana 24, semana 36 y semana 48. Se utilizará la estimación de máxima verosimilitud restringida. El modelo se estratificará por cohorte y terapia previa de SoC. Para normalizar mejor los datos, el NCC puede transformarse logarítmicamente antes del análisis. Se incluirán términos de efectos fijos para el tratamiento aleatorizado (WTX101 o SoC), la visita y la interacción entre el tratamiento aleatorizado y la visita, y el nivel basal de NCC como covariable. La interacción entre el tratamiento y la visita permanecerá en el modelo independientemente de su significación. Se utilizará una matriz de covarianza no estructurada para modelar el error dentro del sujeto y la aproximación de Kenward-Roger para estimar los grados de libertad. Si el ajuste de la estructura de covarianza no estructurada no converge, se probarán en orden las siguientes estructuras de covarianza hasta alcanzar la convergencia: toeplitz con heterogeneidad, autogresiva con heterogeneidad, toeplitz y autorregresiva. El principal contraste de interés será entre los sujetos tratados con WTX101 frente a los tratados con SoC en la semana 48. Se proporcionarán estimaciones basadas en modelos de la diferencia entre los tratamientos aleatorizados en el cambio porcentual medio del nivel de NCC en la semana 48, junto con un intervalo de confianza (IC) del 95% de 2 caras y un valor p. Si el IC inferior del 95% de dos caras excluye una diferencia del -15%, entonces se concluirá la no inferioridad en la población total del estudio para WTX101 en relación con SoC; y si el IC inferior del 95% de dos caras excluye una diferencia del 0%, entonces se concluirá la superioridad en la población total del estudio para WTX101 sobre SoC. Se extraerán los cambios medios por mínimos cuadrados (LS) con respecto al nivel basal y los errores estándar (SE) asociados en puntos temporales anteriores (es decir, semana 4, semana 8, semana 12, semana 24 y semana 36) y se presentarán gráficamente por brazo a lo largo del tiempo.

**[0211]** El análisis de apoyo del criterio de valoración primario dentro de la Cohorte 1 reflejará el descrito para el análisis de la población general, excepto que el análisis ya no se estratificará por cohorte.

**[0212]** El cambio porcentual desde el inicio en el nivel de NCC se analizará descriptivamente mediante un análisis MMRM; no se realizará una comparación estadística formal entre los brazos de tratamiento aleatorizados. El porcentaje de cambio respecto al nivel basal en la Semana 4, Semana 8, Semana 12, Semana 24, Semana 36 y Semana 48 se estimará utilizando los mismos términos del modelo descritos para el análisis de los sujetos de la Cohorte 1. El principal resultado de interés será la media LS, el SE y el valor p para el cambio porcentual desde el nivel basal en el nivel de NCC en la semana 48 dentro de cada uno. Dentro del brazo LS, se extraerán los cambios medios y los SE desde el inicio en puntos temporales anteriores (es decir, Semana 4, Semana 8, Semana 12, Semana 24 y Semana 36) y se presentarán

gráficamente por brazo a lo largo del tiempo.

[0213] Los criterios secundarios de valoración de la eficacia incluyen los siguientes: Cambio desde el nivel basal en el estado hepático a las 48 semanas evaluado por la puntuación MELD; Cambio desde el nivel basal a las 48 semanas en la puntuación UWDRS Parte II; Cambio desde el nivel basal a las 48 semanas en la puntuación UWDRS Parte III; Cambio desde el nivel basal a las 48 semanas en la CGI-I y CGI-S; y tasa de respondedores NCC a las 48 semanas.

[0214] Los criterios secundarios de valoración de la eficacia se analizarán de la misma manera que el criterio primario de valoración, mediante un análisis MMRM estratificado por cohortes, siendo el contraste principal entre los sujetos tratados con SoC frente a los tratados con WTX101 en la Semana 48. También se realizará un análisis comparativo de apoyo en los sujetos de la Cohorte 1 y un análisis descriptivo de apoyo dentro del brazo en los sujetos de la Cohorte 2. Para los criterios de valoración b, c y d, se analizarán las puntuaciones totales.

[0215] La respuesta de NCC se define como la proporción de sujetos que alcanzan o mantienen niveles normalizados de NCC o NCC<sub>corregido</sub> (0,8 µM a 2,3 µM) o alcanzan una reducción de al menos el 25% de NCC o NCC<sub>corregido</sub> a las 48 semanas. Para los sujetos tratados con WTX101, el nivel de NCC se corregirá en función de la cantidad de Cu unido al TPC de WTX101.

[0216] Los sujetos sin valores a las 48 semanas se considerarán no respondedores. Estos datos se analizarán mediante regresión logística estratificada por cohortes con términos para el tratamiento aleatorizado y el nivel basal de NCC. De nuevo, se realizará un análisis comparativo de apoyo en los sujetos de la Cohorte 1 y un análisis descriptivo de apoyo dentro del brazo en los sujetos de la Cohorte 2.

**Ejemplo 4: Absorción de tetratiomolibdato de bis-colina tras la administración de una dosis única de una formulación con recubrimiento entérico con y sin alimentos y una formulación sin recubrimiento coadministrada con un inhibidor de la bomba de protones sin alimentos.**

[0217] Se llevó a cabo un estudio de un solo centro, abierto, aleatorizado, de 3 periodos, 3 tratamientos y 6 secuencias cruzadas que evaluó la PK (farmacocinética) de dosis únicas de tetratiomolibdato de bis-colina en sujetos sanos, basado en la medición de la concentración plasmática total de Mo. Dieciocho (18) sujetos adultos sanos, hombres y mujeres, que no consumen tabaco, se sometieron al Tratamiento A, B o C en el transcurso de 3 periodos, tal y como se describe en el Diagrama del Estudio mostrado en las FIGs. 8A y 8B. Los sujetos recibieron cada tratamiento en una ocasión. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a una de las seis secuencias de tratamiento siguientes: ABC, ACB, BAC, BCA, CAB y CBA. Todos los medicamentos del estudio se tomaron por vía oral con aproximadamente 240 ml de agua. Se indicó a los sujetos que no trituraran, partieran ni masticaran la medicación del estudio.

Tratamiento A: 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina (2 x comprimidos de tetratiomolibdato de bis-colina con recubrimiento entérico (CE), 30 mg, ver Tabla 6) a la Hora 0 del Día 1, tras una noche en ayunas.

Tratamiento B: 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina (2 x comprimidos EC de tetratiomolibdato de bis-colina 1 EC, 30 mg) a la hora 0 del día 1, 30 minutos después del inicio de un desayuno rico en grasas, precedido de un ayuno nocturno.

Tratamiento C: 20 mg de omeprazol (1 x 20 mg cápsula de liberación retardada de un IBP (inhibidor de la bomba de protones)) QD por la mañana de los Días -5 a -1 tras una noche de ayuno, 20 mg de cápsula de liberación retardada de omeprazol a la Hora -1 del Día 1 tras una noche de ayuno, y 60 mg de tetratiomolibdato de bis-colina (2 x cápsulas sin recubrimiento (UC) de tetratiomolibdato de bis-colina, 30 mg. Véase el cuadro 7) en la hora 0 del día 1.

**Tabla 6**

Componente	Norma de calidad	Función	Composición (por concentración de comprimido)	
			10 mg	30 mg
WTX101	Interna	Sustancia activa	10 mg	30 mg
Fosfato de calcio tribásico	NF	Diluyente	81 mg	79,2 mg
Carbonato sódico, anhidro	NF	Tampón	5,0 mg	6,0 mg
Glicolato sódico de almidón	NF	Disgregante	2,0 mg	2,4 mg
Estearato de magnesio	NF	Lubricante	2,0 mg	2,4 mg
Sistema de recubrimiento de película completo OPADRY® 03K19229 Clear	Interna	Pre-cubierta	6,0 mg	7,2 mg
Acryl-EZE White	Interna	Cubierta entérica	7,7 mg	8,9 mg

Tabla 7 (Ejemplo de referencia)

Componente	Norma de calidad	Función	Composición (por cápsula)
WTX101	Interna	Sustancia activa	30 mg
Anhidro fosfato de calcio dibásico	USP	Diluyente	475 mg
Anhidro carbonato sódico	NF	Tampón	25 mg
Cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (tamaño 1)	Interna	Cápsula	1 cápsula

[0218] Los 18 sujetos que se inscribieron y completaron el estudio se incluyeron en el análisis de seguridad y PK. Sin embargo, un sujeto fue excluido de las estadísticas descriptivas de PK y de los análisis estadísticos para el Tratamiento B debido a una concentración plasmática total de Mo medible antes de la dosis > 40% de la correspondiente  $C_{max}$  (concentración plasmática máxima medida). Por lo tanto, la población de análisis PK se compuso de 18 sujetos para el comprimido EC en ayunas (tratamiento A) y el UC + IBP en ayunas (tratamiento C) y 17 sujetos para el comprimido EC con alimentación (tratamiento B).

### Resultados farmacocinéticos

[0219] Los parámetros PK para el Mo total plasmático se calcularon de la siguiente manera:

$ABC_{0-t}$ : El área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo, desde tiempo 0 hasta la última concentración medible, como se calcula por la regla del trapecio lineal.

$ABC_{0-inf}$ : El área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo desde tiempo 0 hasta el infinito. El  $ABC_{0-inf}$  se calcula como la suma de  $ABC_{0-t}$  más la relación de la última concentración plasmática medible hasta la constante de la velocidad de eliminación.

$C_{max}$ : Máxima concentración plasmática medida durante el periodo de tiempo especificado.

$t_{max}$ : Tiempo de la máxima concentración plasmática medida. Si el máximo valor ocurrió en más de un momento de tiempo,  $t_{max}$  se definió como el primer momento de tiempo con este valor.

$\lambda_z$ : Constante de velocidad de la eliminación terminal de primer orden aparente calculada a partir de un gráfico semilogarítmico de la curva de concentración plasmática frente al tiempo. El parámetro se calculó por análisis de regresión de mínimos cuadrados lineal usando el máximo número de puntos en la fase lineal logarítmica terminal (por ejemplo, 3 o más concentraciones plasmáticas distintas de cero), empezando con la última concentración distinta de cero.

$t_{1/2}$ : Se calculó la semivida de eliminación terminal de primer orden aparente como  $0,693/\lambda_z$ .

$T_{lat}$ : Tiempo de latencia de la absorción

$CL/F$ : Depuración oral aparente

$V_z/F$ : Volumen de distribución oral aparente

[0220] Como se muestra en las FIGS. 8A y 8B, las concentraciones plasmáticas medias  $\pm$  error estándar de Mo total fueron ligeramente inferiores tras la administración del comprimido EC en ayunas (Tratamiento A) en comparación con las cápsulas no recubiertas (CU) + IBP en ayunas (Tratamiento C). Sin embargo, hubo variabilidad entre los sujetos, con 3 de los 18 mostrando concentraciones mucho más bajas para el Comprimido EC, 5 mostrando el mismo patrón que los datos medios, y 10 mostrando concentraciones más comparables o superponibles para ambos tratamientos.

[0221] En consonancia con las concentraciones plasmáticas medias, los valores medios aritméticos (Tabla 8) y geométricos (Tabla 7) de  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  y  $AUC_{inf}$  fueron más bajos para el Comprimido EC en ayunas (Tratamiento A) que para la cápsula UC + IBP en ayunas (Tratamiento C). Las GMR oscilaron entre el 75,81% y el 87,16%, con límites inferiores de los IC al 90% asociados < 80,00% (Tabla 9), lo que indica una disminución de la exposición en promedio. La mediana de la  $T_{max}$  fue comparable para ambos tratamientos, 4,54 y 4,50 horas, respectivamente, con intervalos comparables (Tabla 8).

[0222] Cuatro (4) de los 18 sujetos tuvieron un tiempo de retardo de absorción después de la administración del Comprimido ES en ayunas, con una mediana (intervalo) de 2.00 horas (2.00 a 3.00 horas) (Tabla 8).

[0223] La administración del Comprimido ES con alimentos (Tratamiento B) resultó en una gran disminución de las concentraciones plasmáticas medias totales de Mo (Figura 5). Esto también se observó en todos menos 2 de los 17 sujetos evaluables para este tratamiento. La  $C_{max}$ , el  $AUC_{0-t}$  y el  $AUC_{inf}$  fueron inferiores tras la administración del comprimido EC con alimentos (Tablas 4 y 5), con GMR que oscilaron entre el 25,20% y el 40,49%, lo que indica una disminución sustancial de la absorción. La mediana de la  $T_{max}$  fue comparable con y sin alimentos, 4,55 y 4,54 horas, respectivamente, con intervalos comparables (Tabla 8). En comparación con el comprimido EC en ayunas (Tratamiento A), más sujetos (6 sujetos) presentaron un tiempo de retraso de absorción y aumento de la mediana (intervalo) a 3,00 horas (2,00 a 5,00 horas) (Tabla 8).

[0224] La media  $t_{1/2}$  fue esencialmente la misma para los 3 tratamientos (Tabla 8), con una media general de ~48 horas o 2 días. CL/F y Vz/F también fueron comparables para los 2 tratamientos en ayunas pero, debido a la menor biodisponibilidad tras la administración del Comprimido ES con alimentos, son mayores para ese tratamiento.

[0225] Los coeficientes de variación entre sujetos (BSCV) más bajos para  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  y  $AUC_{inf}$  se observaron para la cápsula UC + IBP en ayunas (Tratamiento C), con valores que oscilaron entre 15,8% y 19,1% (Tabla 8). La administración del comprimido EC en ayunas (Tratamiento A) dio lugar a mayores BSCV (26,1% a 35,2%; Tabla 8). Los BSCV fueron mucho mayores, en particular para el  $UC_{0-t}$  y  $AUC_{inf}$  -81,5% y 72,6%, respectivamente, (Tabla 8)- cuando se administró el comprimido EC después de la comida rica en calorías/grasa. En comparación con el comprimido EC en ayunas, los BSCV para los AUC fueron ~2,2 veces superiores cuando el comprimido EC se administró en condiciones de alimentación.

[0226] Como se ilustra en las FIGs. 8A y 8B, se observó una ligera disminución de la media  $\pm$  error estándar de las concentraciones plasmáticas de Mo total tras la administración del comprimido EC en ayunas (Tratamiento A) en comparación con el UC + IBP en ayunas (Tratamiento C). Se observaron tendencias similares con respecto a la  $C_{max}$ , el  $AUC_{(0-t)}$  y el  $AUC_{(inf)}$  (Tablas 6 y 7). No obstante, el examen de los datos de los sujetos individuales indica que, si bien se observó un patrón similar en algunos de ellos, la mayoría presentó un perfil de concentración-tiempo de Mo total comparable para el comprimido EC de tetratiomolibdato de bis-colina y el UC de tetratiomolibdato de bis-colina + IBP cuando ambos se administraron en ayunas. Sin embargo, la administración del comprimido EC de tetratiomolibdato de bis-colina con alimentación (Tratamiento B) produjo una disminución de la absorción de entre el 60% y el 75%, que fue constante en la mayoría de los sujetos.

Tabla 8: Resumen de los parámetros PK de Mo total tras la administración de una dosis única de 60 mg (2  $\times$  30 mg) de comprimidos EC de WTX101 en ayunas (tratamiento A) y a dieta (tratamiento B) y CU + IBP en ayunas (tratamiento C)

Parámetro*	Tratamiento		
	Comprimido EC en ayunas	Comprimido EC posprandial	UC + PPI en ayunas
$T_{1st}$ (h)	2,00 (4) [2,00 - 3,00]	3,00 (6) [2,00 - 5,00]	†
$C_{max}$ (ng/ml)	376 $\pm$ 98,0 (18)	187 $\pm$ 118 (17)	442 $\pm$ 69,6 (18)
$T_{max}$ (h)	4,54 (18) [3,00 - 9,53]	4,55 (17) [3,52 - 9,51]	4,50 (18) [2,99 - 10,0]
$ABC_{(0-t)}$ (h $\times$ ng/ml)	16,026 $\pm$ 5,635 (18)	5,740 $\pm$ 4,681 (17)	19,809 $\pm$ 3,509 (18)
$ABC_{(inf)}$ (h $\times$ ng/ml)	17,258 $\pm$ 5,955 (18)	6,973 $\pm$ 5,065 (15)	21,047 $\pm$ 4,022 (17)
$Az$ (l/h)	0,0140 $\pm$ 0,0023 (18)	0,0258 $\pm$ 0,0303 (15)	0,0145 $\pm$ 0,0014 (17)
$t_{1/2}$ (h)	51,0 $\pm$ 8,87 (18)	43,5 $\pm$ 20,9 (15)	48,2 $\pm$ 4,86 (17)
CL/F (l/h)	0,92 $\pm$ 0,51 (18)	6,34 $\pm$ 11,9 (15)	0,66 $\pm$ 0,13 (17)
Vz/F (l)	66,6 $\pm$ 34,0 (18)	175 $\pm$ 98,1 (15)	45,2 $\pm$ 8,31 (17)
*Media aritmética $\pm$ desviación estándar (N), excepto para $T_{max}$ para el que se informa la mediana (N) [Intervalo]			
†El parámetro no se pudo estimar para ningún sujeto para este tratamiento.			

Tabla 9: Análisis estadístico de los parámetros PK de Mo total tras la administración de una dosis única de 60 mg (2 × 30 mg) de comprimidos EC de WTX101 en ayunas (tratamiento A) y a dieta (tratamiento B) y CU + IBP en ayunas (tratamiento C)

5	Parámetro	Medias geométricas de los mínimos cuadrados		Relación de medias geométricas (%) <sup>a</sup>			Interindividual
		Prueba	Referencia	Estimación	Intervalo de confianza del 90 %		CV (%)
10							
	Comprimido EC en ayunas frente a UC + PPI en ayunas						
15		C <sub>máx</sub>	360,88	436,61	82,65	63,91–106,90	47,98
		ABC(0-t)	14,790,84	19,511,14	75,81	52,23–110,02	73,76
20		ABC(inf)	15,997,76	18,353,45	87,16	64,59–117,63	55,30
	Comprimido EC posprandial frente a comprimido EC en ayunas						
25		C <sub>máx</sub>	146,11	360,88	40,49	31,12 → 52,68	47,98
		ABC(0-t)	3,726,71	14,790,84	25,20	17,21 → 36,89	73,76
		ABC(inf)	5,071,14	15,997,76	31,70	23,12 → 43,47	55,30
30	<sup>a</sup> Basado en el análisis de los datos transformados con el logaritmo natural.						

Tabla 10: Resumen de los coeficientes de variación entre sujetos de la C<sub>máx</sub> de Mo total, AUC<sub>0-t</sub> y AUC<sub>inf</sub> tras la administración de una dosis única de 60 mg (2 × 30 mg) de comprimidos EC de WTX101 en ayunas (tratamiento A) y a dieta (tratamiento B) y CU + IBP en ayunas (tratamiento C)

Parámetro <sup>a</sup>	Tratamiento		
	Comprimido EC en ayunas	Comprimido posprandial	EC UC + PPI en ayunas
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	26,1	39,9	15,8
ABC(0-t) (h×ng/ml)	35,2	81,5	17,7
ABC(inf) (h×ng/ml)	34,5	72,6	19,1
<sup>a</sup> Coefficiente de variación interindividual (%).			

#### Ejemplo 5: Mejora neurológica con el tratamiento WTX101 en un estudio de fase 2, multicéntrico y abierto en la enfermedad de Wilson

[0227] Los datos recogidos durante el estudio de Fase 2 descrito en el Ejemplo 1 se analizaron adicionalmente para caracterizar los cambios neurológicos específicos después de 24 semanas de tratamiento con WTX101.

#### Métodos

[0228] Pacientes adultos con WD (sin tratamiento o ≤2 años con terapia de quelación o zinc) recibieron una dosis individual de WTX101 guiada por la respuesta (15-120 mg una vez al día) durante 24 semanas. Los cambios en el estado neurológico se caracterizaron mediante la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Wilson (UWDRS).

#### Resultados

[0229] De los 28 pacientes reclutados, 25 tenían manifestaciones neurológicas. Las puntuaciones medias de nivel basal UWDRS Parte II (discapacidad) y III (estado neurológico) fueron 6,6 (SD 10,0; intervalo 0-35) y 22,8 (SD 21,0; intervalo 0-83), respectivamente. En la semana 24, mejoraron tanto la puntuación media [SD] de la Parte II de la UWDRS (4,1 [8,2]; p<0,001) como la de la Parte III (16,6 [17,7]; p<0,0001). Hubo una relación predictiva altamente significativa entre las puntuaciones totales de las Partes II y III tomadas a lo largo del tiempo (p<0,0001). Las anomalías más frecuentes de la

UWDRS Parte III al nivel basal del estudio fueron el temblor postural del brazo (71%), la disartria (68%), la marcha (61%) y los elementos de la escala de destreza y coordinación de las extremidades, como los movimientos alternos de la mano (71%), los golpecitos con los dedos (57%), la escritura a mano (54%) y la agilidad de las piernas (54%). Los ítems más gravemente afectados fueron la escritura a mano y la disartria (puntuaciones medias [SD] 2,0 [0,8] y 1,8 [0,9], respectivamente). Las mayores mejoras medias (% de cambio) a lo largo de 24 semanas se observaron en la escritura a mano (51,4%), la agilidad de piernas (40,8%), el temblor postural de brazos (39,5%) y los movimientos alternos de manos (35,0%). La agrupación de los ítems temblor total o destreza y coordinación de las extremidades demostró mejoras similares (34,2% y 29,2%, respectivamente). En general, WTX101 se toleró bien y no se observó un empeoramiento neurológico inducido por el fármaco.

## Conclusiones

**[0230]** Las manifestaciones neurológicas fueron comunes en esta cohorte de pacientes con WD. El tratamiento con WTX101 mejoró rápidamente la discapacidad y el estado neurológico en un ensayo prospectivo de fase 2 de 24 semanas en la WD. La mejora del estado neurológico tras el tratamiento con WTX101 se correlacionó con una reducción de la discapacidad notificada por los pacientes.

### Ejemplo 6: Mejora neurológica con el tratamiento WTX101 en un estudio de fase 2, multicéntrico y abierto en la enfermedad de Wilson

**[0231]** El estudio de Fase 2 del Ejemplo 1 fue analizado adicionalmente para caracterizar las particularidades de las manifestaciones neurológicas en pacientes con Enfermedad de Wilson (WD) y los cambios neurológicos específicos después de 24 semanas de tratamiento con WTX101. El análisis de estos datos se realizó en general como se describe en el Ejemplo 5.

**[0232]** Aunque las manifestaciones neurológicas pueden volverse muy rápidamente incapacitantes, los tratamientos previamente existentes no siempre aliviaban los síntomas, a veces causaban el conocido empeoramiento temprano paradójico de la enfermedad neurológica, y/o eran mal tolerados por los pacientes. El tetratiomolibdato de bis-colina (WTX101) en un estudio de fase 2 de 24 semanas (NCT02273596; EudraCT 2014-001703-41), mostró un control rápido de los niveles de cobre no unido a la ceruloplasmina (NCC) y un perfil de seguridad favorable en el que el nivel medio de NCC cayó por debajo del límite superior de la normalidad en la semana 12.

**[0233]** El análisis de las manifestaciones neurológicas, evaluadas mediante la escala unificada de calificación de la enfermedad de Wilson (UWDRS), mostró una mejoría de los síntomas sin un empeoramiento temprano paradójico. Los cambios en las manifestaciones neurológicas en el estudio se analizaron utilizando los datos de la parte III (estado neurológico) de la UWDRS. Además, este Ejemplo explora la relación cuantitativa entre las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Wilson comunicadas por el paciente (parte II) y evaluadas clínicamente (parte III).

## Métodos

**[0234]** Se incluyeron adultos (de edad  $\geq 18$  años) diagnosticados de enfermedad de Wilson (puntuación de Leipzig  $\geq 4$ ) si no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad de Wilson, o habían recibido quelación o terapia de zinc durante  $\leq 24$  meses; y tenían una concentración de NCC superior al límite inferior del intervalo de referencia normal (es decir,  $\geq 0,8 \mu\text{mol/L}$ ). Se excluyó a los pacientes que presentaban cirrosis hepática descompensada, una puntuación del modelo para la enfermedad hepática terminal (MELD)  $> 11$  o una puntuación de Nazer modificada (puntuación de King revisada)  $> 6$ .

**[0235]** El estudio abierto de fase 2, de 24 semanas de duración, se llevó a cabo en Europa y Estados Unidos. Durante las primeras 4-8 semanas, los pacientes recibieron WTX101 15-60 mg una vez al día, dependiendo de las concentraciones basales de NCC ajustadas al molibdeno plasmático (excepto al inicio). Posteriormente, la dosificación se adaptó en función de las evaluaciones de laboratorio (incluidas las concentraciones de NCC ajustadas al molibdeno plasmático) y clínicas (dosis máxima diaria administrada: 120 mg).

**[0236]** La discapacidad y el estado neurológico se evaluaron utilizando las partes II y III, respectivamente, de la UWDRS al nivel basal del estudio y en las semanas 4, 8, 12, 18 y 24: **Discapacidad (parte II)**: Cuestionario de 10 preguntas respondido por el paciente (intervalo de las puntuaciones totales: 0-40; las puntuaciones más altas indican mayor discapacidad). **Estado neurológico (parte III)**: Puntuación evaluada por el clínico de 23 ítems (intervalo para las puntuaciones totales: 0-143; las puntuaciones más altas indican un peor estado neurológico). Los datos (puntuaciones totales de las partes II y III de la UWDRS y EA) se resumen brevemente para contextualizarlos en *Resultados*.

**[0237]** Se examinó la relación entre la discapacidad y las puntuaciones totales del estado neurológico para comprender y cuantificar mejor el impacto del tratamiento en las manifestaciones neurológicas con el fin de proporcionar regímenes de tratamiento óptimos minimizando los AE. Se calcularon las puntuaciones del estado neurológico de la UWDRS al nivel basal del estudio, en la semana 24 y el cambio desde el nivel basal del estudio hasta la semana 24 para: cualquier ítem individual experimentado por al menos el 50% de los pacientes; y para grupos de ítems (es decir, conjuntos de ítems individuales que podrían considerarse representativos de fenotipos particulares de pacientes [Tabla 11]).

Tabla 11. Composición de los grupos de ítems neurológicos de la UWDRS

5	Grupo de ítems	Ítems del estado neurológico individual asignados al grupo (número de ítems de UWDRS)	Intervalo para puntuación total <sup>b</sup>
10	Temblo total	Temblo de reposo (15); temblor de la cabeza (16); brazos - temblor postural (21A) y temblor de aleteo (21B); temblor postural - piernas (24); temblor de la mandíbula (31)	0-45
15	Marcha total	Levantarse de la silla (27); postura - distonía del tronco (28A <sup>a</sup> ), ataxia de la postura (28B) y parkinsonismo (28C); Marcha - distonía de las piernas (29A <sup>a</sup> ), ataxia (29B) y parkinsonismo (29C)	0-32
20	Distonía	Distonía bucomandibular (13A); distonía cervical (25); distonía de brazos y manos (26); distonía del tronco (28A <sup>a</sup> ); marcha - distonía de las piernas (29A <sup>a</sup> )	0-28
25	Agilidad y coordinación de las manos (19); caligrafía (20); prueba de dedo-nariz (22); agilidad de las extremidades	piernas (23)	0-36
	Rigidez	Brazos, piernas y cuello (17)	0-20
25	<sup>a</sup> El sub-ítem individual no es único para un grupo; <sup>b</sup> Las puntuaciones para ítems individuales se suman para dar una puntuación total para el grupo de ítems.		

[0238] Se calcularon los valores de la media por mínimos cuadrados (error estándar [EE], intervalos de confianza [IC] del 95%) para los cambios desde el nivel basal en las puntuaciones totales de la UWDRS utilizando un análisis de medidas repetidas de modelo mixto; la significación se evaluó utilizando valores p de dos caras. Para investigar y cuantificar la relación entre las puntuaciones totales UWDRS de las partes II y III, se realizó un análisis de coeficientes aleatorios utilizando las puntuaciones de cada paciente de todas las visitas del estudio. Se calcularon estadísticas resumidas para otros resultados.

### 35 Resultados

[0239] En total, 28 pacientes recibieron WTX101 (Tabla 12). Seis pacientes interrumpieron el tratamiento. Tres experimentaron AE de naturaleza no neurológica, dos tuvieron dificultades psiquiátricas y no pudieron cumplir el protocolo, y uno sufrió un empeoramiento neurológico debido a la progresión de la enfermedad.

Tabla 12. Características de Nivel Basal

	Pacientes (N = 28)
Mujeres, n (%)	15 (54)
Edad, años, media (DE) [intervalo]	34,1 (11,86) [18-64]
Puntuaciones totales de UWDRS, media (DE)	
Parte II (incapacidad)	6,6 (10,0)
Parte III (estado neurológico)	22,8 (21,0)
Anomalías neurológicas <sup>a</sup> , n (%)	25 (89)
Tratamiento previo para enfermedad de Wilson, n (%)	
Ninguno	9 (32)
Menos de 28 días	9 (32)
Entre 28 días y 2 años	10 (36)
<sup>a</sup> Pacientes con una puntuación de la parte III de UWDRS de $\geq 1$ en el nivel basal.	

### 60 Discapacidad y estado neurológico UWDRS: puntuaciones totales

[0240] La media (SD) de las puntuaciones totales mejoró en la semana 24: 4,1 (8,2) para la discapacidad y 16,6 (17,7) para el estado neurológico. Las mejoras fueron significativas en ambos casos (cambio de la media de mínimos cuadrados [SE, IC del 95%] con respecto al nivel basal): -3,7 (0,9; -5,5 a -1,8; p = 0,0003) para la discapacidad y -8,7 (1,9; -12,5 a -5,0; p < 0,0001) para el estado neurológico. Existía una relación lineal positiva significativa entre las puntuaciones totales

de la parte II y la parte III de la UWDRS ( $p < 0,0001$ ).

### **Estado neurológico UWDRS: ítems individuales y grupos de ítems**

#### **Nivel Basal**

**[0241] Elementos individuales:** de los seis elementos que afectaban al menos al 50% de los pacientes, el temblor postural del brazo, los movimientos rápidos y alternantes de la mano y la disartria (habla) eran los más frecuentes (**FIG. 9**). Si se tienen en cuenta las diferencias en las puntuaciones máximas posibles entre los ítems (es decir, 4 u 8), la escritura a mano y el habla fueron los más gravemente afectados (**FIGs. 10A y 10B**).

**[0242] Grupos de ítems:** el temblor se notificó en la mayor proporción de pacientes (23 pacientes, 82%), seguido de la marcha (17, 61%), la distonía (15, 54%), la agilidad y coordinación de las extremidades (15, 54%) y la rigidez (12, 43%). Teniendo en cuenta las diferencias en las puntuaciones máximas posibles entre los grupos de ítems (**Tabla 11**), la rigidez fue la más gravemente afectada (puntuación media [desviación estándar, SD]: 3,5 [2,9]), seguido de temblor (7,4 [7,0]), distonía (3,9 [4,4]), marcha (4,4 [4,1]) y agilidad y coordinación de las extremidades (1,3 [0,5]).

#### **Cambios desde el inicio hasta la semana 24**

**[0243] Elementos individuales:** Según las estadísticas descriptivas, las mejoras porcentuales medias fueron mayores para la escritura a mano y la agilidad de las piernas (**FIGs. 11A y 11B**) y pocos pacientes mostraron deterioro en las puntuaciones (**FIG. 12**). Dos pacientes sufrieron un deterioro de 2 puntos (punción digital); todos los demás deterioros fueron de 1 punto.

**[0244] Grupos de ítems:** las mejoras para el temblor (media [SD], 34,2% [61,7]) y la agilidad y coordinación de las extremidades (29,2% [72,2]) fueron en general similares a las de los ítems individuales. De los 22 pacientes incluidos en los análisis, cuatro y tres, respectivamente, mostraron algún deterioro en las puntuaciones. (deterioro de 1 punto en cinco casos, 3 puntos en un caso [temblor] y 4 puntos en un caso [agilidad y coordinación de las extremidades]). Los deterioros globales de la rigidez (26,9% [169,6]), la distonía (15,0% [135,2]) y la marcha (4,2% [77,8]) fueron atribuibles a cuatro, tres y seis individuos, respectivamente (deterioros entre 1 y 8 puntos para la rigidez, 2 y 4 puntos para la distonía y 1 y 6 puntos para la marcha total).

### **Conclusiones**

**[0245]** El estudio de fase 2 demostró que el tratamiento con WTX101 tiene el potencial de abordar importantes necesidades no cubiertas en la enfermedad de Wilson. La mejora del estado neurológico tras el tratamiento con WTX101 se correlacionó con una reducción de la discapacidad notificada por los pacientes. WTX101 se asoció con una reducción de la discapacidad y una mejora del estado neurológico, y fue bien tolerado.

#### **Ejemplo 7: Análisis de pacientes con o sin cirrosis**

**[0246]** La mortalidad en la enfermedad de Wilson suele ser secundaria a cirrosis hepática descompensada e insuficiencia hepática; por lo tanto, la función hepática es un factor importante para determinar los regímenes de tratamiento adecuados. Se analizó el resultado de los pacientes con y sin cirrosis utilizados en el grupo de pacientes del ejemplo 1, complementado con los datos de la semana 48 generados en la fase de prolongación de 3 años del ensayo inicial. El Ejemplo 1 fue un estudio abierto, de un solo brazo, de 24 semanas de duración, en el que se utilizó WTX101 15-60 mg/día inicialmente, y luego una dosificación individualizada guiada por la respuesta (máximo administrado, 120 mg/día). La fase de prolongación es un estudio abierto, de un solo brazo, de 3 años de duración, en el que se sigue utilizando la dosificación individualizada guiada por la respuesta de WTX101 una vez al día.

**[0247]** Para los análisis descritos en este ejemplo, se caracterizó a los pacientes como pacientes con cirrosis basándose en la historia clínica (biopsia o diagnóstico por imagen) o basándose en las estimaciones del índice de relación entre AST y plaquetas (APRI) (AST se refiere a aspartato aminotransferasa). Se calcularon estadísticas resumidas para los datos demográficos de nivel nasal, los niveles de  $\text{NCC}_{\text{corr}}$ , los niveles de ALT, las puntuaciones MELD y Nazer modificadas, la concentración de albúmina, el cociente internacional normalizado (INR), la discapacidad y el estado neurológico mediante la escala unificada de calificación de la enfermedad de Wilson, y los acontecimientos adversos (AE). De los 15 pacientes con cirrosis, 13 completaron el estudio básico y todos continúan en el estudio de prolongación. De 13 pacientes sin cirrosis, nueve completaron el estudio principal, y todos ellos continúan en el estudio de prolongación. El flujo de pacientes para el estudio de prolongación se representa en la **FIG. 12**.

**[0248]** El  $\text{NCC}_{\text{corr}}$  al inicio del estudio era de 3,6  $\mu\text{mol/L}$  para los pacientes con cirrosis y de 3,7  $\mu\text{mol/L}$  para los pacientes sin cirrosis. WTX101 redujo los niveles de  $\text{NCC}_{\text{corr}}$  en grados similares en pacientes con y sin cirrosis, desde el inicio hasta la semana 24, y las mejoras observadas en la semana 24 se mantuvieron hasta la semana 48. Los niveles de  $\text{NCC}_{\text{corr}}$  se muestran en la **FIG. 13**.

**[0249]** En el estudio básico, se produjeron elevaciones de ALT que requirieron ajustes de dosis en cinco pacientes con



cirrosis y siete pacientes sin cirrosis. Las elevaciones de ALT se asociaron a la retirada del estudio en tres pacientes sin cirrosis. Las elevaciones de ALT durante el estudio básico no se acompañaron de un aumento de los niveles de bilirrubina. De la semana 24 a la 48, no se produjeron elevaciones de ALT que requirieran ajustes de dosis y los niveles de ALT se mantuvieron estables independientemente del estado de la cirrosis. Los niveles de ALT de los pacientes con y sin cirrosis se muestran en la FIG. 14. La puntuación MELD (gravedad de la enfermedad hepática; intervalo de puntuación, 6-40) (FIG. 15) y la puntuación de Nazer modificada (índice pronóstico; intervalo de puntuación, 0-20) (FIG. 16) eran bajas al inicio del estudio y se mantuvieron estables en el estudio básico y hasta la semana 48.

[0250] Concentración media de albúmina (FIG. 17A) y el cociente internacional normalizado (INR) (FIG. 17B) se mantuvieron estables en el estudio básico y hasta la semana 48 en pacientes con y sin cirrosis. Concentración media de albúmina (FIG. 17A) y el tiempo de coagulación de la sangre (FIG. 18) estaban dentro de los intervalos normales al inicio del estudio. Estos se mantuvieron estables en el estudio básico y hasta la semana 48 en pacientes con y sin cirrosis. Se utilizó la UWDRS para evaluar la discapacidad notificada por el paciente y el estado neurológico evaluado por el médico. Se produjeron mejoras durante el estudio básico y hasta la semana 48, independientemente del estado de la cirrosis (FIGs. 19A y 19B). El perfil de tolerabilidad de WTX101 fue favorable y similar en pacientes con y sin cirrosis. Durante el estudio básico, se produjeron acontecimientos adversos (AE) en 10 pacientes con cirrosis y 12 sin cirrosis. Los AE más frecuentes fueron el aumento de los niveles de ALT y GGT (en tres pacientes con cirrosis y cinco sin cirrosis), el aumento de los niveles de AST (en cuatro pacientes de cada grupo) y temblores (en cuatro pacientes sin cirrosis). Durante la fase de prolongación, menos pacientes experimentaron AE en comparación con el estudio principal (nueve pacientes con cirrosis y seis pacientes sin cirrosis). El AE más frecuente fue la infección urinaria (cuatro pacientes con cirrosis). Se produjeron acontecimientos adversos graves (SAE) en cuatro pacientes con cirrosis y seis pacientes sin cirrosis durante las semanas 0-48. Durante la fase de prolongación, dos pacientes del grupo de cirrosis experimentaron SAE posiblemente relacionados con WTX101. Un paciente presentó neutropenia y otro degeneración hepatolenticular.

[0251] En este análisis, las mejoras en el control de los niveles de cobre con el tratamiento con WTX101 en comparación con el nivel basal se mantuvieron desde la semana 24 hasta la semana 48 de tratamiento con WTX101 en ambos grupos de pacientes. Con WTX101, la función hepática se mantuvo estable hasta las 48 semanas en pacientes con y sin cirrosis. El perfil de tolerabilidad de WTX101 fue favorable y no se vio influido por la presencia de cirrosis. Por lo tanto, el tratamiento con WTX101 sigue siendo eficaz y bien tolerado, independientemente de que los pacientes tratados tuvieran o no cirrosis hepática antes del tratamiento.

[0252] Un experto en la materia comprendería que los umbrales particulares descritos en el presente documento pueden variar en cierta medida en función de las condiciones particulares de las pruebas y los métodos de ensayo. Además, un experto en la materia entendería que los umbrales que se describen como "mayor que" o "menor que" podrían, en determinadas realizaciones, ser "igual o mayor que" o "igual o menor que", respectivamente. Del mismo modo, un experto en la materia entendería que los umbrales que se describen como "igual o mayor que" o "igual o menor que" podrían, en determinadas realizaciones, ser "mayor que" o "menor que", respectivamente.

[0253] La descripción detallada que antecede se ha dado únicamente para facilitar la comprensión y no debe entenderse ninguna limitación innecesaria, ya que las modificaciones serán obvias para los expertos en la materia.

[0254] Aunque la presente invención se ha descrito en relación con realizaciones específicas de la misma, se entenderá que es susceptible de modificaciones adicionales y que esta solicitud pretende abarcar cualesquiera variaciones, usos o adaptaciones de la invención siguiendo, en general, los principios de la divulgación, e incluyendo tales desviaciones de la presente divulgación que entren dentro de la práctica conocida o habitual dentro de la técnica a la que pertenece la invención y que puedan aplicarse a las características esenciales expuestas anteriormente y como sigue en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Tetratiomolibdato de bis-colina para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Wilson en un paciente, en el que el tetratiomolibdato de bis-colina se administra al paciente como un comprimido con cubierta entérica que comprende tetratiomolibdato de bis-colina, fosfato cálcico tribásico, carbonato sódico anhidro, almidón glicolato sódico y estearato magnésico, y en el que el paciente está en ayunas.
2. Tetratiomolibdato de bis-colina para uso según la reivindicación 1, en el que el comprimido con cubierta entérica comprende 10 mg o 30 mg de tetratiomolibdato de bis-colina.
3. Tetratiomolibdato de bis-colina para uso según la reivindicación 1, en el que el comprimido con cubierta entérica comprende 15 mg de tetratiomolibdato de bis-colina.
4. Tetratiomolibdato de bis-colina para uso según la reivindicación 3, en el que el comprimido se administra una vez al día.
5. Tetratiomolibdato de bis-colina para uso según la reivindicación 3, en el que el comprimido se administra una vez cada dos días.
6. Tetratiomolibdato de bis-colina para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el comprimido es una forma farmacéutica de liberación retardada.

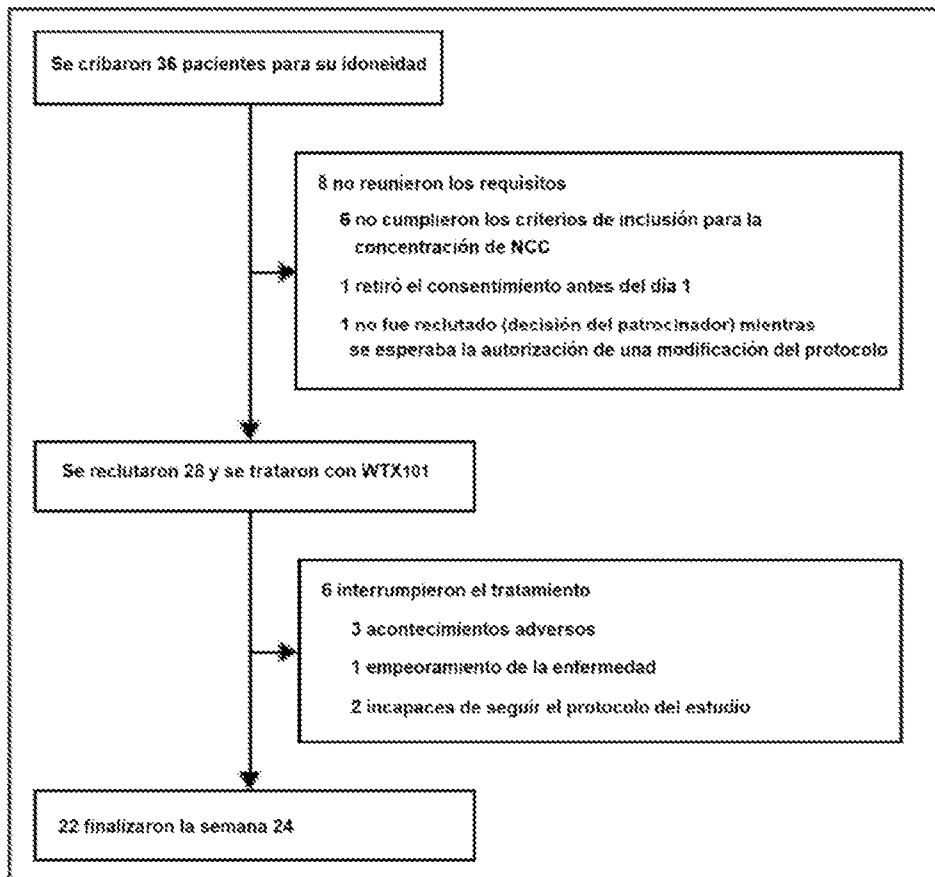


FIG. 1

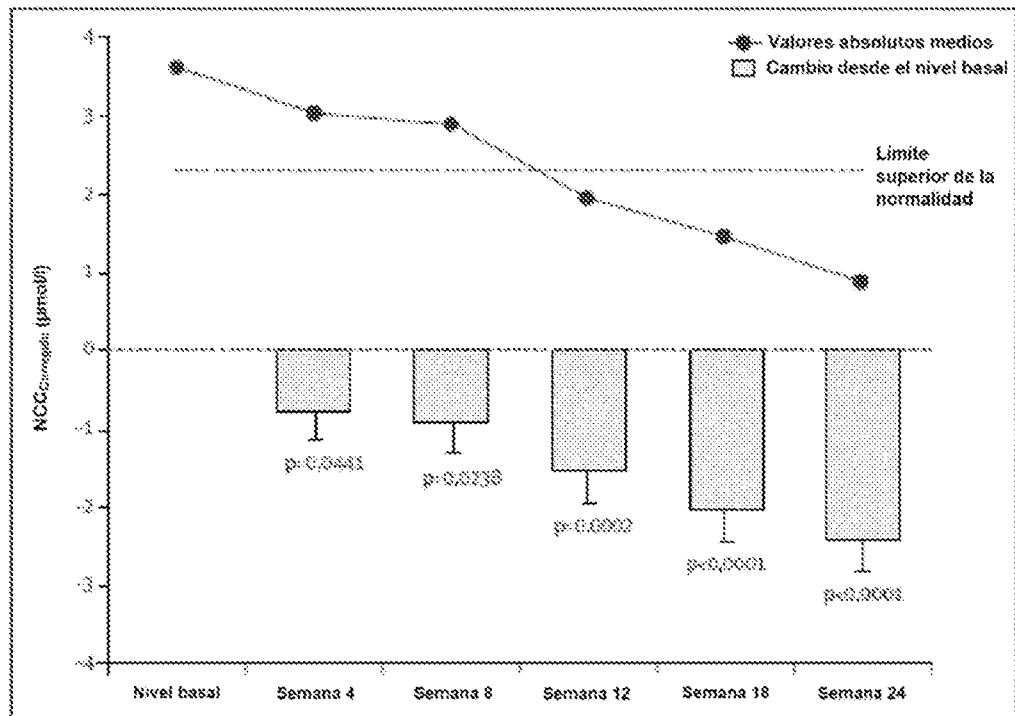


FIG. 2

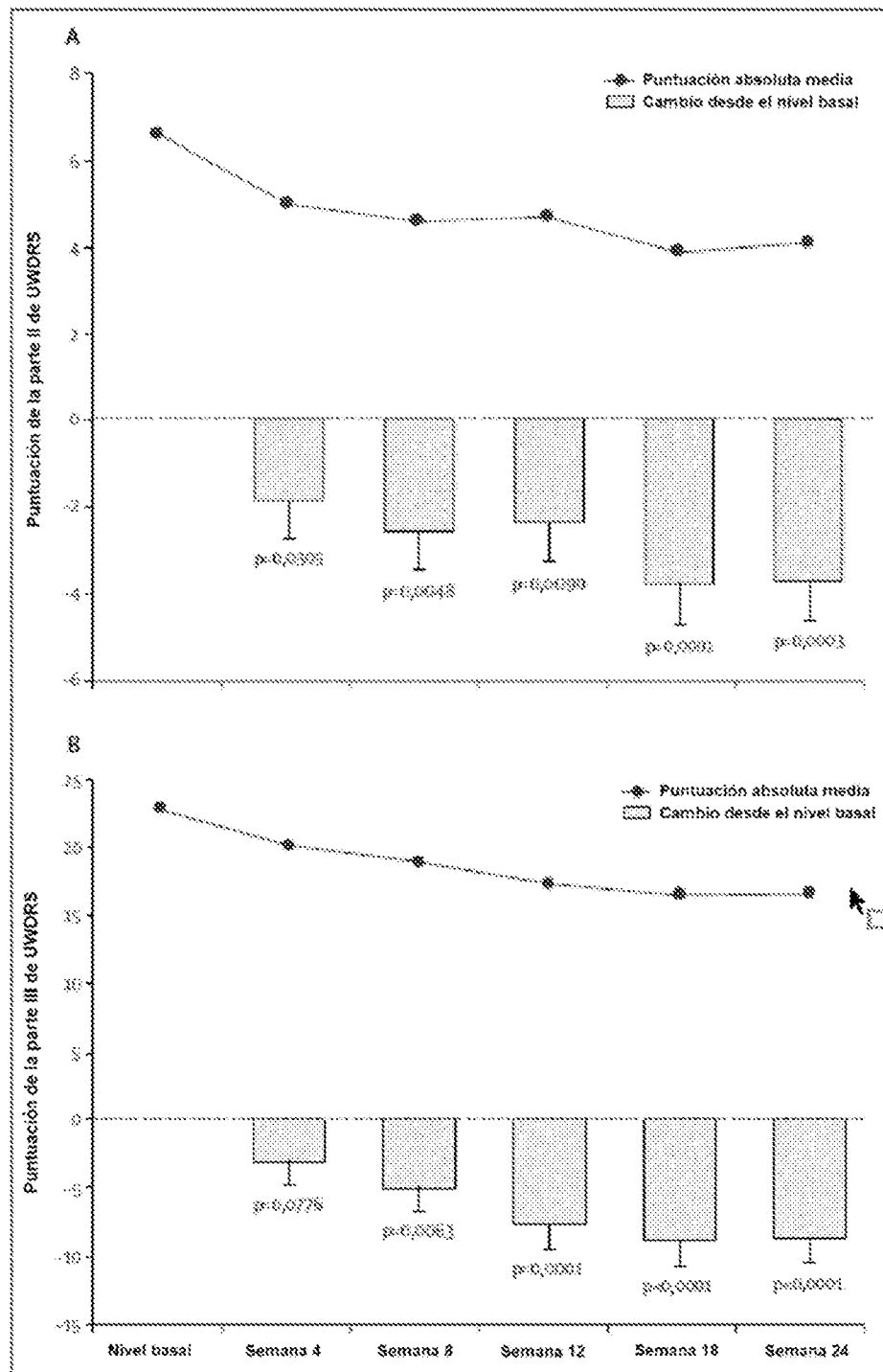


FIG. 3

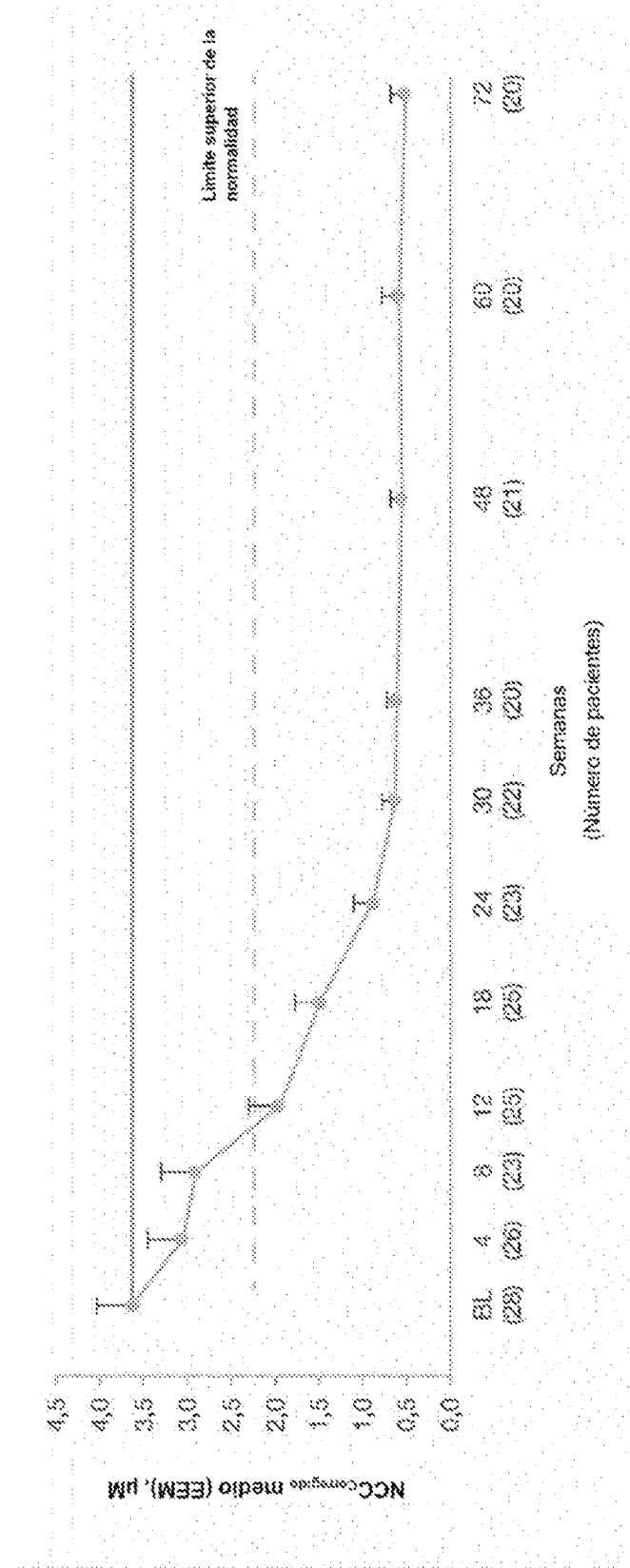


FIG. 4

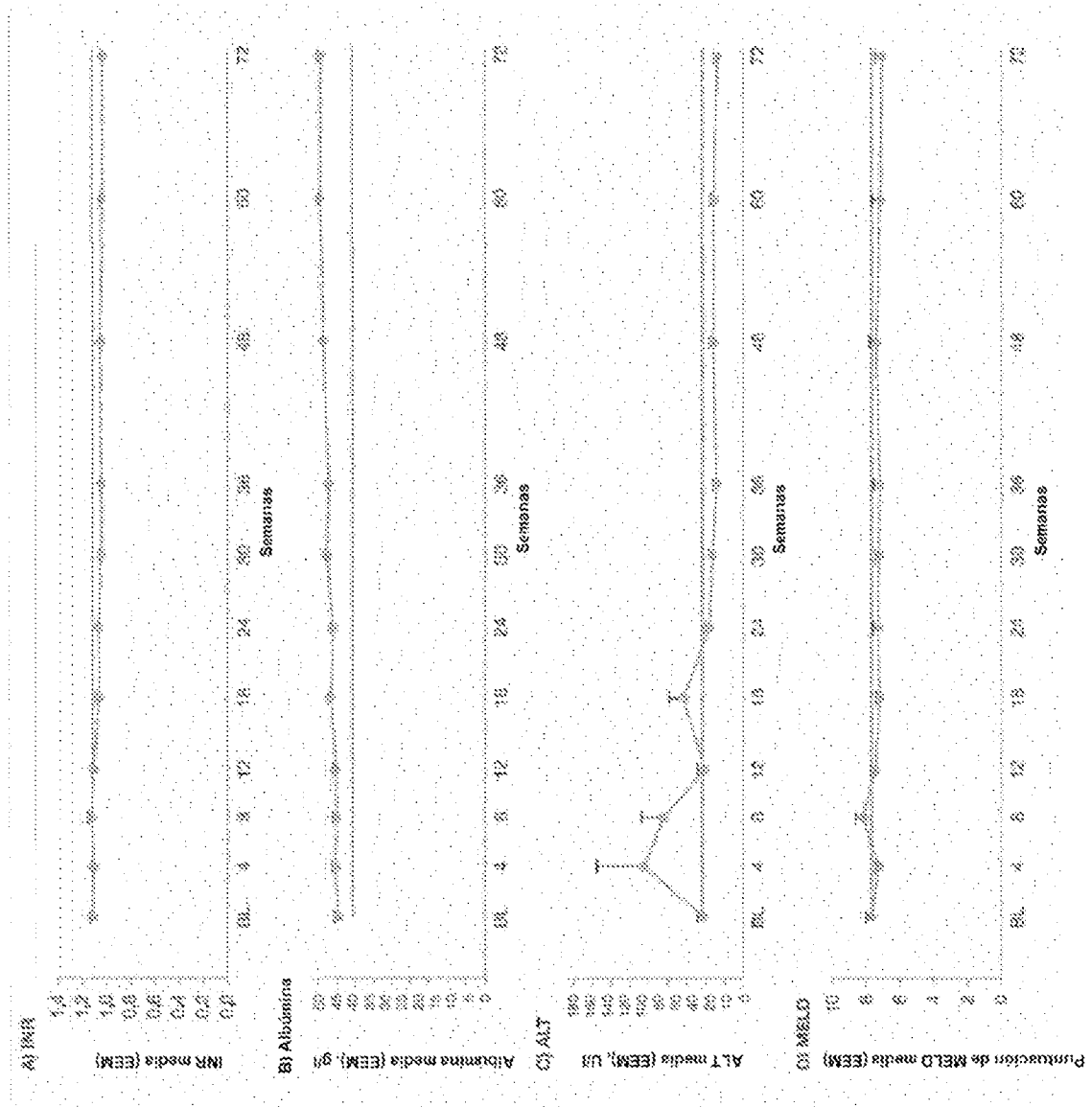
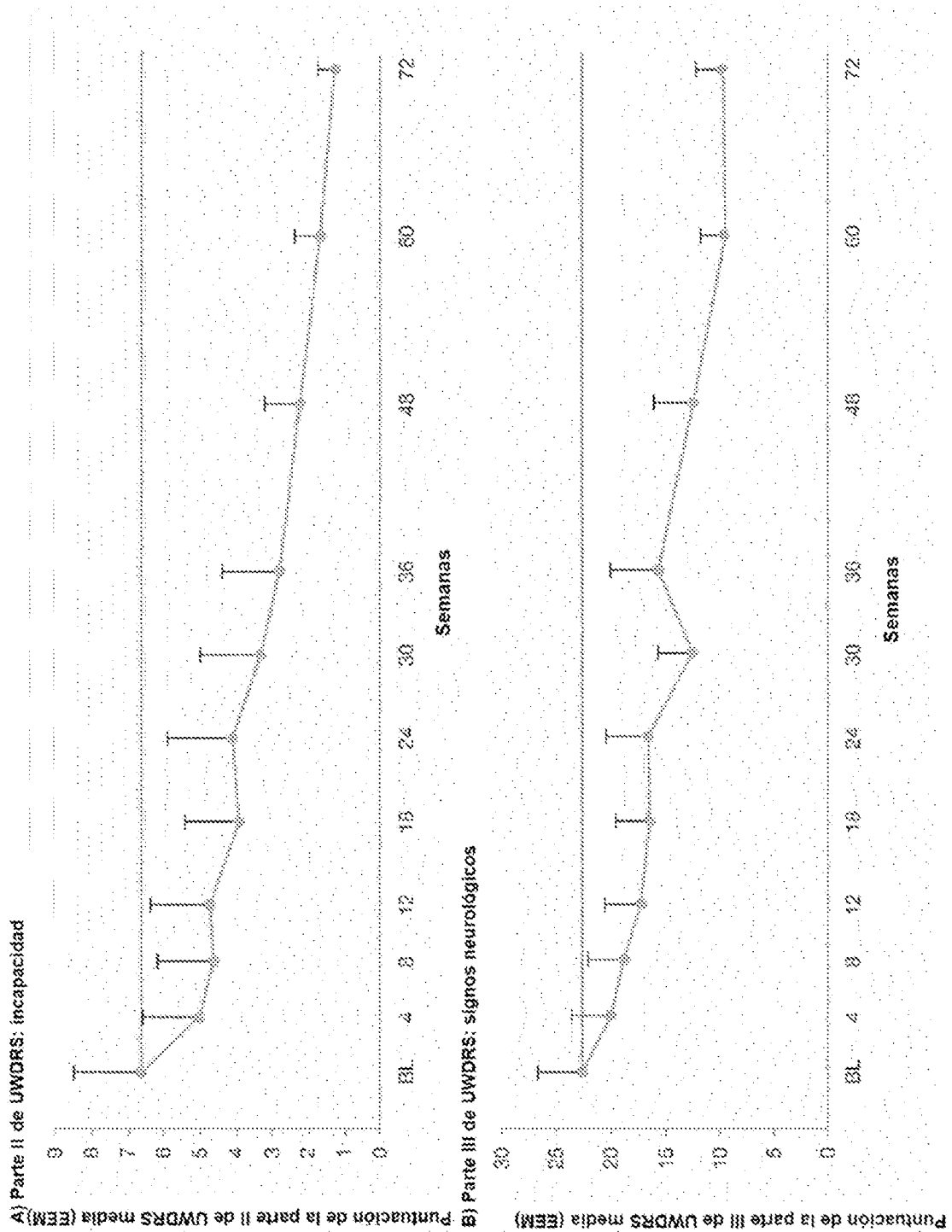


FIG. 5



**FIG. 6**



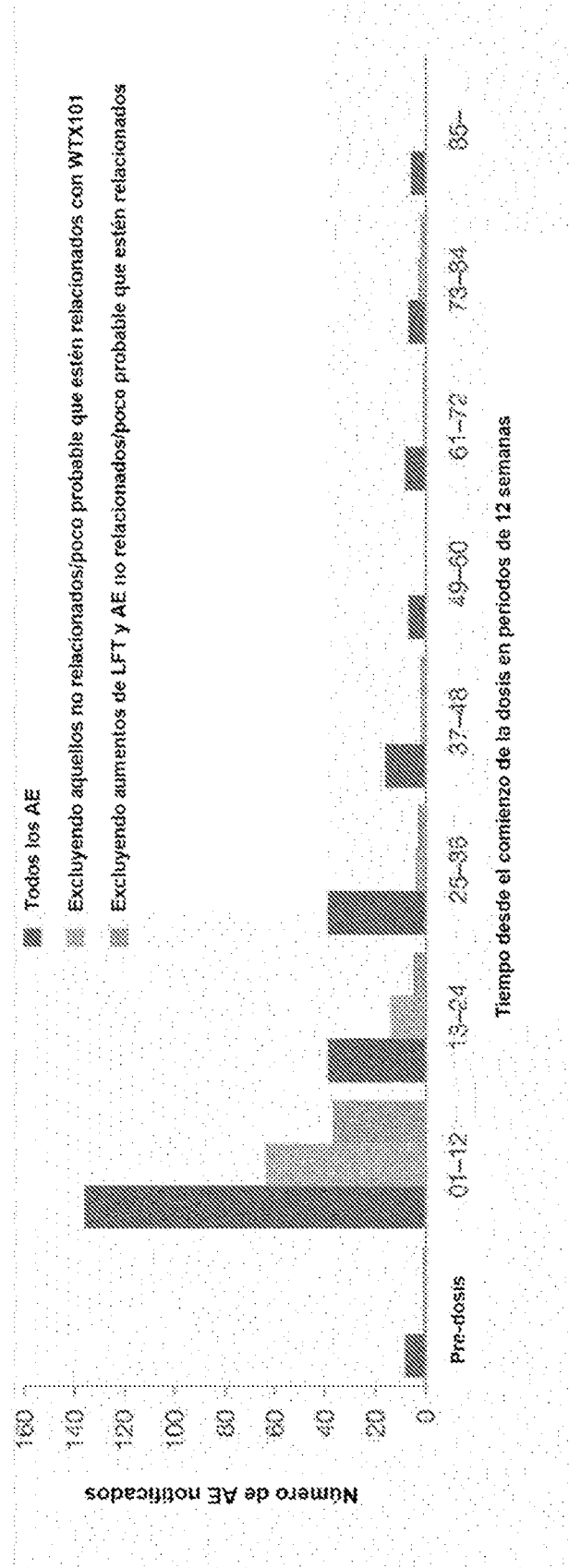


FIG. 7

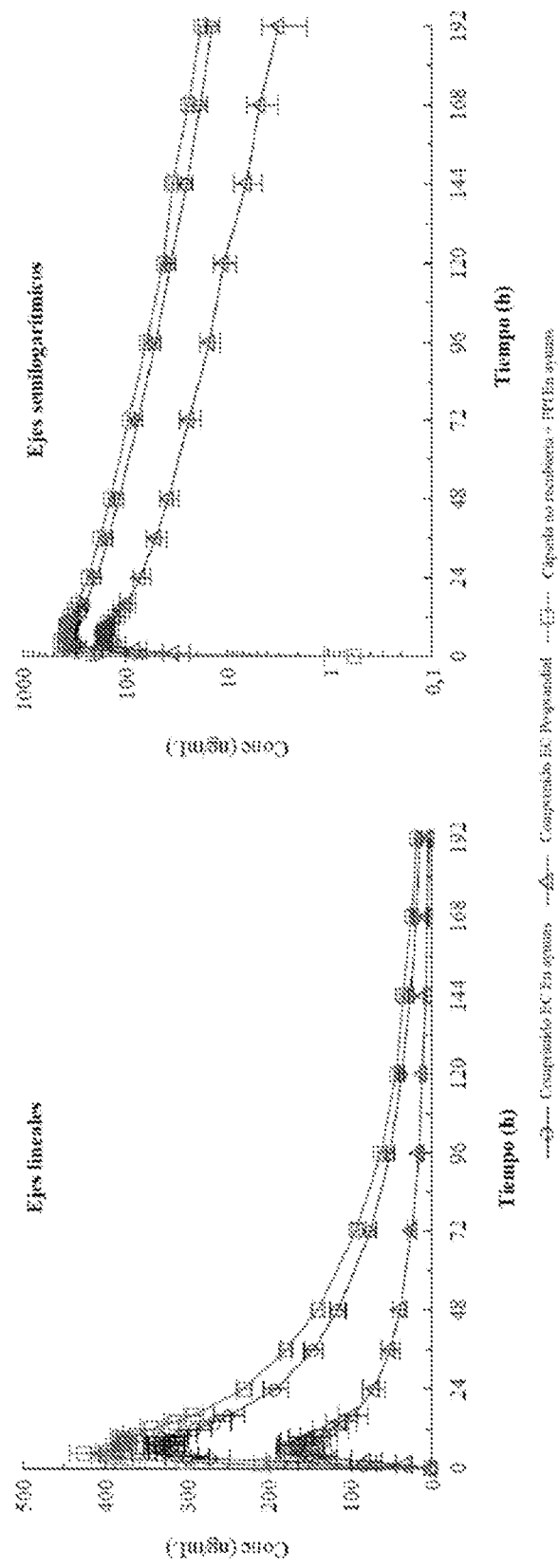


FIG. 8A

FIG. 8B

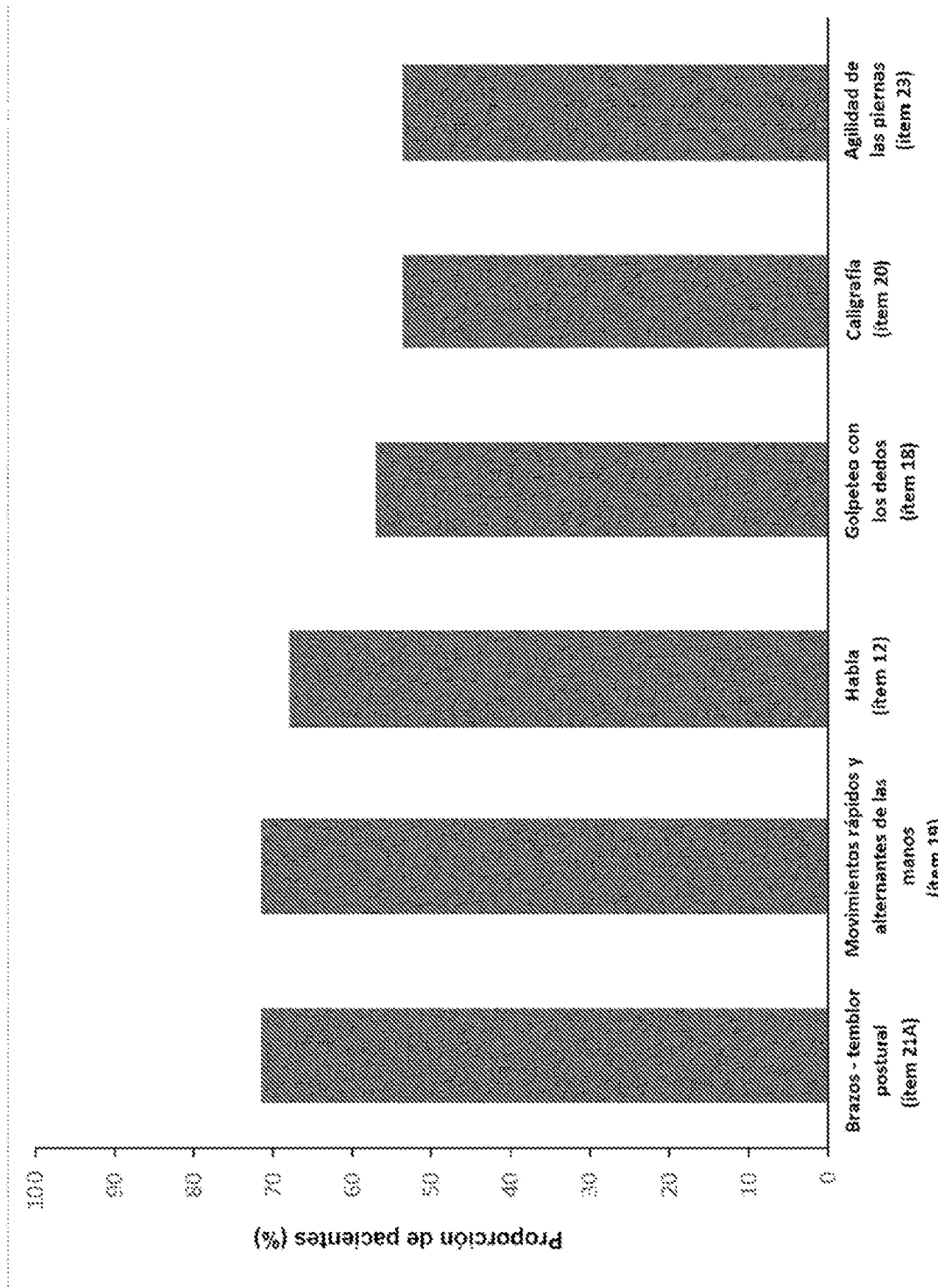


FIG. 9

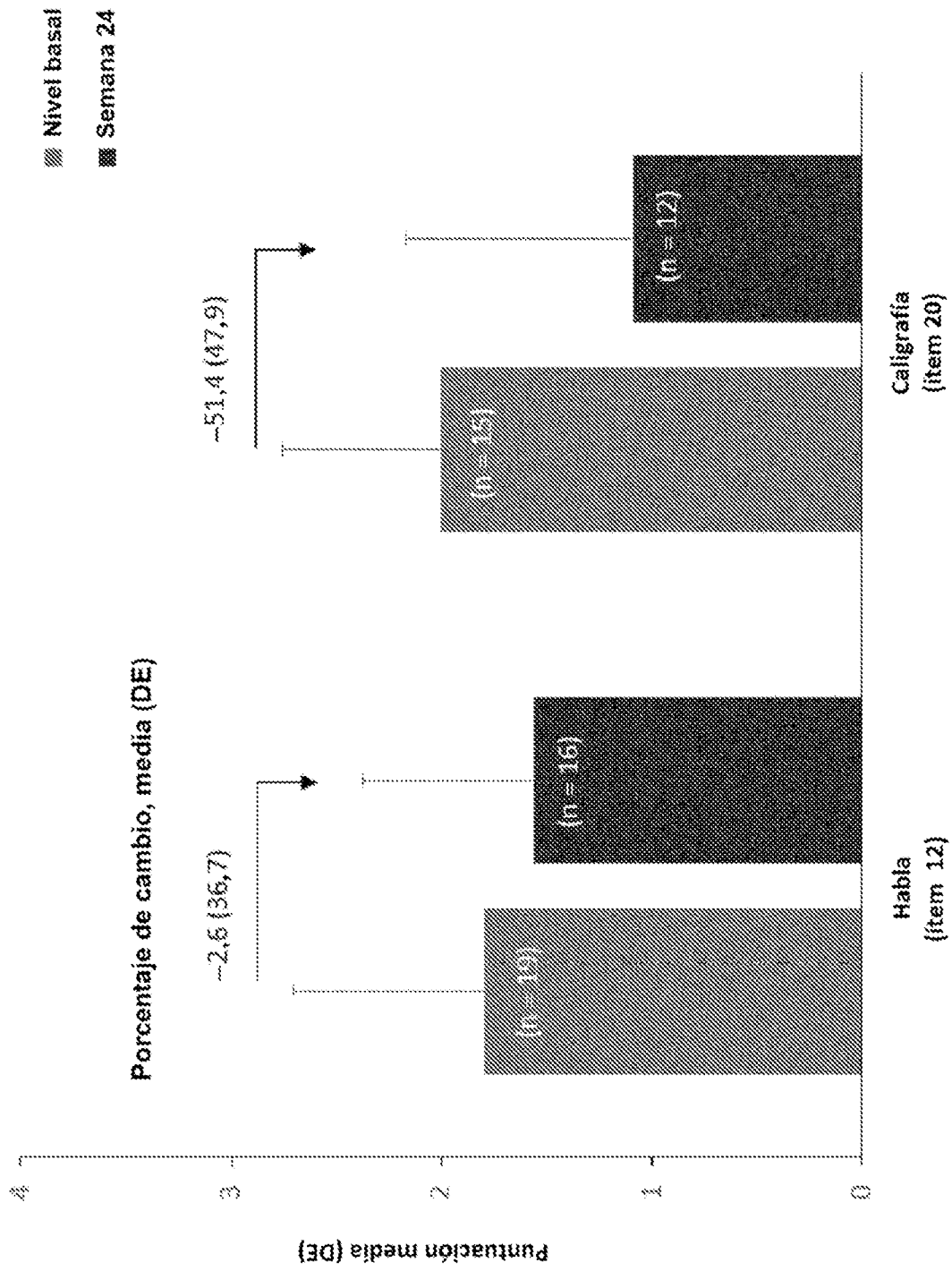


FIG. 10A

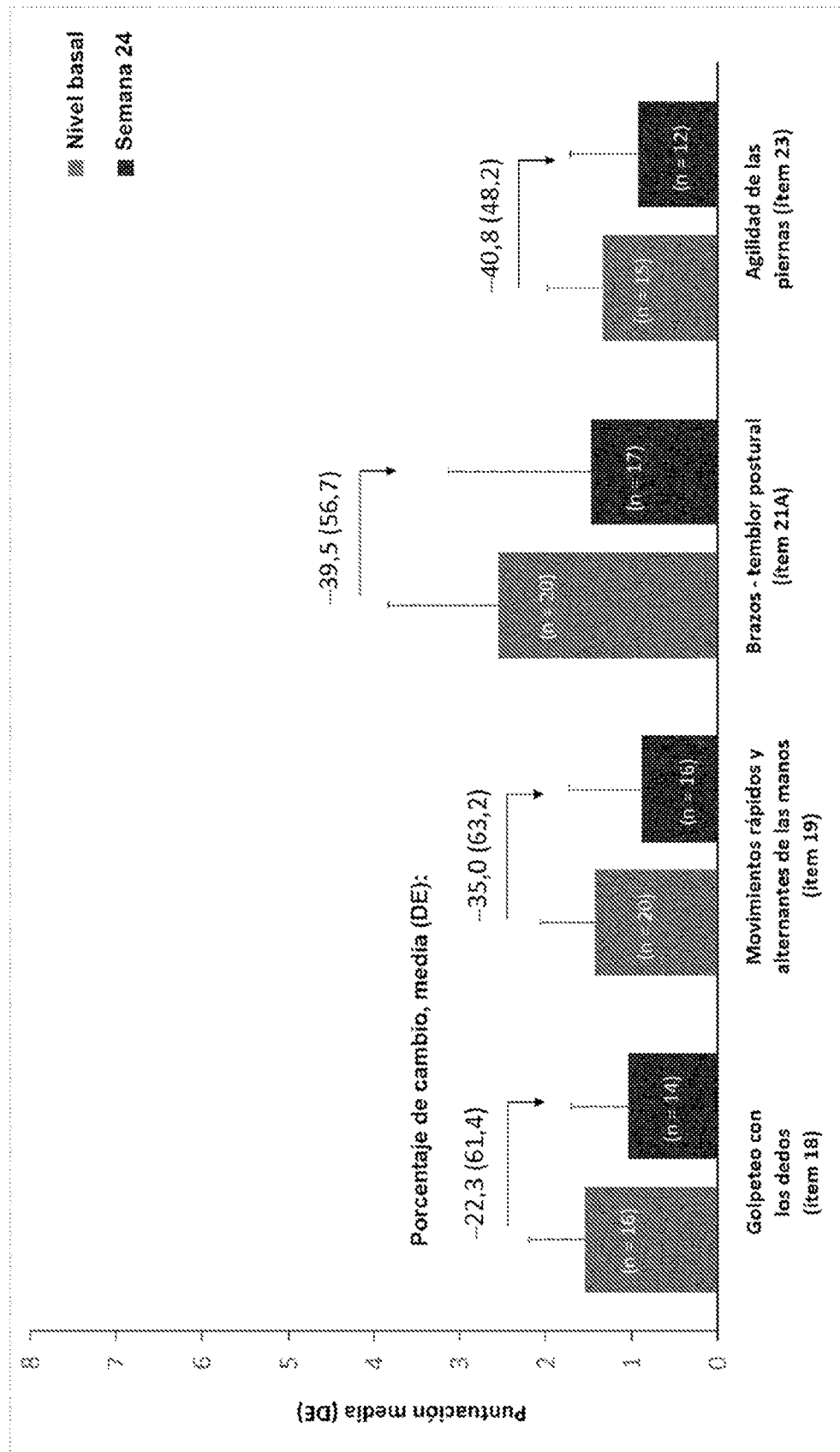


FIG. 10B

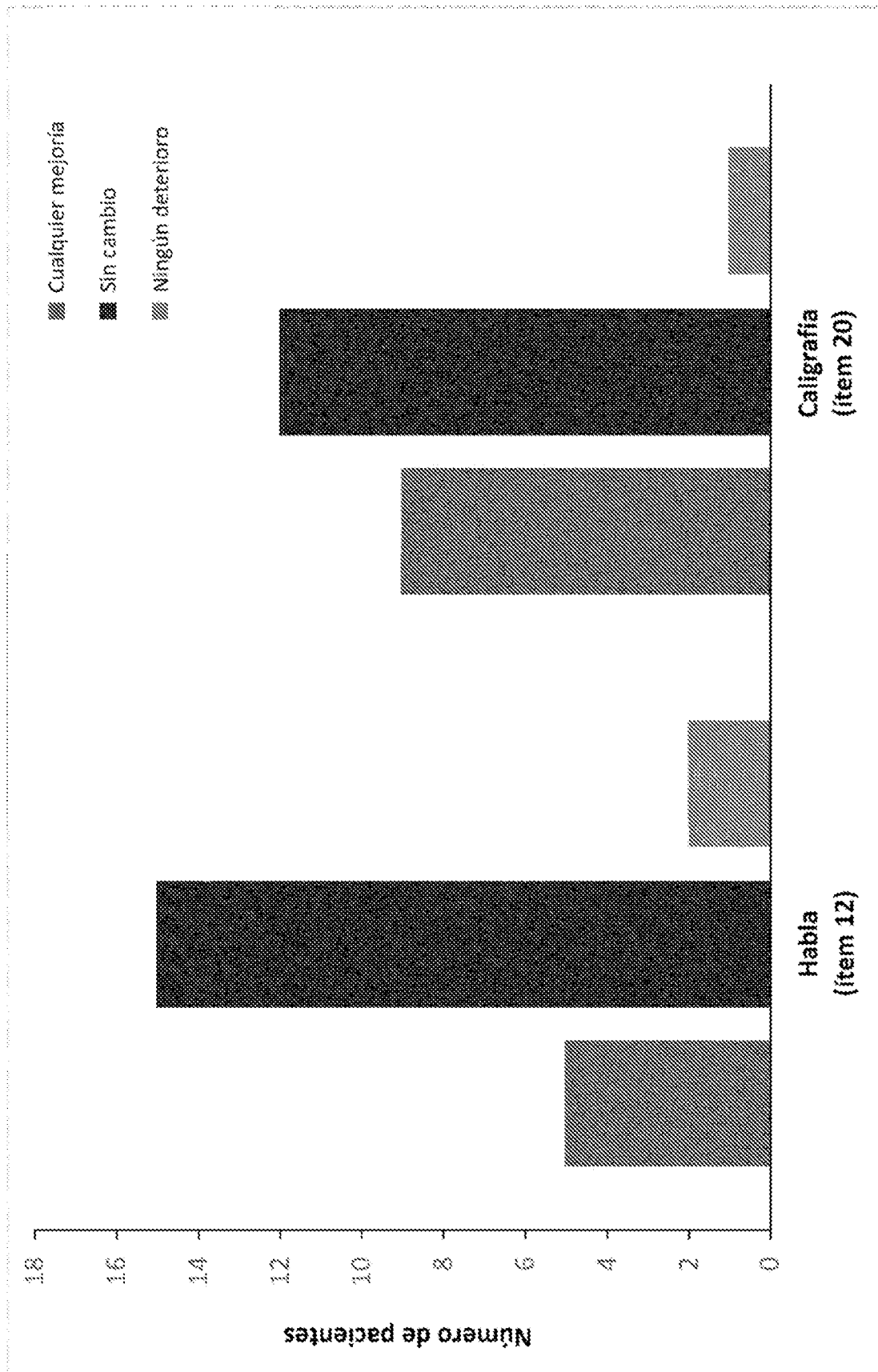


FIG. 11A

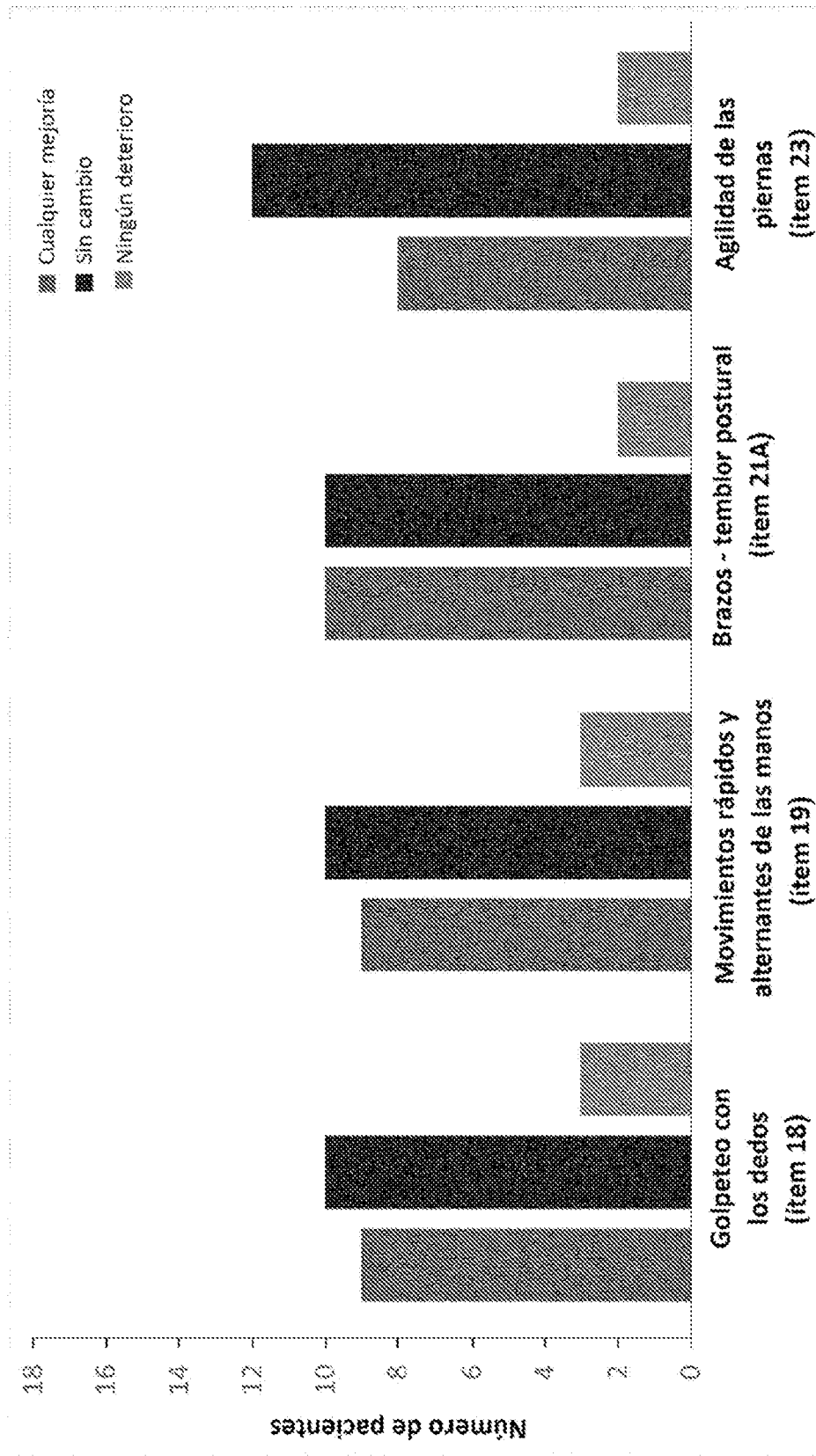


FIG. 11B

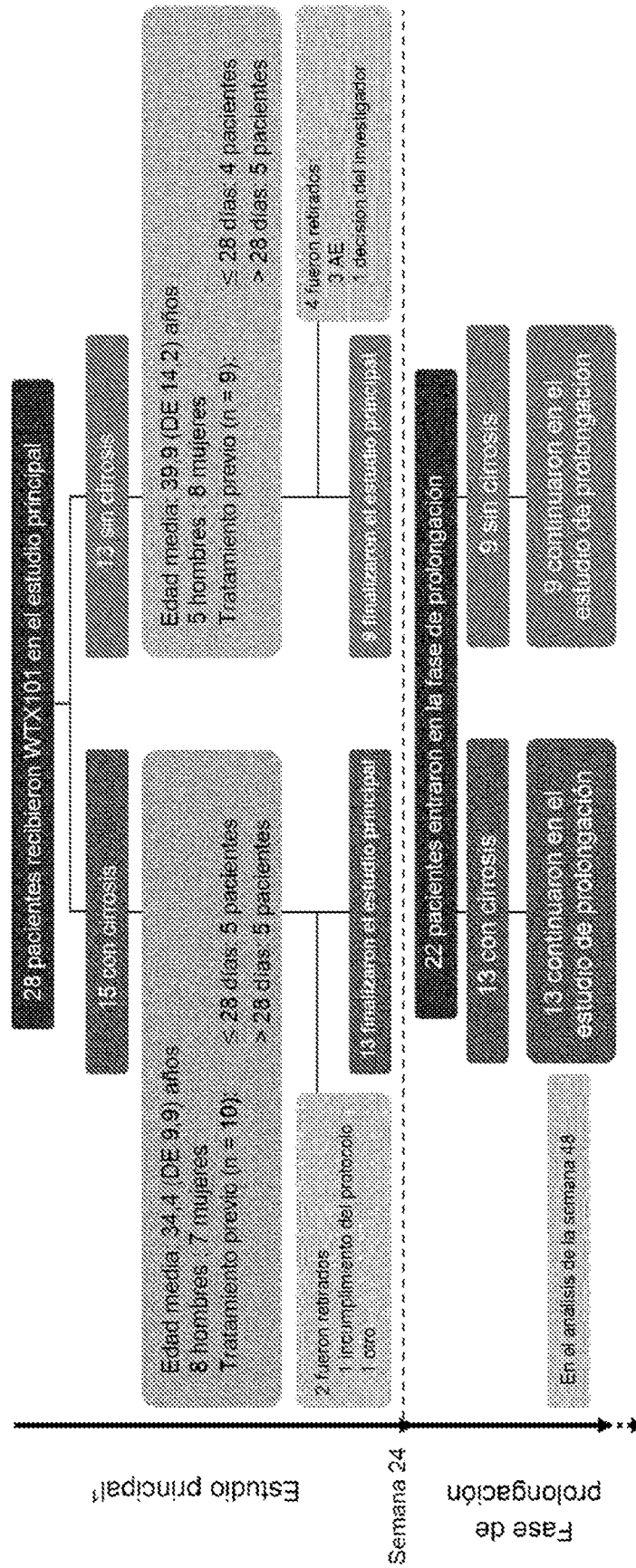


FIG. 12



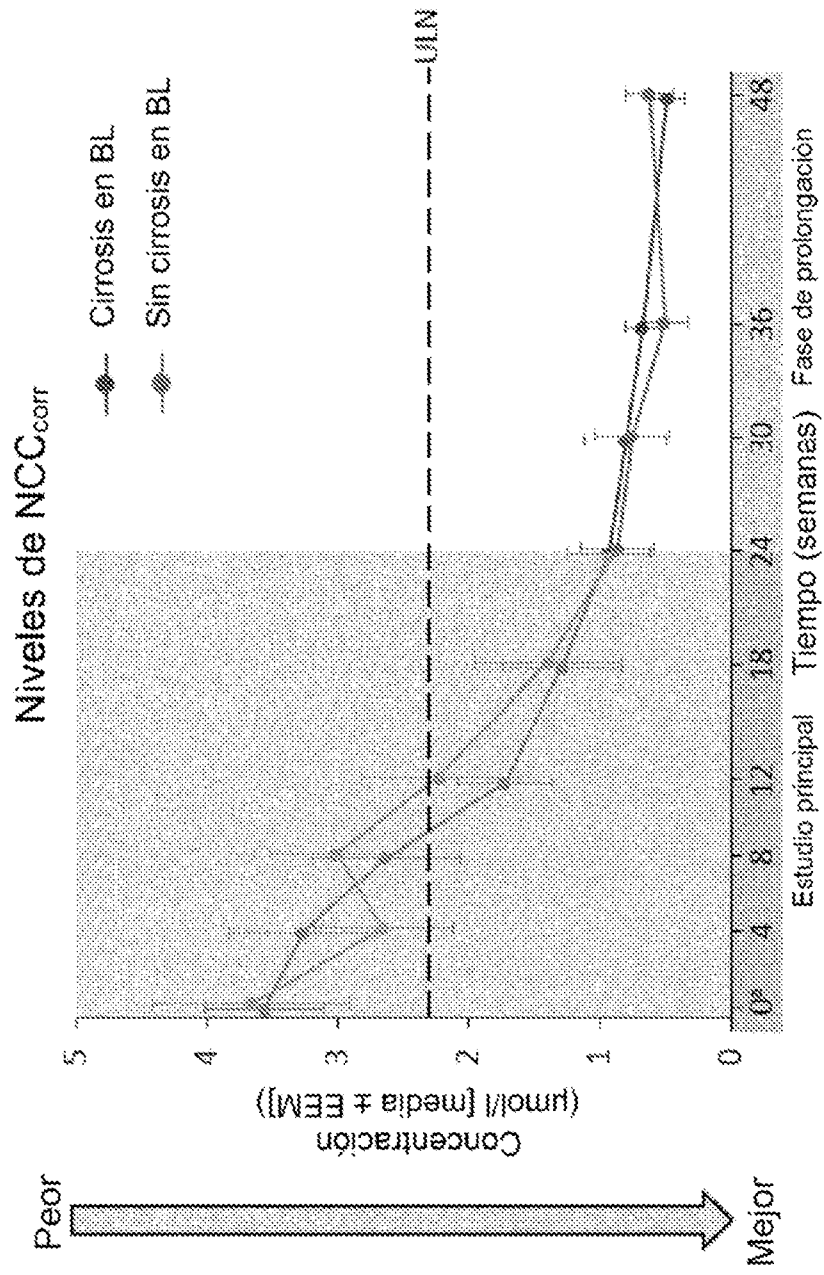


FIG. 13

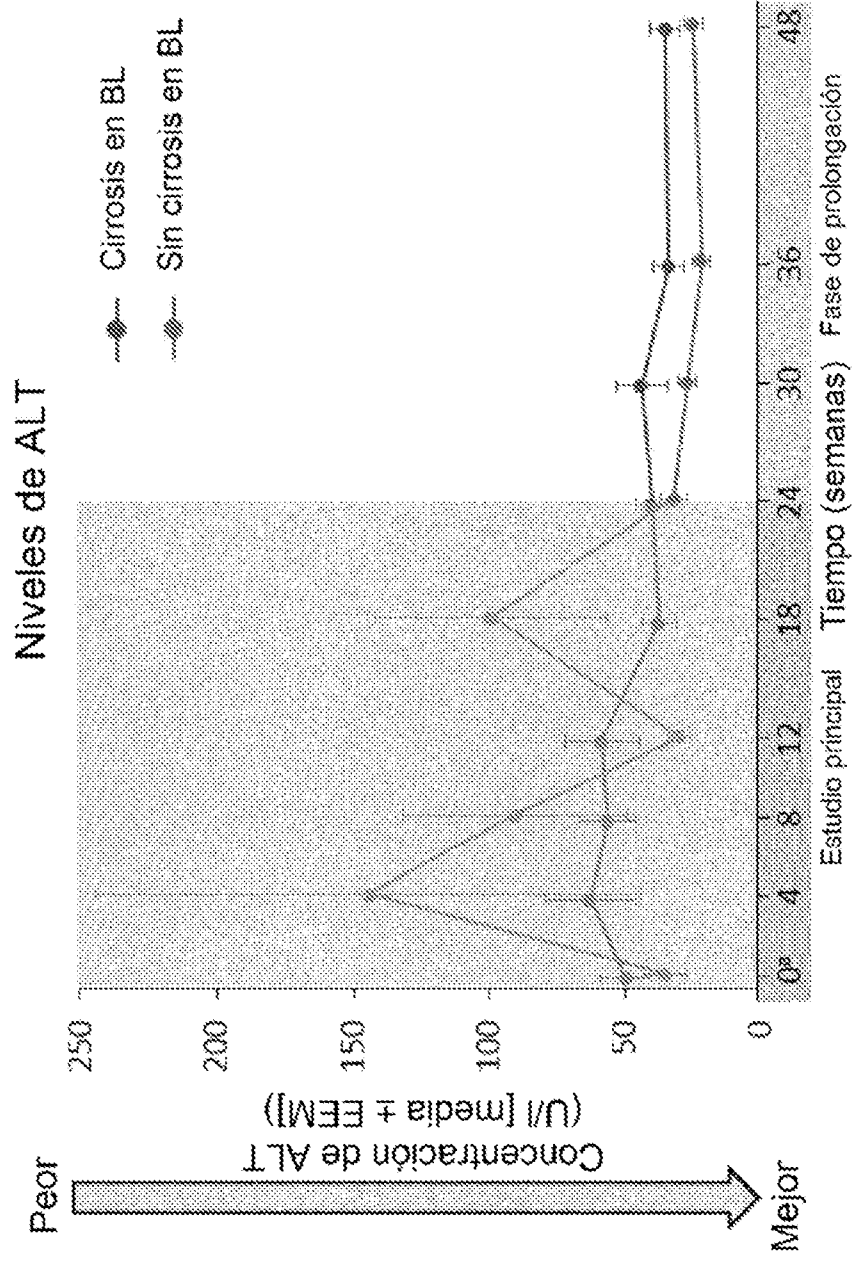


FIG. 14

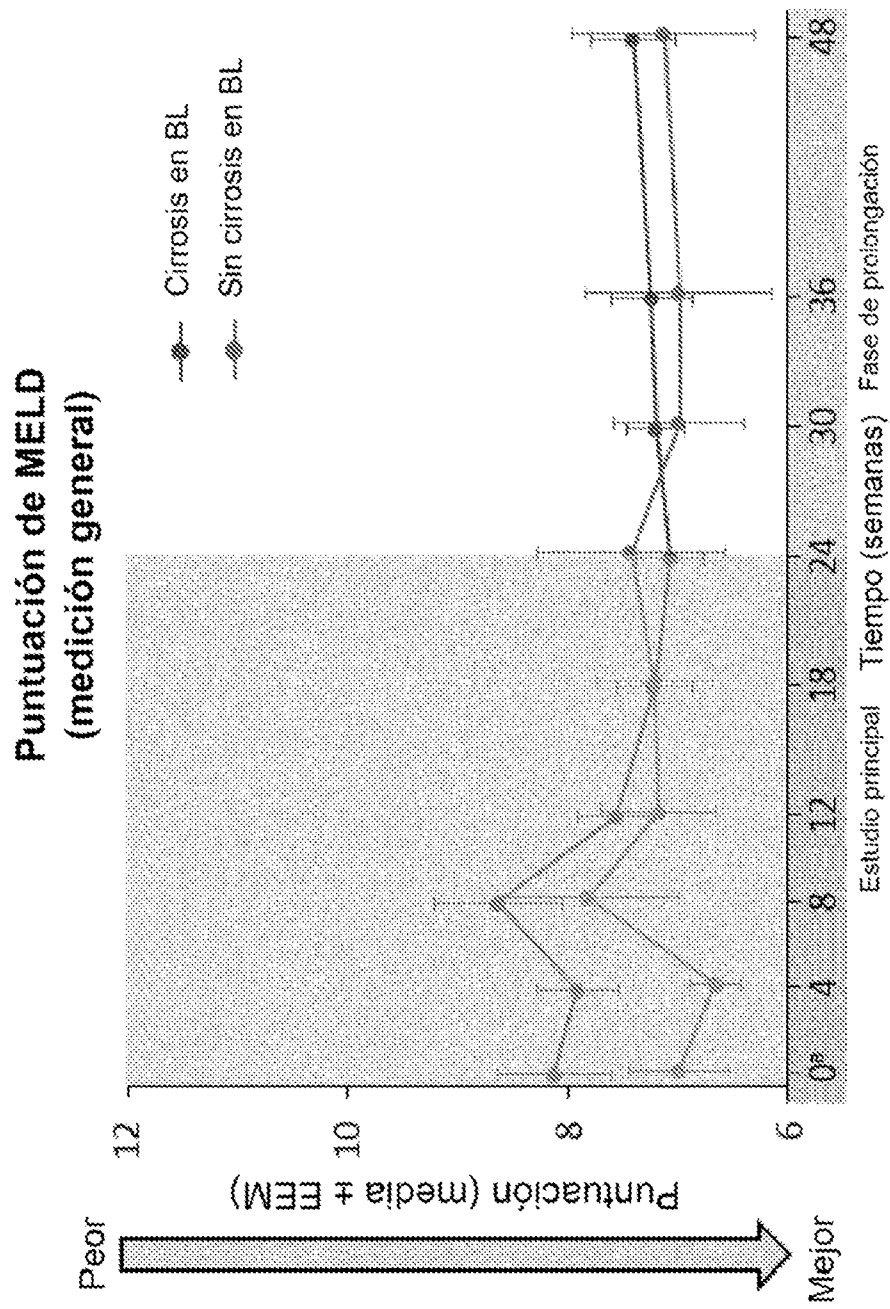


FIG. 15

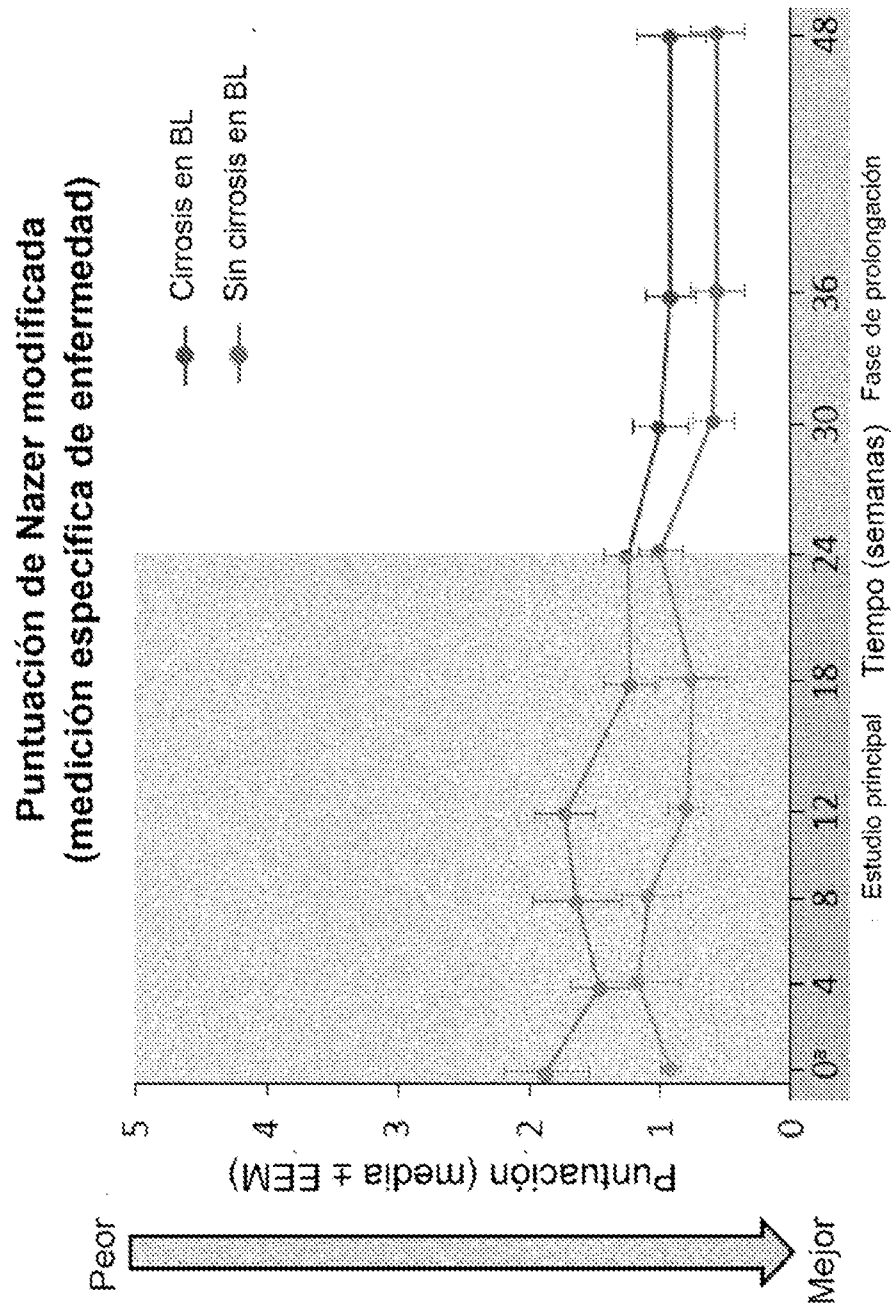


FIG. 16

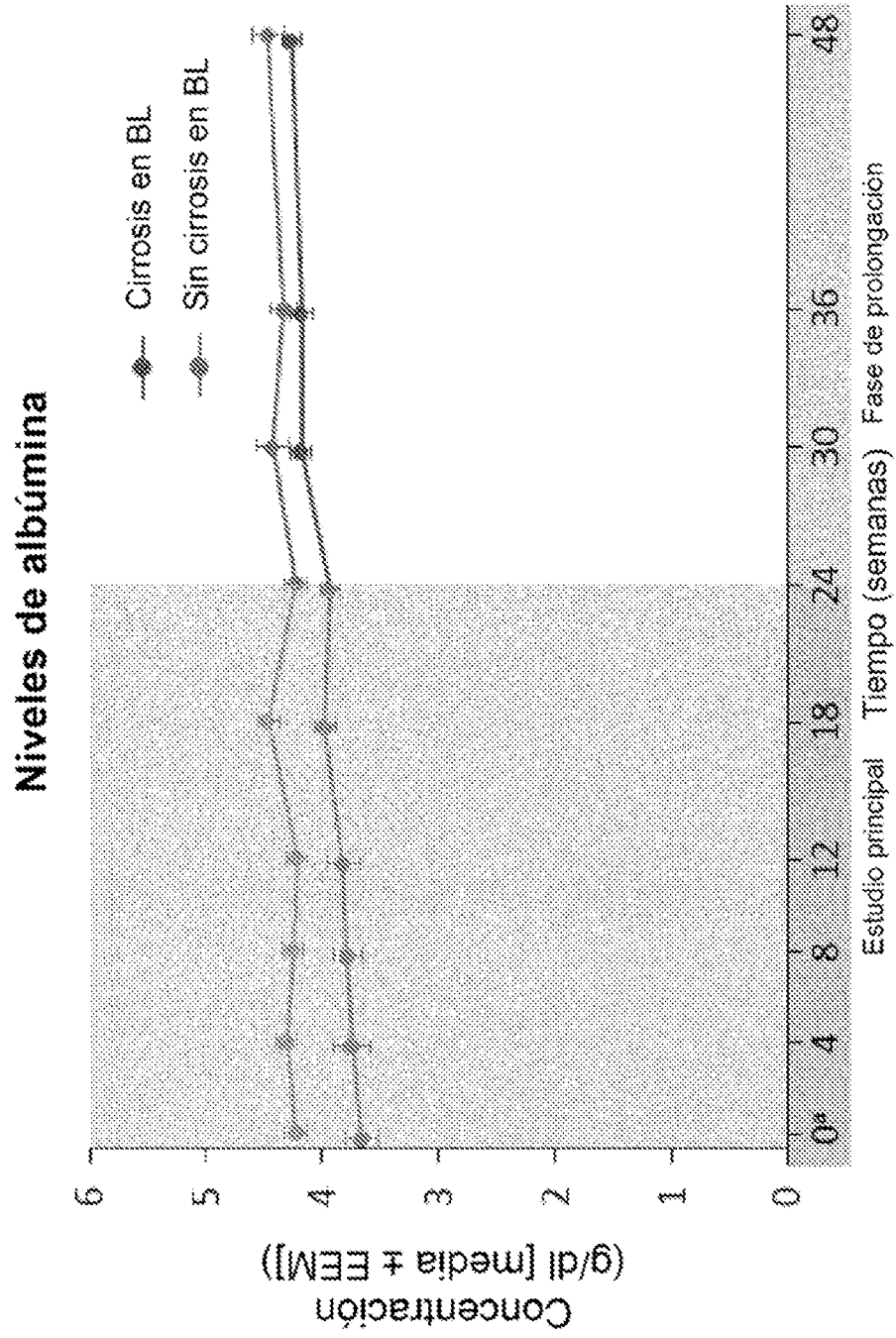
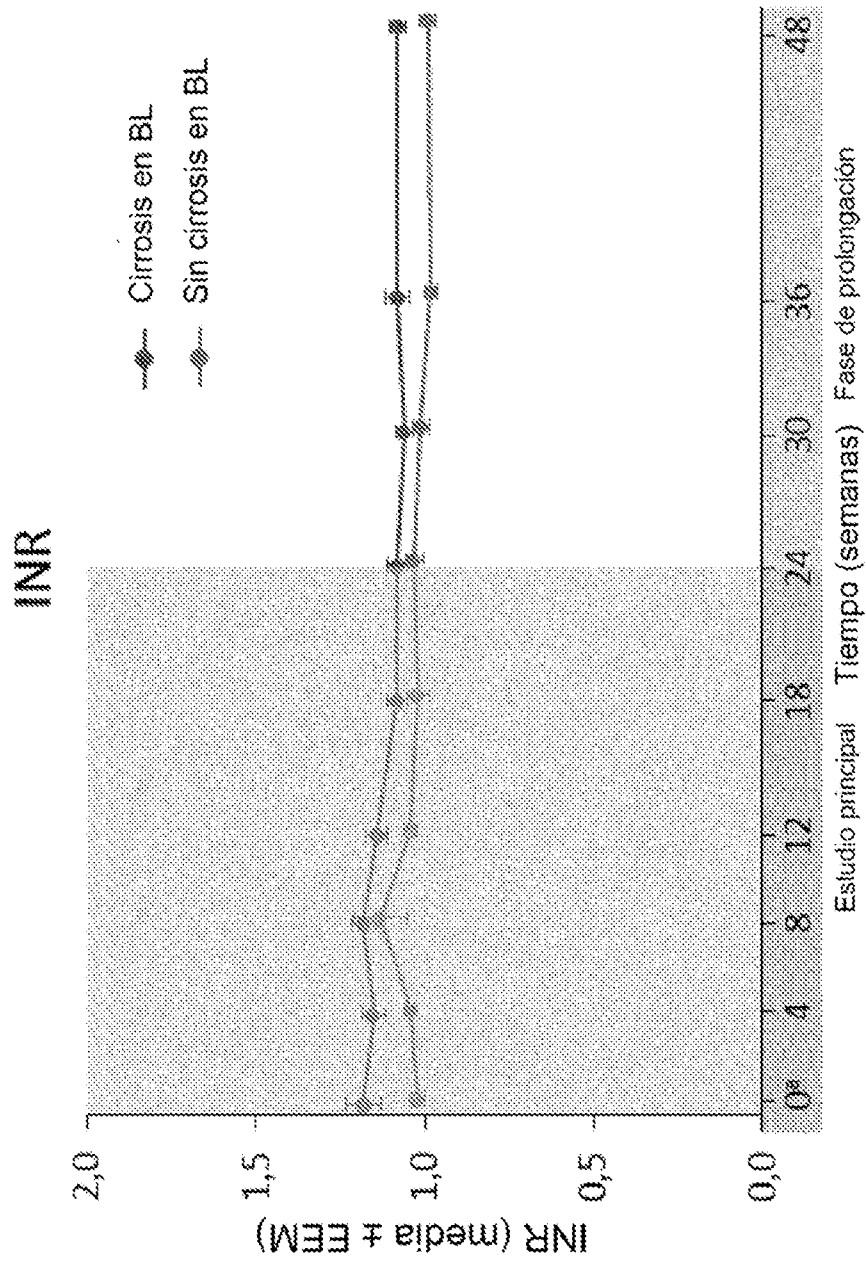


FIG. 17A



**FIG. 17B**

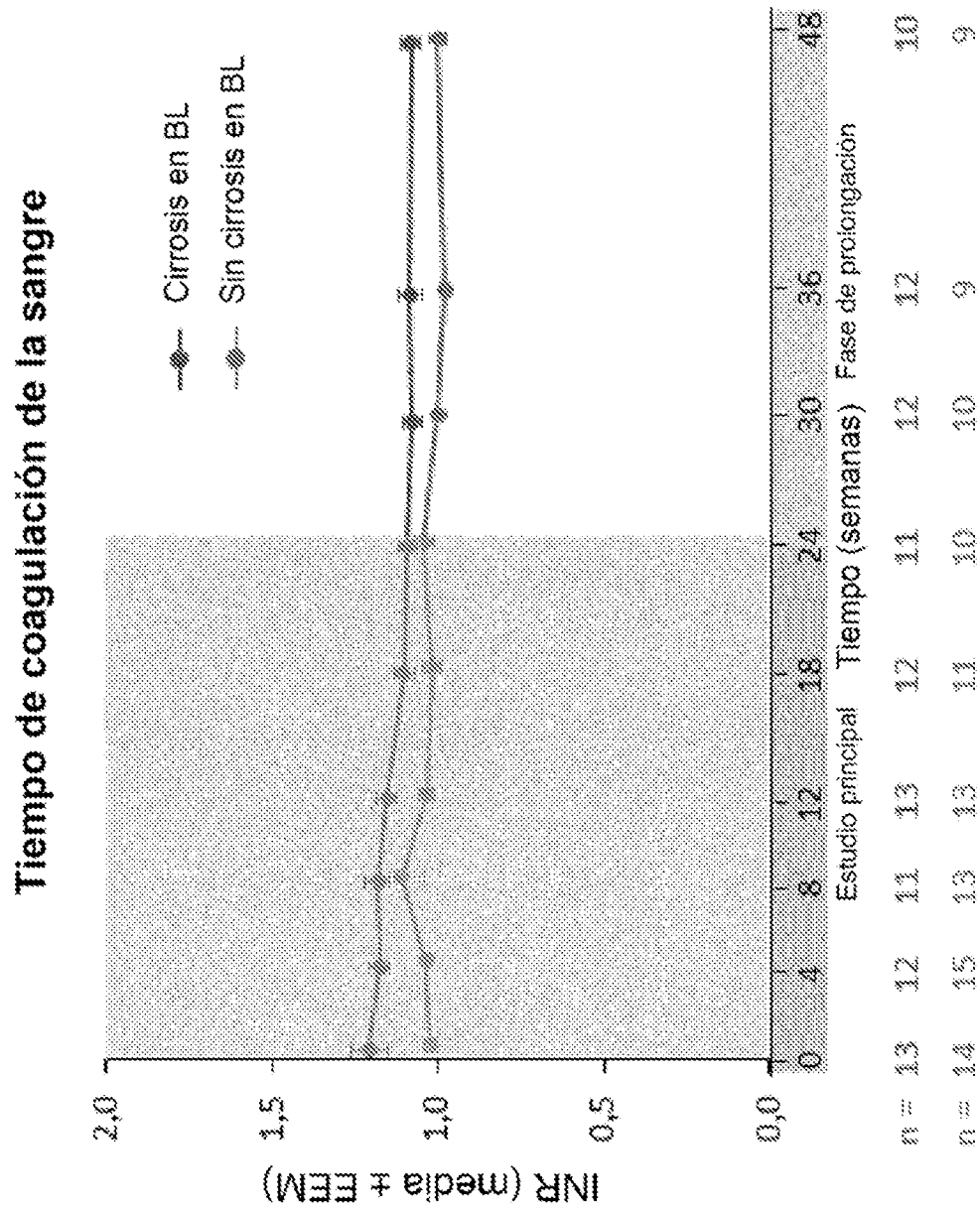


FIG. 18

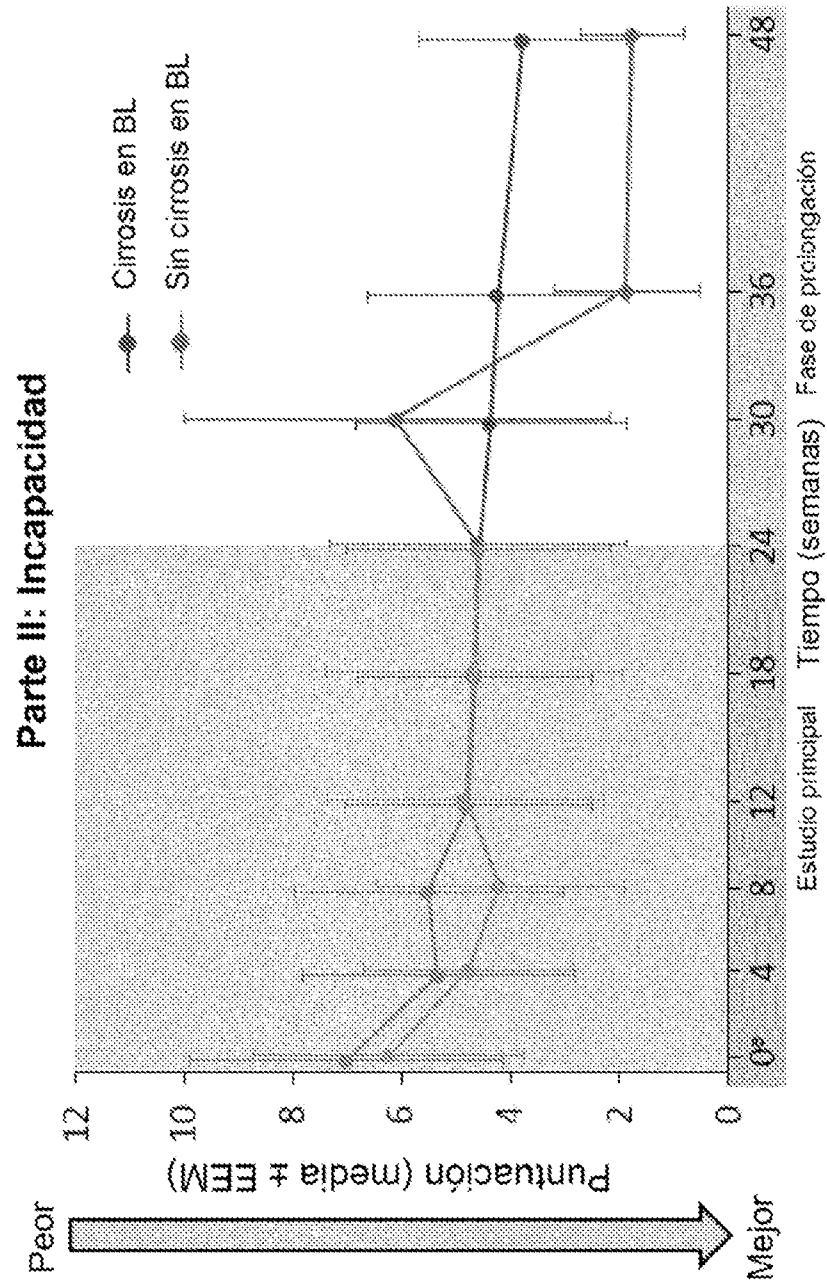


FIG. 19A



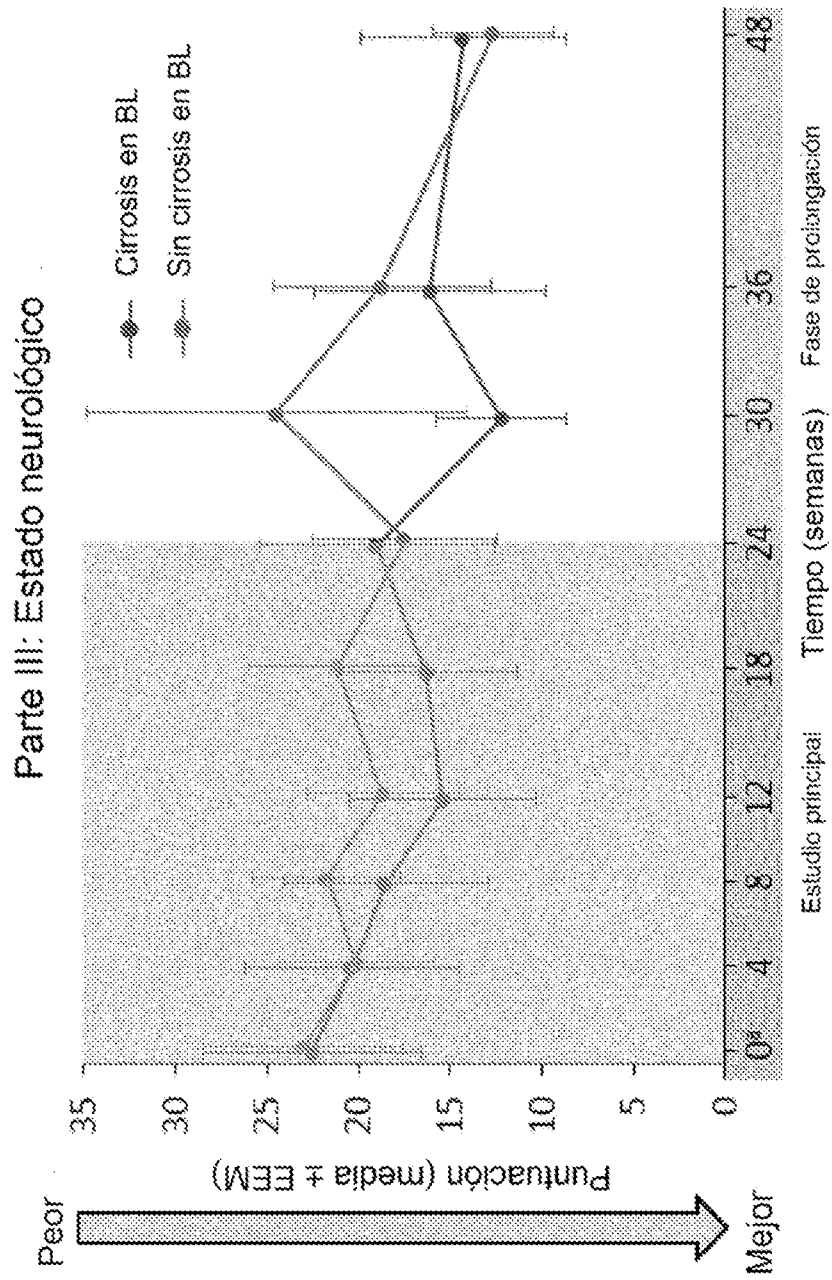


FIG. 19B