

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 044015

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.18

(21) Номер заявки
202191665

(22) Дата подачи заявки
2019.12.13

(51) Int. Cl. A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

(54) ДЕЙТЕТРАБЕНАЗИН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСКИНЕЗИИ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ

(31) 62/779,232; 62/801,450

(32) 2018.12.13; 2019.02.05

(33) US

(43) 2021.10.15

(86) PCT/US2019/066150

(87) WO 2020/123900 2020.06.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АУСПЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Савола Юха-Матти (CH), Гордон
Марк Форрест (US), Шнайдер Франк
(DE)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) WO-A1-2016144901

ELEGAST MONBALIU ET AL.: "Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy", LANCET NEUROLOGY, vol. 16, no. 9, 1 September 2017 (2017-09-01), pages 741-749, XP055679387, GB ISSN: 1474-4422, DOI:10.1016/S1474-4422(17)30252-1
US-A1-2018263972

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения дискинезии при церебральном параличе у людей с использованием дейтетрабеназина и его активных метаболитов.

044015 B1

044015 B1

044015 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка притязает на преимущество предварительных заявок США № 62/779232, поданной 13 декабря 2018 года, и № 62/801450, поданной 5 февраля 2019 года, которые полностью включены в настоящий документ в качестве ссылок.

Область техники, к которой относится изобретение

Раскрытие относится к способам лечения дискинезии при церебральном параличе у больных людей, в том числе пациентов детского возраста, с использованием дейтетрабеназина и его активных метаболитов.

Уровень техники

Дейтетрабеназин ((*tt,ss*)-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-9,10-ди(метокси-d3)-3-(2-метилпропил)-2h-бензо[а]хинолизин-2-он) представляет собой везикулярный переносчик моноаминов типа 2 (vmat2). Биологически активные метаболиты, образованные из дейтетрабеназина (альфа-дигидротетрабеназин [α -htbz] и бета-дигидротетрабеназин [β -htbz]), являются мощными ингибиторами связывания vmat2 со значениями константы ингибирования 3,8 и 22 нМ соответственно. Дейтетрабеназин проявляет увеличенный период полужизни своих активных метаболитов по сравнению с тетрабеназином (например, патент США № 8524733).

Дейтетрабеназин одобрен управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов под торговой маркой austedo® для лечения хорей, связанной с болезнью Хантингтона (hd), и для лечения поздней дискинезии (td) у взрослых. Фармацевтические композиции, включающие дейтетрабеназин, раскрыты в патенте США № 9233959. в опубликованной заявке США № 2016/0287574 раскрывается дейтетрабеназин для лечения патологических непроизвольных двигательных расстройств.

Детский церебральный паралич (DCP) - это непрогрессирующее нарушение функции мозга, которое обычно возникает в развивающемся мозге плода или младенца (возраст ≤ 2 лет). CP является наиболее распространенной и дорогостоящей формой хронической двигательной инвалидности у детей, с распространенностью от 2 до 4 на 1000 живорожденных в Соединенных Штатах (США), и это состояние чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. Хотя общих исследований ожидаемой продолжительности жизни у людей с CP не проводилось, большинство детей, страдающих CP, живут до 30 -70 лет, в зависимости от тяжести состояния. В целом, ребенок с легкой формой DCP обычно живет дольше, чем ребенок с ограничениями подвижности и интеллекта. В США около 764000 детей и взрослых с CP, в том числе около 500000 детей в возрасте до 18 лет. Недоношенность является наиболее частой причиной CP, но другие причины включают инсульт, гипоксическое ишемическое повреждение, инфекцию или пороки развития головного мозга.

Осложнения CP могут включать нарушения движения глаз, проблемы с общением, затруднение глотания, плохой набор веса, социальную изоляцию, дисплазию и вывих тазобедренного сустава, сколиоз, остеопению и переломы и боль. С CP связаны различные двигательные расстройства, включая спастичность, дискинезию (дистония, хорей, атетоз и даже баллизм) и атаксию. Многие пациенты с CP имеют смешанные типы двигательных расстройств.

Считается, что дискинезия возникает в результате повреждения базальных ганглиев головного мозга непрогрессивного характера. Дискинезия при церебральном параличе (DCP) представляет собой гиперкинетическое двигательное расстройство, характеризующееся патологическими непроизвольными движениями дистонического и хореоформного типов примерно у 6-15% пациентов с CP. DCP является редким заболеванием, и, основываясь на приведенных выше цифрах распространенности CP в США, можно предположить, что DCP имеют примерно от 30000 до 75000 детей в возрасте <18 лет и от 16000 до 40000 взрослых.

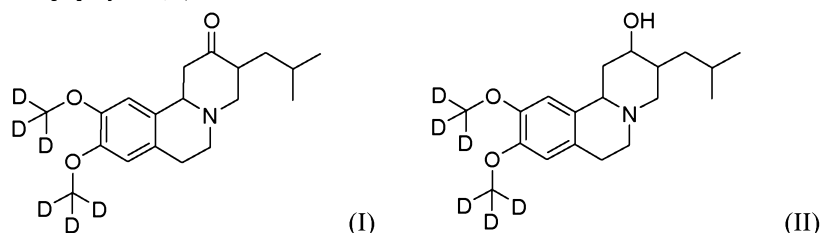
В настоящее время не существует одобренных методов лечения DCP, которая является серьезным заболеванием, требующим неудовлетворенной медицинской помощи. Современные способы лечения (применение не по назначению) дистонии и хорей включают тетрабеназиновые, дофаминергические или гамма-аминомасляные ацидергические вмешательства, но они демонстрируют высокую вариабельность реакции. Ботулинический нейротоксин А также используется в клинической практике для лечения спастичности и дистонии и считается умеренно эффективным у отдельных пациентов, но он не удовлетворяет потребности в полном лечении. Наксбимол, производное каннабиса не для курения, было одобрено для лечения спастичности, связанной с рассеянным склерозом, в Соединенном Королевстве в 2010 году и изучается для лечения спастичности при CP. В настоящее время, существует очень мало агентов с новыми механизмами действия в развитии двигательных расстройств при CP. Далфампридин, низкомолекулярный блокатор калиевых каналов, который, как считается, восстанавливает проводимость в центральных демиелинизированных аксонах, одобрен для использования при рассеянном склерозе, но не продемонстрировал функционального улучшения у пациентов с CP.

Таким образом, существует потребность в эффективных методах лечения DCP.

Сущность изобретения

Настоящее раскрытие относится к способам лечения дискинезии при церебральном параличе у больного человека, включающим введение пациенту терапевтически эффективного количества соедине-

ния формулы (I) или формулы (II) или их комбинации:



или его фармацевтически приемлемой соли, где каждое положение, обозначенное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше примерно 10%.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения дискинезии при церебральном параличе у больного человека, включающим введение пациенту суточного количества дейтетрабеназина от примерно 6 мг/день до примерно 48 мг/день в одной или двух дозах, причем патологические произвольные движения пациента, связанные с дискинезией при церебральном параличе, уменьшаются по сравнению с патологическими произвольными движениями пациента, связанными с дискинезией при церебральном параличе на исходном уровне.

Подробное описание иллюстративных вариантов осуществления

Предмет настоящего изобретения можно легче понять, обратившись к следующему далее подробному описанию, которое составляет часть настоящего раскрытия. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными способами, условиями или параметрами, описанными и/или показанными в настоящем описании, и что терминология, используемая в настоящем описании, предназначена для описания конкретных вариантов осуществления только в качестве примера и не предназначена для ограничения заявленного изобретения.

Если в настоящем описании не определено иное, научные и технические термины, используемые в связи с настоящей заявкой, должны иметь значения, которые обычно понимаются специалистами в данной области техники. Кроме того, если иное не требуется по контексту, термины в единственном числе должны включать множественное число, а термины во множественном числе должны включать единственное число.

Следует иметь в виду, что при использовании выше и во всем раскрытии следующие далее термины и сокращения, если не указано иное, имеют следующие значения.

В настоящем описании формы единственного числа "a", "an" и "the" включают в себя ссылку на множественное число, а ссылка на конкретное числовое значение включает по меньшей мере это конкретное значение, если контекст явно не указывает иное. Таким образом, например, ссылка на "соединение" является ссылкой на одно или несколько таких соединений и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники, и так далее. Используемый здесь термин "множество" означает более одного. Когда выражается диапазон значений, другой вариант осуществления включает от одного конкретного и/или до другого конкретного значения. Точно так же, когда значения выражаются как приближения с использованием предшествующего "примерно", подразумевается, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. Все диапазоны включены и комбинируются.

При использовании в настоящем описании термины "композиция", "композиция соединений", "соединение", "лекарственное средство", "фармакологически активный агент", "активный агент", "терапевтический", "терапия", "лечение", или "лекарственное средство" используются взаимозаменяемо для обозначения соединения или соединений или композиции вещества, которые при введении субъекту (человеку или животному) вызывают желаемый фармакологический и/или физиологический эффект за счет местного и/или системного действия.

Используемые в настоящем описании термины "лечение" или "терапия" (а также их различные формы) включают превентивное (например, профилактическое), лечебное или паллиативное лечение. Используемый в настоящем описании термин "лечение" включает облегчение или уменьшение по меньшей мере одного неблагоприятного или отрицательного эффекта или симптома состояния, заболевания или расстройства. Это состояние, заболевание или расстройство относится к DCP.

Термин "введение" означает либо прямое введение соединения или композиции по настоящему изобретению, либо введение пролекарства, производного или аналога, которые будут образовывать эквивалентное количество активного соединения или вещества в организме.

Термины "субъект", "индивидуум" и "пациент" используются в настоящем описании взаимозаменяемо и относятся к человеку, которому предоставляется лечение, включая профилактическое лечение, фармацевтической композицией согласно настоящему изобретению.

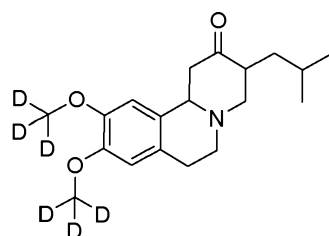
"Фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые, с медицинской точки зрения, подходят для контакта с тканями человека без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем с осложнениями соразмерно разумному соотношению польза/риск.

В рамках настоящего изобретения раскрытые соединения могут быть получены в форме фармацев-

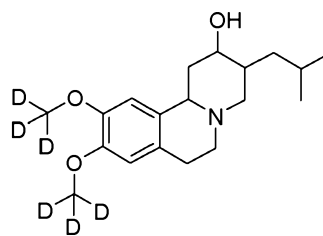
тически приемлемых солей. "Фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения их солей кислот или оснований. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т.п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памоновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изотионовая и т.п. Эти фармацевтически приемлемые соли получают способами, известными в данной области техники, например, растворением свободных аминных оснований с избытком кислоты в водном спирте или нейтрализацией свободной карбоновой кислоты основанием щелочного металла, таким как гидроксид, или амином.

Термины "пункт" и "балл" используются здесь взаимозаменяемо и относятся к мере определенной рейтинговой шкале.

В некоторых аспектах настоящее раскрытие относится к способам лечения DCP у больного человека, включающим введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или их комбинации:



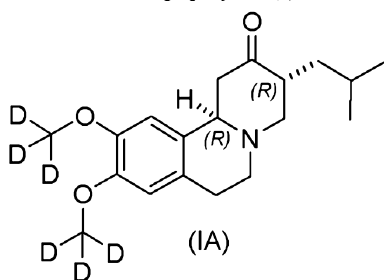
(I)



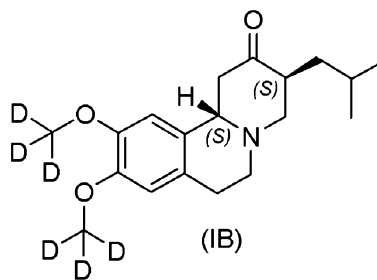
(II)

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждое положение, обозначенное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше примерно 10%.

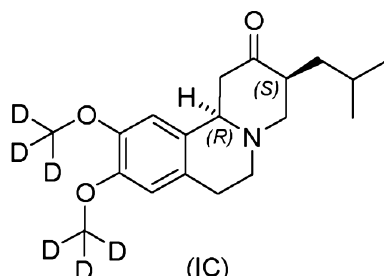
В некоторых вариантах осуществления способ включает введение соединения формулы (I). Соединение формулы (I), имеющее химическое название 1,3,4,6,7,11b-гексагидро-9,10-ди(метокси-d3)-3-(2-метилпропил)-2H-бензо[а]хинолизин-2-он, имеет два стереогенных атома углерода, которые дают четыре стереоизомера соединения формулы (I): IA, IB, IC, ID:



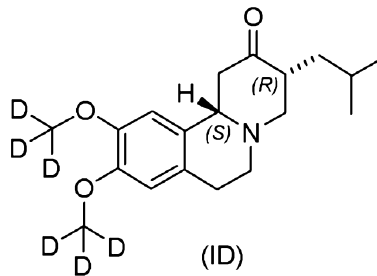
(IA)



(IB)



(IC)



(ID)

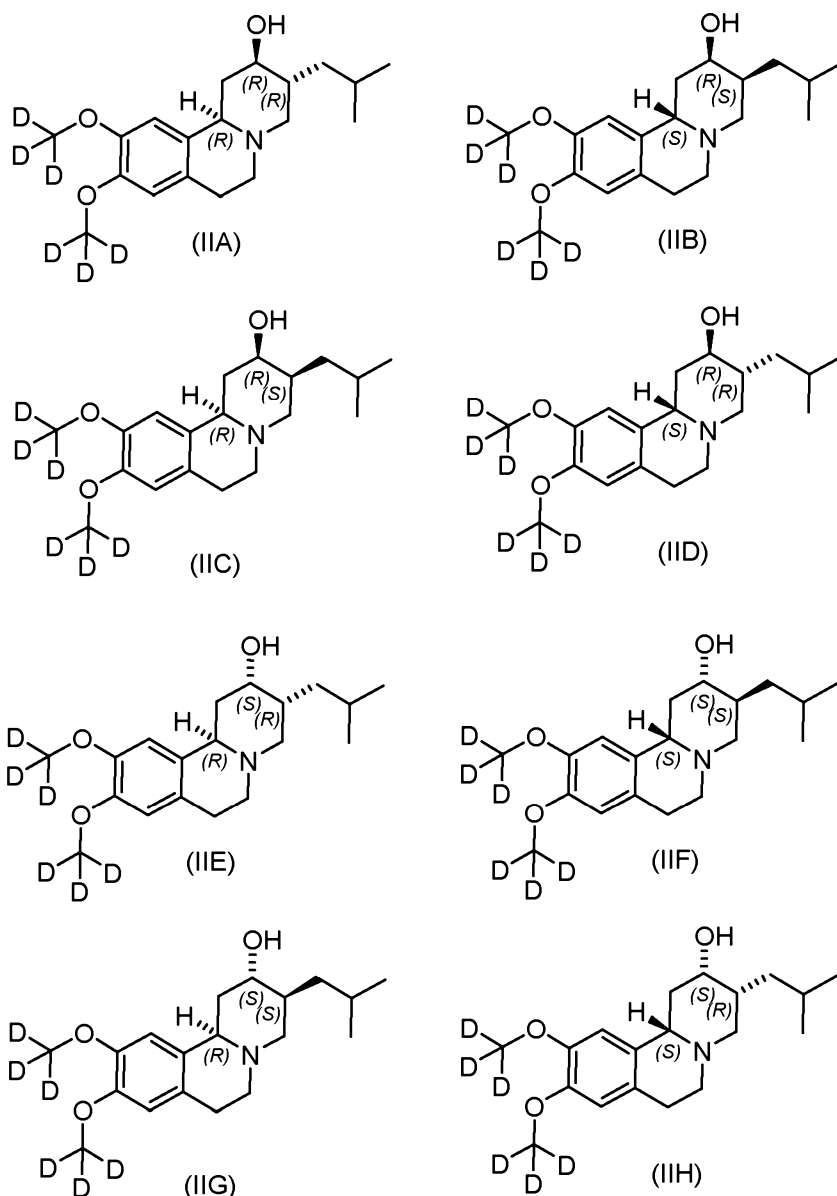
Рацемическая смесь стереоизомеров (R,R) и (S,S) (т.е. смесь IA и IB) называется дейттрабеназином. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение рацемической смеси (R,R) и (S,S) стереоизомеров (т.е. смеси IA и IB), называемой дейттрабеназином.

В данном контексте соединение формулы (I) относится к соединениям формул IA, IB, IC или ID, а также к смесям соединений формул IA, IB, IC или ID в любой пропорции.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) относится к дейттрабеназину.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение соединения формулы (II). Соеди-

нение формулы (II), имеющее химическое название 3-изобутил-9,10-бис(метокси-d3)-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиrido[2,1-a]изохинолин-2-ол, имеет три стереогенных атома углерода, которые дают восемь стереоизомеров соединения формулы (II): IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH:



В данном контексте соединение формулы (II) относится к соединениям формул IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, а также к смесям соединений формулы IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG или IIH в любой пропорции.

Дейтератрабеназин метаболически восстанавливается до дейтерированного альфа-дигидротетрабеназина (α -НТВЗ) (т.е. IIA и IIF) и дейтерированного бета-дигидротетрабеназина (β -НТВЗ) (т.е. IIB и IIE).

В некоторых аспектах способ по раскрытию включает введение соединения формулы (I) или формулы (II) или их комбинации, или его фармацевтически приемлемой соли, где каждое положение, представленное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше примерно 10%. В данном контексте обогащение дейтерием относится к процентному содержанию атомов водорода в данном положении, которые являются изотопом дейтерия (т.е. ^2H), а не изотопами ^1H и/или ^3H . Например, обогащение дейтерием 10% означает, что 10% атомов водорода в данном положении представляют собой дейтерий, а 90% атомов водорода в этом положении являются изотопами ^1H и/или ^3H . Способы определения содержания изотопа водорода известны специалистам в данной области техники и включают масс-спектроскопию и ЯМР.

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию каждое положение в формуле (I) или формуле (II), представленное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше примерно 10%.

В других вариантах осуществления способов по раскрытию каждое положение в формуле (I) или формуле (II), представленное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше примерно 20%.

В других вариантах осуществления способов по раскрытию каждое положение в формуле (I) или формуле (II), представленное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше примерно 50%.

В других вариантах осуществления способов по раскрытию каждое положение в формуле (I) или формуле (II), представленное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше примерно 70%.

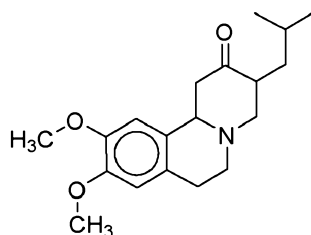
В других вариантах осуществления способов по раскрытию каждое положение в формуле (I) или формуле (II), представленное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше примерно 80%.

В других вариантах осуществления способов по раскрытию каждое положение в формуле (I) или формуле (II), представленное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше примерно 90%.

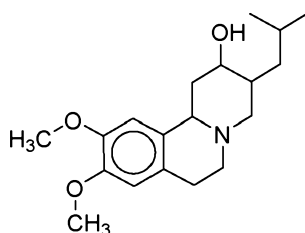
В других вариантах осуществления способов по раскрытию каждое положение в формуле (I) или формуле (II), представленное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше примерно 98%.

В некоторых аспектах в способах по раскрытию введение соединения формулы (I) приводит к существенному увеличению максимально переносимой дозы, снижению токсичности, увеличению периода полувыведения ($t_{1/2}$) или снижению максимальной концентрации в плазме (C_{max}) минимальной эффективной дозы (MED) или их комбинации по сравнению с равноэффективной дозой соответствующего недеитерированного соединения.

В контексте настоящего описания соответствующее недеитерированное соединение формулы (I) имеет отношение к соединению, имеющему структуру



Соответствующее недеитерированное соединение формулы (II) имеет отношение к соединению, имеющему структуру



В контексте настоящего описания в отношении соединения формулы (I) одинаково эффективная доза соответствующего недеитерированного соединения относится к дозе соответствующего недеитерированного соединения, которая вызывает такое же улучшение дискинезии пациента при церебральном параличе, что и конкретная доза соединения формулы (I). Что касается соединения формулы (II), одинаково эффективная доза соответствующего недеитерированного соединения относится к дозе соответствующего недеитерированного соединения, которая вызывает такое же улучшение дискинезии пациента при церебральном параличе, что и конкретная доза соединения формулы (II).

В некоторых аспектах введение соединения формулы (I), (II) или их комбинации приводит к существенно увеличенной максимально переносимой дозе по сравнению с введением равноэффективной дозы соответствующего недеитерированного соединения.

В других аспектах введение соединения формулы (I), (II) или их комбинации приводит к более низкой токсичности по сравнению с введением равноэффективной дозы соответствующего недеитерированного соединения.

В других аспектах введение соединения формулы (I), (II) или их комбинации приводит к увеличению периода полувыведения ($t_{1/2}$) соединения формулы (I) или (II) по сравнению с равноэффективной дозой соответствующего недеитерированного соединения.

В других аспектах введение соединения формулы (I), (II) или их комбинации приводит к снижению C_{max} MED по сравнению с введением равноэффективной дозы соответствующего недеитерированного соединения.

В некоторых аспектах способы по настоящему раскрытию направлены на лечение дискинезии при церебральном параличе (DCP) у больного человека. "Дискинезия при церебральном параличе" относится к гиперкинетическому двигательному расстройству, характеризующемуся патологическими непроизвольными движениями дистонического и/или хореоформного типов. Дистонические патологические непроизвольные движения возникают в результате непроизвольных мышечных спазмов. Хореоформные типы патологических непроизвольных движений включают хорею, атетоз и дрожание/баллизм.

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию патологические непроизвольные движения, связанные с DCP, относятся к дистоническому типу.

В других вариантах осуществления способов по раскрытию патологические произвольные движения, связанные с ДСР, относятся к хореоформному типу.

В других вариантах осуществления способов по раскрытию патологические произвольные движения, связанные с ДСР, относятся к дистоническому типу и хореоформному типу.

В еще других вариантах осуществления способов по раскрытию патологические произвольные движения, связанные с ДСР, относятся к дистоническому типу или хореоформному типу.

В некоторых аспектах способы по раскрытию применяются к больному человеку. В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию больной человек является педиатрическим пациентом. При использовании в настоящем описании термин "педиатрический пациент" относится к пациенту в возрасте 18 лет или моложе. В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию больной человек является взрослым пациентом. Используемый здесь термин "взрослый пациент" относится к пациенту старше 18 лет.

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию возраст пациента составляет от 6 до 18 лет.

В других вариантах осуществления способов по раскрытию возраст пациента составляет от 6 до <12 лет.

В других вариантах осуществления способов по раскрытию возраст пациента составляет от 12 до 18 лет.

В еще других вариантах осуществления способов по раскрытию возраст пациента составляет менее 6 лет.

В некоторых аспектах способов по раскрытию возраст пациента составляет примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или примерно 18 лет. В некоторых аспектах способов по раскрытию возраст пациента составляет примерно 1, 2, 3, 4, примерно 5 лет. В некоторых аспектах способов по раскрытию возраст пациента составляет примерно 6, 7, 8, 9, 10 или примерно 11 лет. В некоторых аспектах способов раскрытия возраст пациента составляет примерно 12, 13, 14, 15, 16, 17 или примерно 18 лет.

В некоторых аспектах в способах по раскрытию пациенту дополнительно вводят дополнительный терапевтический агент. При использовании в настоящем описании дополнительный терапевтический агент относится к агенту, отличному от соединения формулы (I) и/или формулы (II), который вводят для лечения одного из аспектов церебрального паралича пациента, такого как, например, аномалии движения глаз, проблемы с общением, затрудненное глотание, недостаточная прибавка в весе, социальная изоляция, дисплазия и вывих тазобедренного сустава, сколиоз, остеопения и переломы, боль и двигательные нарушения. Примеры дополнительных терапевтических средств включают антихолинэргические средства (например, бензтропина мезилат, карбидопа-леводопа, гликопирролат, проциклидина гидрохлорид и тригексифенидила гидрохлорид), противосудорожные средства (например, габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, топирамат и зонисамид), антидепрессанты (например, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин и сертралин), антиспастические средства (например, ботулотоксин, диазепам, дантролен, циклобензадрин, интратекальный баклофен и тизанидин) и противовоспалительные средства (например, аспирин, кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) и стероидные препараты). В некоторых вариантах осуществления способа введения дополнительный терапевтический агент вводят одновременно с, до или после введения соединения формулы (I), формулы (II) или их комбинации.

В некоторых аспектах раскрытие относится к способам лечения дискинезии при церебральном параличе у больного человека, включающим введение пациенту суточного количества соединения формулы (I) от примерно 6 мг/день до примерно 48 мг/день в один или два приема.

В некоторых аспектах способов по раскрытию, пациенту вводят суточное количество дейтетрабеназина от примерно 6 мг/день до примерно 48 мг/день в одной или двух дозах.

При использовании в настоящем описании термины "суточное количество" или "суточная доза" могут использоваться взаимозаменяемо и относиться к дозе, которую следует вводить в день, которая является оптимальной, что определено, например, лечащим врачом посредством титрования дозы или другим методом. Период времени непосредственно перед началом терапии дейтетрабеназином называется "исходным уровнем". Состояние пациента непосредственно перед началом терапии дейтетрабеназином можно рассматривать как исходное состояние пациента. Суточное количество или суточная доза вводится пациенту в виде одной или двух доз, дополнительно описанных в настоящем описании ниже.

В некоторых вариантах осуществления суточное количество дейтетрабеназина составляет от 6 мг/день до 48 мг/день. В некоторых вариантах осуществления суточное количество дейтетрабеназина составляет 6 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления суточное количество дейтетрабеназина составляет 12 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления суточное количество дейтетрабеназина составляет 18 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления суточное количество дейтетрабеназина составляет 24 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления суточное количество дейтетрабеназина составляет 30 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления суточное количество дейтетрабеназина составляет 36 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления суточное количество дейтетрабеназина составляет 42 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления суточное количество дейтетрабеназина составляет 48 мг/день.

В некоторых аспектах способов по раскрытию суточное количество можно вводить в виде одной или двух доз. В некоторых вариантах осуществления суточное количество вводят в одноразовой дозе. В других вариантах осуществления суточное количество вводят двумя дозами.

Когда суточная доза вводится в виде двух доз, эти две дозы могут быть равными или разными. В некоторых вариантах осуществления каждая из двух доз является равным количеством.

Когда суточное количество вводится двумя дозами, эти две дозы могут быть равными или различными по количеству. В некоторых вариантах осуществления обе двух суточные дозы представляют собой равные дозы.

Когда суточное количество вводят двумя дозами, введение доз разделяет промежуточный период времени. В некоторых вариантах осуществления вторая доза вводится примерно через 8-10 ч после первой дозы. В других вариантах осуществления вторая доза вводится примерно через 8 ч после первой дозы. В других вариантах осуществления вторая доза вводится примерно через 10 ч после первой дозы.

В некоторых вариантах осуществления режим титрования используется для определения начальной суточной дозы соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления режим титрования используется для определения начальной суточной дозы соединения формулы (II) или комбинации формулы (I) и формулы (II). В некоторых вариантах осуществления начальная суточная доза отличается от поддерживающей суточной дозы.

В некоторых вариантах осуществления введение включает:

а) введение субъекту начального суточного количества дейтетрабеназина, составляющего по меньшей мере примерно 6 мг в день;

б) определение примерно через одну неделю степени борьбы с патологическим непроизвольным движением, связанным с DCP, достигнутой с помощью начального суточного количества, и переносимости начального суточного количества;

в) увеличение суточного количества дейтетрабеназина на 6 мг/день или более до последующего суточного количества, если степень борьбы с патологическими непроизвольными движениями, связанными с DCP, неадекватна и начальное суточное количество переносится;

г) необязательно повторение этапов б) и в) до тех пор, пока степень борьбы с патологическим непроизвольным движением, связанным с DCP, не станет адекватной и ежедневное количество дейтетрабеназина переносится; и

е) если любое последующее количество не переносится, уменьшение суточного количества на 6 мг/день или более до следующего суточного количества.

В некоторых аспектах лечение приводит к поддержанию патологических непроизвольных движений пациента, связанных с DCP, по сравнению с патологическими непроизвольными движениями пациента, связанными с DCP, на исходном уровне. При использовании в настоящем описании "поддержание патологических непроизвольных движений пациента" означает, что патологические непроизвольные движения пациента, связанные с DCP, не изменяются относительно исходного уровня. Таким образом, патологические непроизвольные движения пациента, связанные с DCP, остаются стабилизированными, они не улучшаются, но и не ухудшаются. Такое лечение представляет собой клиническую пользу для пациентов, у которых в анамнезе наблюдается ухудшение патологических непроизвольных движений, связанных с DCP.

В некоторых аспектах способов по раскрытию лечение соединением формулы (I) и/или соединением формулы (II) приводит к уменьшению патологических непроизвольных движений пациента, связанных с DCP, по сравнению с патологическими непроизвольными движениями пациента, связанными с DCP, на исходном уровне. В некоторых аспектах способов согласно настоящему описанию лечение соединением формулы (I) приводит к уменьшению патологических непроизвольных движений пациента, связанных с DCP, по сравнению с патологическими непроизвольными движениями пациента, связанными с DCP, на исходном уровне. В некоторых аспектах способов согласно настоящему описанию лечение дейтетрабеназином приводит к уменьшению патологических непроизвольных движений пациента, связанных с DCP, по сравнению с патологическими непроизвольными движениями пациента, связанными с DCP на исходном уровне.

В некоторых аспектах способов по раскрытию лечение соединением формулы (II) приводит к уменьшению патологических непроизвольных движений пациента, связанных с DCP, по сравнению с патологическими непроизвольными движениями пациента, связанными с DCP, на исходном уровне. В некоторых аспектах способов согласно настоящему описанию лечение дейтерированным α -НТВЗ или дейтерированным β -НТВЗ приводит к уменьшению патологических непроизвольных движений пациента, связанных с DCP, по сравнению с патологическими непроизвольными движениями пациента, связанными с DCP на исходном уровне.

В некоторых аспектах патологические непроизвольные движения пациента, связанные с DCP, измеряются с использованием инструмента клинической оценки, такого как, например, по меньшей мере одна из рейтинговых шкал: а) MD-CRS, часть II; б) MD-CRS, часть I; в) CaGI-I и д) CGI-I. Одним из таких клинических инструментов является индекс шкалы оценки двигательного расстройства у детей (MD CRS). См., например, работы Battini R, et al., Responsiveness of the MD-Childhood Rating Scale in dyskinetic cerebral palsy patients undergoing anticholinergic treatment. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18 (6): 698-703; работы Battini R, et al., Movement Disorder-Childhood Rating Scale: reliability and validity. *Pediatr Neurol* 2008; 39 (4): 259-65, которые полностью включены в настоящее описание в качестве ссылок.

MD-CRS состоит из 2 частей, части I и части II, где более высокая оценка указывает на ухудшение состояния.

Часть I MD-CRS оценивает влияние DCP на активность пациента и дает общую оценку двигательного расстройства на двигательную функцию (7 пунктов), оральную/вербальную функцию (3 пункта), уход за собой (3 пункта) и внимание/бдительность (2 пункта) по шкале от 0 (присутствует) до 4 (отсутствует). Общий балл MD-CRS, часть I (от 0 до 60), может быть нормализован до диапазона от 0 до 1, называемого "индексом I".

MD CRS, часть II, является конкретной моторной оценкой тяжести двигательного расстройства, в данном случае непроизвольных движений, связанных с DCP. Часть II MD-CRS оценивает тяжесть двигательного расстройства по шкале от 0 до 4 в каждой из 7 областей тела, в которых наблюдается дискинезия у пациентов с CP. Таким образом, максимально возможный общий балл по MD-CRS, часть II, составляет 28. Общий балл по MD-CRS, часть II (от 0 до 28), может быть нормализован до диапазона от 0 до 1, называемого "индексом II". В MD-CRS, часть II, оценка 0 относится к отсутствию двигательного расстройства, а оценка 4 относится к ситуации, когда двигательное расстройство присутствует во время всех заданий для исследуемой области и/или включает 3 или более из других областей, что делает завершение невозможным. 7 областей тела, оцененных с помощью MD-CRS, часть II: (i) глаз и периорбитальная область, (ii) лицо, (iii) язык и околоушная область, (iv) шея, (v) туловище, (vi) верхняя конечность и (vii) нижняя конечность. MD-CRS не делает различий между дискинезией при церебральном параличе дистонического или хореоформного типа, и наихудшая дискинезия в любой из областей, наблюдаемых во время сеанса оценки, принимается в качестве баллов для каждой пораженной области тела.

Другим инструментом оценки является шкала общего впечатления опекуна об улучшении состояния (CaGI-I). CaGI-I представляет собой опросник из одного пункта для оценки впечатления опекуна об улучшении симптомов дискинезии при церебральном параличе после начала терапии. Шкала представляет собой результат, сообщаемый опекуном, который направлен на оценку всех аспектов здоровья пациента и определение общего улучшения симптомов дискинезии. Оценками лиц, осуществляющих уход, являются 1=очень значительное улучшение (с момента начала лечения); 2=значительное улучшение; 3=минимальное улучшение; 4=без изменений по сравнению с исходным уровнем (симптомы существенно не изменились); 5=минимально хуже; 6=намного хуже; или 7=очень сильно хуже (с момента начала лечения).

Другим инструментом оценки является общее клиническое впечатление улучшения (CGI-I), результат, сообщаемый врачом, для которой используют 7-балльную шкалу, которая позволяет врачу сравнивать состояние пациента с момента начала лечения с исходным состоянием следующим образом: 1=очень значительное улучшение с момента начала лечения (почти все лучше; хороший уровень функционирования; минимальные симптомы; представляет собой очень существенное изменение); 2=значительное улучшение (заметно лучше при значительном уменьшении симптомов; повышение уровня функционирования, но некоторые симптомы остались); 3=минимальное улучшение (немного лучше с незначительным клинически значимым уменьшением симптомов или без такового; представляет очень незначительное изменение основного клинического статуса, уровня лечения или функциональных возможностей); 4=без изменений по сравнению с исходным уровнем (симптомы по существу не изменились); 5=минимально хуже (немного хуже, но может не иметь клинического значения; может представлять очень незначительное изменение основного клинического статуса или функциональных возможностей); 6=намного хуже (клинически значимое усиление симптомов и снижение функциональности); 7=очень сильное ухудшение с момента начала лечения (тяжелое обострение симптомов и потеря функций). См., например, работы Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry (Edmont)* 2007; 4 (7): 28-37, которая полностью включена в настоящее описание в качестве ссылки.

Другим инструментом оценки является общее клиническое впечатление от тяжести (CGI-S), в котором используется 7-балльная шкала Лайкерта для оценки тяжести дискинезии следующим образом (с опорными точками для выбора наиболее подходящего уровня тяжести, вызванного DCP): 1=нормальная (совсем не болен, симптомы расстройства отсутствуют в течение 7 дней); 2=пограничная (незамечная или предполагаемая патология); 3=легкая (четко установленные симптомы с минимальным расстройством или трудностями в социальной и/или профессиональной деятельности, если таковые имеются); 4=умеренная (явные симптомы, вызывающие заметные, но умеренные функциональные нарушения или дистресс; уровень симптомов может потребовать приема лекарств); 5=выраженная (навязчивые симпто-

мы, которые явно нарушают социальную/профессиональную функцию или вызывают навязчивые уровни дистресса); 6=тяжелая (деструктивные симптомы, поведение и функции часто зависят от симптомов, может потребоваться помощь других); 7=крайняя (симптомы резко нарушают многие жизненные функции; может быть госпитализирован).

Другим инструментом оценки является компьютерно-адаптированный инвентарный тест для оценки инвалидности у детей (PEDI-CAT), который представляет собой клиническую оценку для детей и молодежи. PEDI CAT включает в себя обширный банк из 276 функциональных действий, приобретенных в младенчестве, детстве и юности. См., например, работы Dumas HM, Fragala-Pinkham MA. Concurrent Validity and Reliability of the Pediatric Evaluation of Disability Inventory-Computer Adaptive Test Mobility Domain. *Pediatric Physical Therapy* 2012; 24: 171-76, которая полностью включена в настоящее описание в качестве ссылки.

Другим инструментом оценки является педиатрическая инвентаризация качества жизни (PedsQL), который представляет собой инструмент оценки качества жизни, связанный со здоровьем, который состоит из хорошо проверенного общего базового показателя и некоторых модулей для конкретных состояний и болезней (работа Varni, JW et al. The PedsQL™ in pediatric cerebral palsy: Reliability, validity, and sensitivity of the Generic Core Scales and Cerebral Palsy Module. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2006; 48: 442-49, которая полностью включена в настоящее описание в качестве ссылки). Модуль PedsQL 3.0 CP из 35 пунктов включает в себя 7 шкал: (1) ежедневные действия (9 пунктов); (2) школьные мероприятия (4 предмета); (3) движение и равновесие (5 пунктов); (4) боль и боль (4 предмета); (5) усталость (4 пункта); (6) еда (5 наименований); и (7) речь и общение (4 пункта). В инструкциях спрашивается, насколько серьезной проблемой был каждый элемент за 1 последний месяц. 5-Балльная шкала ответов используется в самоотчете ребенка и отчете на родительском прокси следующим образом: 0=никогда не было проблемой; 1=почти никогда не проблема; 2=иногда проблема; 3=часто проблема; 4=почти всегда проблема.

Другим инструментом оценки является общее впечатление пациента от улучшения (PGI-I), который представляет собой вопросник с одним элементом для оценки впечатления пациента об улучшении симптомов дискинезии после начала описанной терапии. PGI-I является результатом, сообщаемым пациентом, который направлен на оценку всех аспектов здоровья пациента и определение того, произошло ли общее улучшение симптомов дискинезии. Пациент должен выбрать 1 ответ из вариантов визуального ответа ("смайлики"), который наиболее точно описывает его/ее состояние здоровья и общее состояние: 1=значительно улучшилось (с момента начала лечения); 2=несколько улучшилось; 3=без изменений; 4=несколько хуже; 5=намного хуже (с момента начала лечения).

Еще одним инструментом оценки является общая моторная шкала унифицированной оценки болезни Хантингтона (UHDRS-TMS), включающая 15 пунктов и оценивающая движения глаз, речь, чередующиеся движения рук, дистонию, хорею и походку. UHDRS-TMS рассчитывается как сумма 31 оценки моторики, каждая из которых имеет диапазон от 0 до 4 баллов. Общей минимальной оценкой является 0 (отсутствует), а максимальной 124 (худшая). Единая шкала оценки болезни Хантингтона для общей максимальной хорей (UHDRS-TMC) является частью оценки UHDRS-TMS и оценивает тяжесть хорей в лице, рту, туловище и 4 конечностях. Минимальным баллом является 0 (отсутствует), максимальным баллом является 28 (отмечен/продлен). Единая шкала оценки болезни Хантингтона для общей максимальной дистонии (UHDRS-TMD) является частью оценки UHDRS-TMS и оценивает тяжесть дистонии туловища и 4 конечностей. Минимальным баллом является 0 (отсутствует), а максимальным баллом является 20 (отмечен/продлен). См., например, работы Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Huntington Study Group. Mov Disord* 1996; 11(2):136-42, которая полностью включена в настоящее описание в качестве ссылки.

Другим инструментом оценки является канадская мера производительности труда (COPM). COPM разработана для оценки результатов пациентов в отношении ухода за собой, продуктивности и досуга. С использованием полуструктурированного интервью COPM представляет собой 5-этапный процесс, который измеряет индивидуальные, выявленные пациентом проблемные области в повседневной деятельности. Получены две оценки: за результативность и удовлетворенность работой. Law M, et al. The Canadian occupational performance measure: an outcome measure for occupational therapy. *Can J Occup Ther* 1990 Apr; 57 (2): 82-7, полностью включенную в настоящее описание в качестве ссылки.

В некоторых аспектах безопасность лечения измеряется Колумбийской шкалой оценки степени тяжести суицидальности (C SSRS), которая измеряет частоту и тяжесть суицидальных мыслей или поведения. См., например, работы Posner K, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: Initial Validity and Internal Consistency Findings From Three Multisite Studies With Adolescents and Adults. *American Journal of Psychiatry* 2011; 168 (12): 1266-77, полностью включенную в настоящее описание в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию патологические непроизвольные движения пациента, связанные с DCP, измеряются по меньшей мере одним инструментом для клинической оценки. Например, в некоторых аспектах способов по раскрытию патологические непроизвольные движения пациента, связанные с DCP, измеряются по крайней мере одним инструментом из

индекса шкалы оценки двигательного расстройства у детей (MD CRS);

шкалы общего впечатления опекуна об улучшении здоровья (CaGI-I);
 клинического общего впечатления улучшения (CGI-I);
 общего клинического впечатления о степени тяжести (CGI-S);
 компьютерно-адаптированного инвентарного теста для оценки инвалидности у детей (PEDI-CAT);
 педиатрической инвентаризации качества жизни (PedsQL);
 общего впечатления пациента от улучшения (PGI-I);
 единой шкалы оценки болезни Хантингтона - общей моторной оценки (UHDRS-TMS);
 Колумбийской шкалы степени тяжести суицидальности (C SSRS) канадской меры производительности труда (COPM).

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию патологические непроизвольные движения пациента, связанные с DCP, измеряются по меньшей мере одним из а) MD-CRS, часть II; б) MD-CRS, часть I; в) CaGI-I; и д) CGI-I.

В некоторых вариантах осуществления уменьшение патологических непроизвольных движений, связанных с DCP, демонстрируется по меньшей мере одним из следующих показателей:

а) снижение общего балла MD-CRS, часть II, по сравнению с исходным уровнем происходит к 15 неделе;

б) снижение общего балла по MD-CRS, часть I, по сравнению с исходным уровнем происходит к 15 неделе;

в) снижение показателя CaGI-I от исходного уровня происходит к 15 неделе; и

д) снижение показателя CGI-I от исходного уровня происходит к 15 неделе.

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию патологические непроизвольные движения пациента, связанные с DCP, измеряются по изменению от исходного уровня до уровня к 15 неделе в балле MD-CRS, часть II.

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию у пациента на исходном уровне общий балл составляет ≥ 8 по пунктам MD-CRS, часть II.

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию у пациента на исходном уровне общий балл составляет ≥ 10 по пунктам MD-CRS, часть II.

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию у пациента на исходном уровне общий балл составляет ≥ 12 по пунктам MD-CRS, часть II.

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию у пациента на исходном уровне общий балл составляет ≥ 14 по пунктам MD-CRS, часть II.

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию у пациента на исходном уровне общий балл составляет ≥ 16 по пунктам MD-CRS, часть II.

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию у пациента на исходном уровне общий балл составляет ≥ 18 по пунктам MD-CRS, часть II.

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию общий балл у пациента на исходном уровне составляет ≥ 20 по пунктам MD-CRS, часть II.

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию патологические непроизвольные движения пациента, связанные с DCP, измеряются по изменению от исходного уровня до уровня к 15 неделе в балле MD-CRS, часть I.

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию общий балл пациента по части I MD-CRS снижается примерно на 1-8 баллов по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию общий балл пациента по части I MD-CRS снижается примерно на 2-4 балла по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления общий балл пациента по части I MD-CRS снижается по меньшей мере на 1 балл по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления общий балл пациента по части I MD-CRS снижается по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления общий балл пациента по части I MD-CRS снижается по меньшей мере на 3 балла по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления общий балл пациента по части I MD-CRS снижается по меньшей мере на 4 балла по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления общий балл пациента по части I MD-CRS снижается по меньшей мере на 5 баллов по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления общий балл пациента по части I MD-CRS снижается по меньшей мере на 6 баллов по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления общий балл пациента по части I MD-CRS снижается по меньшей мере на 7 баллов по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления общий балл пациента по части I MD-CRS снижается по меньшей мере на 8 баллов по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию снижение общего балла MD-CRS, часть I, раскрытое в настоящем описании, наблюдается через 15 недель от начала лечения. В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию снижение общего балла MD-CRS, часть I, раскрытое в настоящем описании, наблюдается в течение по меньшей мере 15 недель от начала лечения.

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию патологические непроизвольные

В некоторых вариантах осуществления двигательная функция пациента в глазу и периорбитальной области после введения дейтетрабеназина улучшается по сравнению с двигательной функцией пациента на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления двигательная функция пациента в глазу и периорбитальной области после введения дейтетрабеназина улучшается по сравнению с двигательной функцией пациента на исходном уровне, что демонстрируется снижением балла для глаза и периорбитальной области в MD-CRS, часть II, по сравнению с оценкой на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления двигательная функция пациента на языке и в околоротовой области после введения дейтетрабензина улучшается по сравнению с двигательной функцией пациента на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления двигательная функция пациента в языке и околоротовой области после введения дейтетрабензина улучшается по сравнению с двигательной функцией пациента на исходном уровне, что демонстрируется снижением балла для языка и околоротовой области в MD-CRS, часть II, по сравнению с оценкой на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления двигательная функция туловища пациента после введения дейтетрабеназина улучшается по сравнению с двигательной функцией пациента на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления двигательная функция туловища пациента после введения дейтетрабеназина улучшается по сравнению с двигательной функцией пациента на исходном уровне, что демонстрируется снижением балла для туловища в MD-CRS, часть II, по сравнению с баллом на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления двигательная функция туловища пациента после введения дейтетрабеназина улучшается по сравнению с двигательной функцией пациента на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления двигательная функция пациента в верхних конечностях улучшается после введения дейтетрабеназина по сравнению с двигательной функцией пациента на исходном уровне, что демонстрируется снижением балла для верхних конечностей в MD-CRS, часть II, по сравнению с оценкой на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления двигательная функция нижних конечностей пациента улучшается после введения дейтетрабеназина по сравнению с двигательной функцией пациента на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления двигательная функция нижних конечностей пациента после введения дейтетрабеназина улучшается по сравнению с двигательной функцией пациента на исходном уровне, что демонстрируется снижением балла для нижних конечностей в MD-CRS, часть II, по сравнению с оценкой на исходном уровне.

- 12 -

часть I. В некоторых вариантах осуществления устный/вербальный балл пациента по MD-CRS, часть I, снижается на 0,5 балла или более по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления устный/вербальный балл пациента по MD-CRS, часть I, снижается на 1 балл или более от исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления устный/вербальный балл пациента по MD-CRS, часть I, снижается на 2 балла или более от исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления устный/вербальный балл пациента по MD-CRS, часть I снижается на 3 балла или более по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления устный/вербальный балл пациента по MD-CRS, часть I снижается на 4 балла по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых аспектах способов по раскрытию функция самообслуживания пациента после введения дейтетрабеназина улучшается по сравнению с функцией самообслуживания пациента на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления функция самообслуживания пациента после введения дейтетрабеназина улучшается по сравнению с функцией самообслуживания пациента на исходном уровне, что демонстрируется снижением показателя самообслуживания по части I MD-CRS. Показатель самообслуживания по MD-CRS, часть I, снижается на 0,5 балла или более от исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления показатель самообслуживания пациента по MD-CRS, часть I, снижается на 1 балл или более по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления показатель самообслуживания пациента по MD-CRS, часть I, снижается на 2 балла или более по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления показатель самообслуживания пациента по MD-CRS, часть I, снижается на 3 балла или более по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления показатель самообслуживания пациента по MD-CRS, часть I, снижается на 4 балла по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых аспектах способов настоящего раскрытия внимание/бдительность пациента после введения дейтетрабеназина улучшается по сравнению с вниманием/бдительностью пациента на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления внимание/бдительность пациента после введения дейтетрабеназина улучшается по сравнению с вниманием/бдительностью пациента на исходном уровне, что демонстрируется снижением показателя внимания/бдительности по части I MD-CRS. В некоторых вариантах осуществления показатель внимания/бдительности по MD-CRS, часть I, снижается на 0,5 балла или более по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления показатель внимания/бдительности пациента по части I MD-CRS снижается на 1 балл или более по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления показатель внимания/бдительности пациента по части I MD-CRS снижается на 2 балла или более по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления показатель внимания/бдительности пациента по части I MD-CRS снижается на 3 балла или более по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления показатель внимания/бдительности пациента по части I MD-CRS снижается на 4 балла по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых аспектах способов по раскрытию патологические непроизвольные движения пациента значительно или очень улучшились по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления улучшение патологических непроизвольных движений пациента демонстрируется баллом 1 или 2 по шкале общего впечатления опекуна об улучшении здоровья (CaGI-I) или баллом 1 или 2 по шкале общего клинического впечатления улучшения (CGI-I).

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию патологические непроизвольные движения пациента значительно улучшились по сравнению с исходным уровнем, что продемонстрировано баллом 2 по шкале CaGI-I.

В других вариантах осуществления способов по раскрытию патологические непроизвольные движения пациента значительно улучшились по сравнению с исходным уровнем, что продемонстрировано баллом 2 по шкале CGI-I.

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию патологические непроизвольные движения пациента значительно улучшились по сравнению с исходным уровнем, что продемонстрировано баллом 1 по шкале CaGI-I.

В других вариантах осуществления способов по раскрытию патологические непроизвольные движения пациента значительно улучшились по сравнению с исходным уровнем, что продемонстрировано баллом 1 по шкале CGI-I.

В некоторых аспектах способов по раскрытию у пациента на исходном уровне оценка по шкале общего клинического впечатления тяжести (CGI-S) составляет 4 или выше. CGI-S измеряет тяжесть дискинезии с использованием 7-балльной шкалы: 1=нормально (совсем не больно, симптомы расстройства отсутствуют по прошествии 7 дней); 2=пограничная (незначительная или предполагаемая патология); 3=легкая (четко установленные симптомы с минимальным расстройством или трудностями в социальной и/или профессиональной деятельности, если таковые имеются); 4=умеренная (явные симптомы, вызывающие заметные, но умеренные функциональные нарушения или дистресс; уровень симптомов может потребовать приема лекарств); 5=выраженная (навязчивые симптомы, которые явно нарушают социальную/профессиональную функцию или вызывают навязчивые уровни дистресса); 6=тяжелая (деструктивные симптомы, поведение и функции часто зависят от симптомов, может потребоваться помощь других); 7=крайняя (симптомы резко нарушают многие жизненные функции; может быть госпитализирован).

В некоторых аспектах способов по раскрытию патологические произвольные движения пациента, связанные с DCP, уменьшаются по меньшей мере на 20% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления изобретения процентное снижение эквивалентно процентному изменению оценки по одному из описанных здесь инструментов клинической оценки.

В некоторых аспектах пациенты, к которым применяются способы по настоящему раскрытию, весят по меньшей мере 12 кг в исходном состоянии. В некоторых аспектах доза соединения (например, формулы (I) или формулы (II)), вводимая пациенту, зависит от массы пациента и от того, есть ли у пациента нарушение CYP2D6. В настоящем описании нарушение CYP2D6 означает, что пациенту вводят сильный ингибитор CYP2D6 одновременно с дейтетрабеназином, или что пациент плохо метаболизирует CYP2D6. Примеры сильных ингибиторов CYP2D6 включают бупропион, флуоксетин и пароксетин.

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию пациент весит от 12 кг до <17 кг, например, 12, 13, 14, 15 или около 16 кг, и пациенту вводят ежедневное количество дейтетрабеназина менее или равно примерно 24 мг, если у пациента нет нарушения CYP2D6; или пациенту вводят ежедневное количество дейтетрабеназина, меньшее или равное примерно 12 мг, если у пациента имеется нарушение CYP2D6.

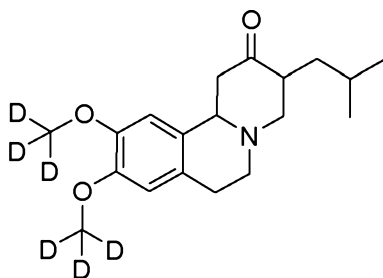
В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию пациент весит от 17 кг до <30 кг, например, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или около 29 кг, и пациенту вводят ежедневное количество дейтетрабеназина, меньшее или равное примерно 30 мг, если у пациента нет нарушения CYP2D6; или пациенту вводят ежедневное количество дейтетрабеназина, меньшее или равное примерно 18 мг, если у пациента имеется нарушение CYP2D6.

В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию пациент весит от 30 кг до <40 кг, например, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 или примерно 39 кг, и пациенту вводят суточное количество дейтетрабеназина, меньшее или равное примерно 42 мг, если у пациента нет нарушения CYP2D6; или пациенту вводят ежедневное количество дейтетрабеназина, меньшее или равное примерно 24 мг, если у пациента есть нарушение CYP2D6.

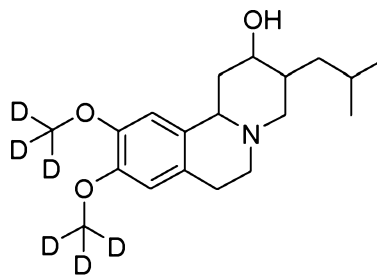
В некоторых вариантах осуществления способов по раскрытию пациент весит ≥ 40 кг, например, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145 или примерно 150 кг, и пациенту вводят суточное количество дейтетрабеназина, меньшее или равное примерно 48 мг, если у пациента нет нарушения CYP2D6; или пациенту вводят суточное количество дейтетрабеназина, меньшее или равное примерно 36 мг, если у пациента имеется нарушение CYP2D6.

Конкретные варианты осуществления настоящего раскрытия включают перечисленное далее.

1) Способ лечения дискинезии при церебральном параличе у больного человека, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или их комбинации:



(I)



(II)

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждое положение, представленное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше примерно 10%.

2) Способ по варианту осуществления 1, причем каждое положение, представленное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше примерно 20%.

3) Способ по варианту осуществления 1, причем каждое положение, представленное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше примерно 50%.

4) Способ по варианту осуществления 1, причем каждое положение, представленное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше примерно 70%.

5) Способ по варианту осуществления 1, причем каждое положение, представленное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше примерно 80%.

6) Способ по варианту осуществления 1, причем каждое положение, представленное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше примерно 90%.

7) Способ по варианту осуществления 1, причем каждое положение, представленное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше примерно 98%.

8) Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, причем соединение представляет собой соединение, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемую соль.

9) Способ по варианту осуществления 8, где соединение формулы (I) представляет собой дейтетрабеназин.

10) Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, где соединение представляет собой соединение, имеющее формулу (II), или его фармацевтически приемлемую соль.

11) Способ варианта осуществления 10, причем соединение формулы (II) представляет собой дейтерированный α -НТВЗ или дейтерированный β -НТВЗ.

12) Способ по любому из вариантов осуществления 1-11, причем введение указанного соединения приводит к существенному увеличению максимально переносимой дозы, снижению токсичности, увеличению периода полувыведения ($t_{1/2}$) или снижению максимальной концентрации в плазме (C_{max}) минимальной эффективной дозы (MED) по сравнению с введением равноэффективной дозы соответствующего недейтерированного соединения.

13) Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, причем дискинезия относится к дистоническому типу.

14) Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, причем дискинезия относится к хореоформному типу.

15) Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, причем больным человеком является педиатрический пациент.

16) Способ по любому из вариантов осуществления 1-15, причем возраст пациента составляет от 6 до 18 лет.

17) Способ по любому из вариантов осуществления 1-16, причем пациенту дополнительно вводят дополнительный терапевтический агент.

18) Способ лечения дискинезии при церебральном параличе у больного человека, включающий введение пациенту суточного количества дейтетрабеназина от примерно 6 мг/день до примерно 48 мг/день в одной или двух дозах.

19) Способ по варианту осуществления 18, причем лечение приводит к поддержанию или уменьшению патологических непроизвольных движений пациента, связанных с DCP, по сравнению с патологическими непроизвольными движениями пациента на исходном уровне.

20) Способ по варианту осуществления 19, причем лечение приводит к уменьшению патологических непроизвольных движений пациента, связанных с DCP, по сравнению с патологическими непроизвольными движениями пациента на исходном уровне.

21) Способ по вариантам осуществления 19-20, причем патологические непроизвольные движения измеряются по меньшей мере одной из оценочных шкал:

- a) MD-CRS часть II;
- b) MD-CRS часть I;
- c) CaGI-I; и
- d) CGI-I.

22) Способ по варианту осуществления 21, причем уменьшение патологических непроизвольных движений демонстрируется по меньшей мере одним из следующих показателей:

- a) снижение балла MD-CRS, часть II, по сравнению с исходным уровнем к 15 неделе;
- b) снижение показателя MD-CRS, часть I, по сравнению с исходным уровнем к 15 неделе;
- c) снижение показателя CaGI-I от исходного уровня к 15 неделе; и
- d) снижение показателя CGI-I от исходного уровня к 15 неделе.

23) Способ по варианту осуществления 21 или варианту осуществления 22, причем у пациента общий балл ≥ 10 по MD-CRS части II на исходном уровне.

24) Способ по любому из вариантов осуществления 20-23, причем тяжесть патологических непроизвольных движений пациента снижается относительно тяжести патологических непроизвольных движений пациента на исходном уровне.

25) Способ по любому из вариантов осуществления 20-24, причем двигательная функция пациента улучшена по сравнению с двигательной функцией пациента на исходном уровне.

26) Способ по варианту осуществления 25, причем двигательная функция имеет место в глазу и перiorбитальной области, лице, языке и околоротовой области, шее, туловище, верхней конечности или нижней конечности или любой их комбинации.

27) Способ по любому из вариантов осуществления 20-26, причем оральная/вербальная функция пациента улучшается по сравнению с оральной/вербальной функцией пациента на исходном уровне.

28) Способ по любому из вариантов осуществления 20-27, причем способность пациента к самообслуживанию улучшается относительно способности пациента к самообслуживанию на исходном уровне.

29) Способ по любому из вариантов осуществления 20-28, причем внимание/бдительность пациента улучшается по сравнению с вниманием/бдительностью пациента на исходном уровне.

30) Способ по любому из вариантов осуществления 20-29, причем патологические непроизвольные движения пациента значительно или очень значительно улучшаются по сравнению с патологическими непроизвольными движениями пациента на исходном уровне.

31) Способ по любому из вариантов осуществления 18-30, причем пациент имеет оценку 4 или больше по шкале оценки общего клинического впечатления от тяжести (CGI-S) на исходном уровне.

32) Способ по любому из вариантов осуществления 20-31, причем патологические произвольные движения, связанные с дискинезией при церебральном параличе, уменьшаются по меньшей мере на 20% по сравнению с патологическими произвольными движениями пациента на исходном уровне.

33) Способ по любому из вариантов осуществления 20-32, причем у пациента наблюдается снижение общего балла MD-CRS, часть II, по меньшей мере, на 0,5 балла относительно исходного уровня.

34) Способ по любому из вариантов осуществления 20-32, причем у пациента наблюдается снижение общего балла MD-CRS, часть II, по меньшей мере, на 1 балл относительно исходного уровня.

35) Способ по любому из вариантов осуществления 20-32, причем у пациента наблюдается снижение общего балла MD-CRS, часть II, по меньшей мере, на 2 балла относительно исходного уровня.

36) Способ по любому из вариантов осуществления 20-32, причем у пациента наблюдается снижение общего балла MD-CRS, часть II, по меньшей мере, на 3 балла относительно исходного уровня.

37) Способ по любому из вариантов осуществления 20-32, причем у пациента наблюдается снижение общего балла MD-CRS, часть II, по меньшей мере, на 4 балла относительно исходного уровня.

38) Способ по любому из вариантов осуществления 20-37, причем у пациента наблюдается снижение общего балла MD-CRS, часть I, по меньшей мере, на 2 балла относительно исходного уровня.

39) Способ по любому из вариантов осуществления 20-37, причем у пациента наблюдается снижение общего балла MD-CRS, часть I, по меньшей мере, на 3 балла относительно исходного уровня.

40) Способ по любому из вариантов осуществления 20-37, причем у пациента наблюдается снижение общего балла MD-CRS, часть I, по меньшей мере, на 4 балла относительно исходного уровня.

41) Способ по любому из вариантов осуществления 20-40, причем у пациента наблюдается снижение показателя CaGI-I по меньшей мере на 0,5 балла относительно исходного уровня.

42) Способ по любому из вариантов осуществления 20-40, причем у пациента наблюдается снижение показателя CaGI-I по меньшей мере на 0,6 балла относительно исходного уровня.

43) Способ по любому из вариантов осуществления 20-40, причем у пациента наблюдается снижение показателя CaGI-I по меньшей мере на 0,7 балла относительно исходного уровня.

44) Способ по любому из вариантов осуществления 20-43, причем у пациента наблюдается снижение по шкале CGI-I по меньшей мере на 0,5 балла относительно исходного уровня.

45) Способ по любому из вариантов осуществления 20-43, причем у пациента наблюдается снижение по шкале CGI-I по меньшей мере на 0,6 балла относительно исходного уровня.

46) Способ по любому из вариантов осуществления 20-43, причем у пациента наблюдается снижение по шкале CGI-I по меньшей мере на 0,7 балла относительно исходного уровня.

47) Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем пациент весит по меньшей мере 12 кг на исходном уровне.

48) Способ по варианту осуществления 47, причем масса пациента исходно составляет от 12 кг до <17 кг, и суточное количество вводимого дейтетрабеназина составляет меньше или равно примерно 24 мг, если у пациента нет нарушения CYP2D6; или меньше или равно примерно 12 мг, если у пациента есть нарушение CYP2D6.

49) Способ по варианту осуществления 47, причем масса пациента на исходном уровне составляет от 17 кг до <30 кг, и причем суточное количество вводимого дейтетрабеназина составляет меньше или равно примерно 30 мг, если у пациента нет нарушения CYP2D6; или меньше или равно примерно 18 мг, если у пациента есть нарушение CYP2D6.

50) Способ по варианту осуществления 47, причем масса пациента на исходном уровне составляет от 30 кг до <40 кг, и причем суточное количество вводимого дейтетрабеназина составляет меньше или равно примерно 42 мг, если у пациента нет нарушения CYP2D6; или меньше или равно примерно 24 мг, если у пациента есть нарушение CYP2D6.

51) Способ по варианту осуществления 47, причем пациент весит ≥ 40 кг на исходном уровне, и причем суточное количество вводимого дейтетрабеназина составляет меньше или равно примерно 48 мг, если у пациента нет нарушения CYP2D6; или меньше или равно примерно 36 мг, если у пациента есть нарушение CYP2D6.

Примеры

Нижеследующие примеры предоставлены для дополнения предшествующего раскрытия и обеспечения лучшего понимания предмета, описанного в настоящем описании. Эти примеры не следует рассматривать как ограничивающие описанный предмет. Понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем описании, предназначены только для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения в свете их будут очевидны специалистам в данной области техники и должны быть включены в настоящие и могут быть выполнены без отклонения от истинного объема раскрытия.

Пример 1. Исследование эффективности.

Фаза 3, 21-недельное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах для оценки эффективности и безопасности дейтетрабеназина выполняются следующим образом.

Приблизительно 185 пациентов рандомизированы в группу дейтетрабеназина против группы с пла-

цебо в соотношении 2:1 (примерно 124 в группу дейтетрабеназина; примерно 61 в группу плацебо), распределены по возрасту на исходном уровне (от 6 до <12 лет; от 12 до 18 лет включительно) и региону (Соединенные Штаты [США]; кроме США). Размер выборки повторно оценивают в промежуточном анализе (IA) и может быть скорректирован до приблизительно 230 пациентов.

Исследуемая популяция состоит из пациентов мужского и женского пола в возрасте от 6 до 18 лет включительно с диагнозом DCP.

Пациенты могут быть включены в исследование только в том случае, если они соответствуют всем перечисленным далее критериям.

1. Исходный возраст пациента от 6 до 18 лет (включительно).
2. Исходная масса пациента составляет по меньшей мере 12 кг (26 фунтов).
3. У пациента симптомы церебрального паралича (CP) с младенчества (≤ 2 лет), и исследователь считает CP непрогрессирующим (работы Monbaliu E, et al. Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy. *Lancet Neurol* 2017; 16 (9): 741-9; работа Wimalasundera N, Stevenson VL. Cerebral palsy. *Pract Neurol* 2016; 16: 184-194, полностью включенные в настоящее описание в качестве ссылок).
4. Пациенту поставлен диагноз DCP в соответствии с критериями Эпиднадзора за церебральным параличом в Европе (Cans, C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2000; 42: 816- 24, полностью включена в настоящее описание в качестве ссылки).
5. Пациент имеет общий балл ≥ 10 по пунктам части II MD-CRS в первый визит, основанный на оценке исследователем хореи.
6. Симптомы пациента вызываются функциональными проблемами, определяемыми по шкале общего клинического впечатления тяжести (CGI-S), равной 4 или выше, на основе оценки исследователя.
7. По оценке EAB при скрининге преобладающим двигательным расстройством является хореоформное расстройство.
8. Пациент может проглотить исследуемый препарат целиком.
9. Пациент и опекун/взрослый готовы придерживаться режима приема лекарств и соблюдать все процедуры исследования.
10. Пациент имеет хорошее общее состояние здоровья, как показывает медицинский и психиатрический анамнез, а также физикальное и неврологическое обследование.
11. По мнению исследователя, пациент и опекун/взрослый способны понять природу исследования и его процедуры, и ожидается, что пациент завершит исследование в соответствии с планом.
12. Пациент и опекун/взрослый предоставили письменное информированное согласие в соответствии с местными правилами (например, для пациентов/подростков, пациент предоставляет письменное согласие и/или совместное согласие для пациентов в возрасте 14 лет и старше, в зависимости от ситуации).
13. Женщины в постменархеальном периоде или старше 12 лет могут быть включены в исследование только в том случае, если у них исходный тест на бета-хорионический гонадотропин отрицательный или они бесплодны.
14. Женщины в постменархеальном периоде или в возрасте старше 12 лет, чьи партнеры-мужчины потенциально фертильны (т.е. без вазэктомии), должны использовать высокоэффективные методы контроля рождаемости на протяжении исследования (т.е. начиная со скрининга) и в течение 30 дней после последней дозы IMP.

Пациенты будут исключены из участия в этом исследовании, если они соответствуют любому из указанных далее критериев.

1. а. У пациента преобладает двигательное расстройство, отличное от дискинезии.
 б. Преобладающими двигательными симптомами пациента являются дистонические.
 в. Преобладающими двигательными симптомами пациента является спастические.
 д. Пациент имеет другое двигательное расстройство, которое может ухудшить оценку моторики в части II MD-CRS.
 е. Пациент имеет хореоформное двигательное расстройство, которое не было постоянным на протяжении всей жизни пациента.
2. Пациент имеет клинически значимую депрессию при скрининге или на исходном уровне. Пациенты, получающие антидепрессивную терапию, могут быть включены в исследование, если они принимают стабильную дозу в течение по меньшей мере 6 недель до скрининга.
3. Пациент имеет в анамнезе суицидальные намерения или связанное с ним поведение в течение 2 лет обследования:
 предыдущее намерение отреагировать на суицидальные мысли по конкретному плану, независимо от уровня амбивалентности, во время суицидальных мыслей;
 предыдущие суицидальные подготовительные действия или поведение.
4. В анамнезе пациента была предыдущая фактическая, прерванная или блокированная попытка самоубийства.
5. У пациента есть родственник первой степени родства, который покончил жизнь самоубийством.

6. Пациент, который в настоящее время получает или который в течение последних 4 месяцев перед обследованием получал ботулинический нейротоксин (BoNT) в рамках исследовательского клинического исследования.

Пациенты могут быть включены в исследование, если они проходят по меньшей мере 2 курса лечения препаратом BoNT, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, с регулярными интервалами (например, каждые 3-4 месяца), в достаточно стабильных дозах и местах (по усмотрению исследователя), для лечения спастичности или дистонии нижних конечностей, и если ожидается, что они будут продолжать этот стабильный режим инъекций BoNT на протяжении всего исследования. Ожидается, что пациент продолжит этот стабильный режим инъекций BoNT с регулярными интервалами каждые 3 месяца на протяжении всего исследования. Инъекция при спастичности или дистонии должна вводиться в мышечную область, которая отделена от основных областей, пораженных хореоформным двигательным расстройством.

Пациенты, получившие инъекции BoNT более чем за 4 месяца до скрининга и не планирующие продолжать эти инъекции, могут быть рассмотрены для участия в этом исследовании.

7. Пациент принимал любое из следующих сопутствующих лекарств от дистонии или хореи в пределах указанных исключительных окон скрининга:

в течение 3 месяцев: нейролептики депо,

в течение 30 дней: тетрабеназин, дейтетрабеназин или валбеназин,

в течение 21 дня: резерпин,

в течение 14 дней: нейролептики (пероральные), типичные и атипичные нейролептики, метоклопрамид, леводопа, агонисты дофамина и ингибиторы моноаминоксидазы, использование бензодиазепинов, миорелаксантов, тригексифенидила, баклофена (перорально и интратекально), габапентина и леветирацетама разрешено, если дозировка была стабильной в течение по меньшей мере 4 недель до скрининга, использование топирамата (до 200 мг/день) разрешено, если дозировка была стабильной в течение по меньшей мере 4 недель до скрининга.

8. Пациент получил лечение стволовыми клетками, глубокую стимуляцию мозга, трансназальную стимуляцию или транскраниальную стимуляцию постоянным током для лечения патологических движений или СР в течение 6 месяцев после визита для скрининга, или пациент не находится в стабильном клиническом состоянии.

9. Пациент недавно перенес хирургическую операцию или ему предстоит хирургическая процедура во время исследования, что, по мнению исследователя, делает пациента непригодным для исследования.

10. Пациент имеет тяжелую психическую инвалидность или нестабильное или серьезное заболевание (например, эпилепсию) на момент скрининга или исходного уровня, которое, по мнению исследователя, может поставить под угрозу или поставить под сомнение способность пациента участвовать в этом исследовании.

11. У пациента интервал QT, скорректированный на частоту сердечных сокращений с использованием формулы Фридерисии, составляет >450 мс на ЭКГ в 12 отведениях при скрининге.

12. Пациенты с трепетанием-мерцанием в анамнезе, врожденным синдромом удлиненного интервала QT, брадикардиями, другими сердечными аритмиями или некомпенсированной сердечной недостаточностью.

13. У пациента имеются признаки снижения функции печени, как показывают следующие данные:

аспартатаминотрансфераза (AST) или аланинаминотрансфераза (ALT) $>2,5 \times$ верхнего предела нормального диапазона (ULN) при скрининге, щелочная фосфатаза (ALP) или общий билирубин $>2 \times$ ULN при скрининге.

Примечание. Пациенты с синдромом Жильбера имеют право участвовать, если они одобрены медицинским наблюдателем.

Примечание. Пациенты с отклонениями по 2 или более из следующих клинических лабораторных параметров должны быть одобрены для включения в исследование медицинским наблюдателем: AST, ALT, ALP и общий билирубин.

14. У пациента имеются признаки клинически значимого нарушения функции почек, на что указывает уровень креатинина в сыворотке $>1,5 \times$ ULN при скрининге.

15. У пациента имеется известная аллергия на любой из компонентов исследуемого лекарственного препарата (IMP).

16. Пациент участвовал в исследовании исследуемого препарата или устройства и получил IMP/вмешательство в пределах 30 дней или 5 периодов полувыведения препарата после скрининга, в зависимости от того, что больше.

17. Пациентка беременна или кормит грудью.

18. Пациент имеет в анамнезе или признал злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами в течение 12 месяцев до обследования, как определено в Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств (версия 5).

19. Пациент имеет положительный результат теста на наркотики в моче или не может воздерживаться

ваться от токсикомании на протяжении всего исследования.

Сопутствующая терапия или использование лекарств будет контролироваться на протяжении всего исследования. Разрешенные лекарственные средства указаны в таблице ниже. Во время исследования нельзя вносить изменения в дозировку.

Дженерик/Класс препарата	Условие
Стабильные лекарственные средства, разрешенные в соответствии с критериями включения/исключения	
Гормональные противозачаточные	Перед скринингом необходимо получать стабильное лечение (включая дозу) в течение по меньшей мере 3 месяцев.
Антидепрессанты	Перед скринингом необходимо получать стабильное лечение (включая дозу) в течение по меньшей мере 6 недель.
Бензодиазепины, миорелаксанты (включая тизанидин), тригексифенидил, баклофен (пероральный и интратекальный), габапентин и леветирацетам	Первичное использование не должно быть при дискинезии; перед скринингом дозировка должна быть стабильной в течение по меньшей мере 4 недель. Примечание: использование PRN (по мере необходимости) запрещено.
Топирамат (до 200 мг/день)	Перед скринингом необходимо получать стабильное лечение (включая дозу) в течение по меньшей мере 4 недель.
Ботулинический токсин	Могут быть включены в исследование, если они проходят по меньшей мере 2 курса лечения ботулиническим нейротоксином (BoNT) с регулярным интервалом (например, каждые 3-4 месяца) в достаточно стабильных дозировках и местах (по усмотрению исследователя) для лечения спастичности нижних конечностей, или дистонии, и если ожидается, что они будут продолжать этот стабильный режим инъекций BoNT на протяжении всего исследования. Инъекция при спастичности или дистонии должна вводиться в мышечную область, которая отделена от основных областей, пораженных хореоформным двигательным расстройством.
Дополнительные лекарственные средства, разрешенные по предварительному согласованию с медицинским наблюдателем	
Альбутерол, левалбутерол	Астма
Гвайфенезин	Симптомы простуды
Антигистамины	Аллергии
Мелатонин	Бессонница
Разрешенные сильные ингибиторы CYP a	
Бупропион	Антидепрессант (аминокетон)
Флуоксетин	Антидепрессант (селективный ингибитор обратного захвата серотонина)
Пароксетин	Антидепрессант (селективный ингибитор обратного захвата серотонина)

а. Использование этих препаратов будет влиять на максимальную суточную дозу исследуемого лекарственные средства

CYP=цитохром P450; PRN=по необходимости

С медицинским наблюдателем свяжутся, если пациент принимает (или должен начать или прекратить прием во время исследования) лекарство, которое связано с удлинением QTc или является известным сильным ингибитором CYP. Следующие препараты запрещены во время исследования. Запрещенные препараты, которые связаны с удлинением интервала QT: азитромицин (разрешено до 500 мг/день), хлорохин/мефлохин, кларитромицин (запрещено системное применение; разрешено местное применение), домперидон, дроперидол, эритромицин (системное применение запрещено; местное применение разрешено), моксифлоксацин, севофлуран, пробуксол и спарфлоксацин. Запрещенными антипсихотическими препаратами являются хлорпромазин, галоперидол, локсапин, молиндон, перфеназин, пимозид, прохлорперазин, тиоридазин, тиотиксен, трифлуоперазин, прометазинсодержащие соединения, карбамазепин, арипипразол, малеат азенапина, клозапин, илоперидон, луразидон, оланзапин, оланзапин/флуоксетин, палиперидон, кветиапин, рисперидон, zipразидон и тиаприд.

Первичные и вторичные цели и критерии/конечные показатели исследования указаны далее.

Цели	Критерии/Конечные показатели
Основной целью исследования является оценка эффективности дейтетрабеназина для снижения тяжести дискинетических непроизвольных движений, связанных с СР.	Первичной конечной точкой эффективности является изменение общего балла MD-CRS, часть II, по сравнению с исходным уровнем к 15 неделе (тяжесть двигательного расстройства, централизованное считывание) (дейтетрабеназин по сравнению с плацебо).
Вторичной целью является оценка конкретных параметров эффективности дейтетрабеназина, выходящих за рамки основной цели.	Ключевые вторичные конечные показатели эффективности (дейтетрабеназин по сравнению с плацебо) следующие: • изменение общего балла MD-CRS, часть I (общая оценка, централизованное чтение), по сравнению с исходным уровнем к 15 неделе, • шкала CaGI-I (глобальная, по оценке осуществляющих уход) на 15 неделе, • шкала CGI-I (глобальная, по оценке врачей) на 15 неделе. Другие критерии эффективности и конечные показатели (дейтетрабеназин по сравнению с плацебо) включают следующее: • общий индекс MD-CRS (рассчитывается как сумма индекса MD-CRS I и индекса II), • UHDRS-TMS, • UHDRS-TMC, • UHDRS-TMD,
Цели	Критерии/Конечные показатели
	• PEDI-CAT (ADL, завершено для родителей/опекунов, уравновешенная версия), • модуль CP PedsQL (QoL, пациент/опекун), • шкала PGI-I (глобальная, пациент/опекун), • шкала CGI-S (глобальная, оценена врачом), • ответ CaGI-I, определяемый как пациенты, которых опекун описывает как «значительно улучшилось» или «значительно улучшилось» по шкале CaGI-I, • ответ CGI-I, определяемый как пациенты, которые описаны как «значительно улучшились» или «значительно улучшились» по шкале CGI-I, • ответ CGI-S, определяемый как пациенты, у которых снижение показателя CGI-S на ≥ 1 балл, • ответ PGI-I, определяемый как пациенты, которые описаны как «значительно улучшившиеся» или «несколько улучшившиеся» по шкале PGI-I.
Вторичной целью исследования является оценка безопасности и переносимости дейтетрабеназина.	Переменные безопасности включают нежелательные явления (и количество пациентов, выбывших из исследования из-за нежелательных явлений), показатели жизненно важных функций, лабораторные тесты (гематология, химия и анализ мочи), измерения ЭКГ и C-SSRS у детей.

ADL=повседневная деятельность; CaGI-I=общее впечатление опекуна на улучшение; CGI-I=общее клиническое впечатление улучшения; CGI-S=общее клиническое впечатление степени тяжести; CP=церебральный паралич; C SSRS=Колумбийская шкала оценки серьезности суицидальности; ЭКГ=электрокардиограмма; MD-CRS I и II=индекс I и индекс II шкалы оценки двигательного расстройства-детства; PEDI-CAT=педиатрическая оценка инвалидности - компьютерный адаптированный тест; PedsQL=педиатрический анализ качества жизни; PGI-I=общее впечатление пациента от улучшения; QoL=качество жизни; UHDRS-TMC=унифицированная шкала оценки болезни Хантингтона - общая максимальная хорея; UHDRS-TMD=унифицированная шкала оценки болезни Хантингтона - общая максимальная дистония; UHDRS-TMS=унифицированная шкала оценки болезни Хантингтона - общая моторная оценка.

Общий план исследования.

Это фаза 3, 21-недельное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах для оценки эффективности и безопасности дейтетрабеназина, вводимого в виде пероральных таблеток в начальной дозе 6 мг один раз в день пациентам

(возраст от 6 до 18 лет) с DCP с преобладающим хореоформным двигательным расстройством, у которых с младенчества (≤ 2 лет) наблюдались симптомы церебрального паралича (CP) непрогрессирующего характера. Исследование будет состоять из периода скрининга (до 31 дня) и периода двойного слепого лечения, включая период титрования (7 недель) и поддерживающий период (8 недель), за которым следует период вымывания в 1 неделю и последующий период телефонного контакта через 1 неделю после периода вымывания. На протяжении исследования пациенты будут регулярно взаимодействовать с персоналом исследовательского центра, в клинике и по телефону (без записи видео в реальном времени) для оценки безопасности/переносимости, тяжести дискинезии и поведенческого статуса (только в клинике).

Во время базового визита (день 1) пациенты будут случайным образом разделены на 2 группы: по 1 для лечения с использованием исследуемого лекарственного средства дейтетрабеназина ("IMP") или плацебо IMP в соотношении 2:1, с распределением на исходном уровне по возрасту (от 6 до <12 лет; от 12 до 18 лет включительно) и региону (США; за пределами США). IMP будет титроваться в течение периода двойного слепого лечения, начиная с 6 мг дейтетрабеназина или соответствующего плацебо IMP утром в дни 2 и 3 с последующим введением вечером, начиная с 3 дня до конца недели (если масса тела ≥ 40 кг/88 фунтов). Суточные дозы дейтетрабеназина 12 мг и выше будут вводиться в виде 2 разделенных равных доз с интервалом примерно 8-10 ч в течение дня. Соответственно будет увеличено количество подходящих таблеток IMP с плацебо. После 1 недели доза может увеличиваться не чаще, чем каждые 5 дней. В течение периода титрования доза IMP будет корректироваться в соответствии со схемой титрования, чтобы определить уровень дозы, который оптимально снижает дискинезию (как определено исследователем, на что указывает снижение общего клинического впечатления от улучшения [CGI-I]) и хорошо переносится. Если у пациента наблюдается "клинически значимое" нежелательное явление, связанное с IMP, исследователь сначала определит, необходимо ли и возможно ли снижение дозы (до предыдущего уровня дозы) или приостановка. После титрования пациенты будут оставаться на своей оптимальной дозе в течение всего поддерживающего периода.

Период скрининга (до 31 дня): после получения информированного согласия (и письменного согласия и/или совместного согласия, в зависимости от обстоятельств) пациенты, которые стабильны с медицинской и психиатрической точки зрения, будут проходить скрининговую оценку, включая медицинский анамнез, физическое и неврологическое обследование, лабораторные исследования, электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях, а также оценки MD CRS, часть I и часть II (видео записывают, централизованно читают на Судебной комиссии по зачислению (EAB)) для оценки тяжести дискинезии, сопутствующих симптомов CP и поведенческого статуса. Скрининг может проводиться в течение 2 отдельных посещений по усмотрению исследователя. Диагноз CP и DCP устанавливается на основании клинических признаков, как описано в критериях включения/исключения. EAB также будет подтверждать на основе видеозаписей, что хореоформность с клинической точки зрения является преобладающим двигательным расстройством при DCP пациента. Результаты оценки EAB будут доступны исследователю до начала исследования и рандомизации. Во время всех других посещений врач исследовательского центра будет проводить оценку по шкале MD CRS, часть II, а также снимать видео для чтения слепым методом.

Период титрования (7 недель). Пациенты, которые по-прежнему соответствуют критериям участия в исследовании, будут рандомизированы во время базового визита (день 1) и проинструктированы для принятия первой дозы слепого IMP на следующее утро независимо от еды. Схема титрования и максимальная доза будут определяться массой тела и состоянием нарушения цитохрома P450 2D6 (CYP2D6) на исходном уровне. Пациенты будут классифицироваться как пациенты с нарушением CYP2D6, если они получают сильный ингибитор CYP2D6 или имеют слабый метаболизм CYP2D6.

Тестовый IMP будет вводиться в виде пероральных таблеток в начальной дозе 6 мг один раз в день. Схемы титрования, основанные на исходной массе тела, показаны в табл. 1 и 3.

Таблица 1

Максимальная суточная доза IMP в течение периода титрования по дням и весовым категориям на исходном уровне

День наблюдения	Дневная доза			
	От 12 кг до <17 кг (от 26 фунтов до <37 фунтов)	От 17 кг до <30 кг (от 37 фунтов до <66 фунтов)	От 30 кг до <40 кг (от 66 фунтов до <88 фунтов)	≥ 40 кг (≥ 88 фунтов)
День 2	6 мг	6 мг	6 мг	6 мг
Дни 3-7	6 мг	6 мг	6 мг	12 мг ^b
Дни 8-14	6 мг	12 мг	12 мг	18 мг
Дни 15-21	12 мг ^c	18 мг	18 мг	24 мг
Дни 22-28	12 мг ^c	18 мг ^c	24 мг ^c	30 мг
Дни 29-35	18 мг ^c	24 мг ^c	30 мг ^c	36 мг ^c
Дни 36-42	18 мг ^c	24 мг ^c	36 мг ^c	42 мг ^c
Дни 43-49	24 мг ^c	30 мг ^c	42 мг ^c	48 мг ^c

а. Введение данной дозы будет происходить в течение указанных дней (включительно) с посеще-

ниями в клинике в дни 1, 21 и 49

b. Пациенты будут получать дозу 6 мг один раз в сутки утром во 2 и 3 дни с последующим приемом 6 мг вечером, начиная с 3 дня

c. Для тех, кто принимает сильные ингибиторы CYP2D6, такие как пароксетин, флуоксетин и бупропион, или тех, кто плохо метаболизирует CYP2D6, максимальная суточная доза для пациентов ≥ 40 кг составляет 36 мг/день, для пациентов от 30 до <40 кг 24 мг/день, для 17 - <30 кг 18 мг/день, а для 12- <17 кг 12 мг/день (см. табл. 2)

CYP2D6=цитохром P450 2D6; IMP=исследуемый лекарственный препарат

Таблица 2

Максимальная суточная доза IMP в зависимости от статуса нарушения CYP2D6

Весовая категория	Максимальная суточная доза при отсутствии нарушения CYP2D6	Максимальная суточная доза при нарушении CYP2D6
От 12 кг до <17 кг (от 26 фунтов до <37 фунтов)	24 мг	12 мг
От 17 кг до <30 кг (от 37 фунтов до <66 фунтов)	30 мг	18 мг
От 30 кг до <40 кг (от 66 фунтов до <88 фунтов)	42 мг	24 мг
≥ 40 кг (≥ 88 фунтов)	48 мг	36 мг

CYP2D6=цитохром P450 2D6; IMP=исследуемый лекарственный препарат

Примечание. Пациенты будут классифицированы как пациенты с нарушениями CYP2D6, если они получают сильный ингибитор CYP2D6 или имеют слабый метаболизм CYP2D6. Сильные ингибиторы CYP2D6 включают пароксетин, флуоксетин и бупропион.

Максимальная суточная доза определяется исходной массой тела и статусом нарушения CYP2D6.

Пациенты и их опекун/взрослые будут еженедельно взаимодействовать с исследователем/персоналом либо посредством телефонного контакта (без записи видео в реальном времени), либо при посещении клиники с 1 по 7 неделю периода титрования, чтобы оценить безопасность/переносимость и установить дозу IMP, которая оптимально снижает тяжесть дискинетических непроизвольных движений (клинически значимое снижение дискинезии, на что указывает снижение CGI-I) и хорошо переносится. Клинические оценки безопасности/переносимости во время титрования включают оценку показателей жизнедеятельности, мониторинг нежелательных явлений и сопутствующих лекарств, ЭКГ в 12 отведениях и оценочные шкалы для депрессии и суицидальности. Если у пациента наблюдается "клинически значимое" нежелательное явление, связанное с IMP, исследователь сначала определяет, необходимо ли и возможно ли снижение дозы (до предыдущего уровня дозы) или приостановка. По окончании периода титрования доза пациента будет установлена на поддерживающий период.

Личные (в клинике) исследовательские визиты будут запланированы на 3 и 7 недели, а телефонные контакты (без записи видео в реальном времени) будут запланированы на 1, 2, 4, 5 и 6 недели, для того, чтобы оценить дискинезию и побочные эффекты. Телефонные контакты с пациентом будут поддерживаться видеопотоком в реальном времени без записи, чтобы предоставить исследователю визуальное подтверждение устной информации, предоставленной пациентом или опекуном. Дозу IMP следует увеличивать еженедельно для достижения клинически значимого снижения дискинезии, на что указывает снижение CGI-I. Дозу IMP также не следует увеличивать в следующих случаях: у пациента наблюдается определяемое протоколом "клинически значимое" нежелательное явление (определяемое как нежелательное явление, связанное с IMP и имеющее умеренную или тяжелую интенсивность или соответствующее критериям серьезного нежелательного явления), ИЛИ максимальная допустимая доза достигается в зависимости от массы пациента и статуса нарушения CYP2D6 на исходном уровне.

Корректировать дозу можно вплоть до посещения клиники на 7 неделе включительно. Если оптимальная доза достигается до 7-й недели посещения клиники, дозу IMP не следует увеличивать дополнительно, но пациенту следует продолжать прием этой дозы в течение оставшегося периода титрования и в течение всего периода поддержки. Если у пациента наблюдается "клинически значимое" нежелательное явление, связанное с IMP, исследователь сначала определит, необходимо ли и возможно ли снижение дозы (до предыдущего уровня дозы) или приостановка. Если решение о том, что пациенту требуется снижение дозы или приостановка, принимается во время телефонного контакта, после этого следует как можно скорее провести незапланированный визит в клинику.

Поддерживающий период (8 недель): пациенты будут продолжать получать поддерживающую дозу в течение следующих 8 недель, хотя допускается 1-кратное снижение дозы (до уровня предыдущей дозы на оставшуюся часть исследования) в случае побочных эффектов. Пациенты будут возвращаться в кли-

нику на 9, 12 и 15 неделе для оценки эффективности и безопасности.

Период вымывания и последующее наблюдение: все пациенты прекратят прием IMP на 15-й неделе и вернуться через 1 неделю для визита в конце исследования. Пациенты, завершившие исследование, могут иметь право начать участие в открытом расширенном исследовании безопасности. Пациенты, не участвующие в открытом расширенном исследовании безопасности, будут иметь последующий телефонный контакт для оценки безопасности через 1 неделю после окончания периода вымывания (через 2 недели после их последней дозы IMP (17 неделя)).

Когда приблизительно 90 пациентов завершат исследование (включая последующее наблюдение), независимый комитет по мониторингу данных (iDMC) проведет неслепую IA на предмет бесполезности и повторной оценки размера выборки на основе централизованно считываемого MD CRS, часть II. На основании результатов IA исследование может быть остановлено, или размер выборки может быть сохранен в соответствии с планом (всего приблизительно 185 пациентов) или увеличен (приблизительно до 230 пациентов). Для IA будет разработан регламент iDMC, и процедуры, обеспечивающие целостность исследования, будут предусмотрены в регламенте.

Во время получения информированного согласия родитель/законный опекун будет проинформирован о том, что после рандомизации для лечения пациенты должны оставаться в исследовании и завершить все процедуры исследования, если не будет сделан выбор в пользу отзыва согласия. Пациенты, выбывшие из исследования до завершения 15-недельного периода лечения, должны получить визит для раннего прекращения (ET) как можно скорее после приема последней дозы IMP. Со всеми пациентами, которые преждевременно прекратили прием, будут осуществляться последующий телефонный контакт для оценки безопасности через 2 недели после приема последней дозы IMP; оценки будут такими, как описано для недели 17.

Первичные и вторичные оценки

Первичной оценкой является различие в средних значениях между дейтетрабеназином и плацебо в целевой популяции пациентов по изменению от исходного уровня до уровня к 15 неделе в централизованно считываемой части II MD-CRS, независимо от того, произошло ли снижение дозы, приостановка или прекращение приема, и независимо от побочных эффектов, связанных с лечением.

Вторичные оценки представляют собой различия в средних значениях между дейтетрабеназином и плацебо в целевой популяции пациентов для (1) изменения от исходного уровня до уровня к 15 неделе в централизованно считываемой шкале оценки двигательного расстройства-детства, часть I (MD-CRS, часть I); (2) общего впечатления опекуна об улучшении здоровья (CaGI-I) к 15 неделе; и (3) CGI-I на 15 неделе, независимо от того, произошло ли снижение дозы, приостановка или прекращение приема, и независимо от побочных эффектов, связанных с лечением.

Первичная оценка оценивает эффективность уменьшения хореоформных движений у пациентов с DCP с преобладающим хореоформным двигательным расстройством, уделяя особое внимание причинным эффектам, связанным с IMP. Вторичные оценки оценивают эффективность способности пациента выполнять повседневные функции и улучшение симптомов дискинезии по оценке лица, осуществляющего уход, и исследователя, с акцентом на причинные эффекты, связанные с IMP.

Популяция пациентов для этого исследования - пациенты с DCP с преобладающим хореоформным двигательным расстройством и тяжестью DCP, представленной общим баллом ≥ 10 по шкале MD CRS, часть II, на исходном уровне. Ожидается, что эта популяция будет иметь чувствительность, чтобы продемонстрировать клинически значимое улучшение после лечения дейтетрабеназином. По практическим причинам невозможно получить централизованное считывание пунктов MD-CRS части II во время базового визита до рандомизации, чтобы определить, подходит ли пациент для исследования. Следовательно, включение в исследование основано на оценке исследователем пунктов части II MD-CRS на исходном уровне. Пациенты, которые не соответствуют критерию MD-CRS, часть II, основанному на центральном чтении, будут исключены из набора для первичного анализа (т.е. останется измененная популяция пациентов, включенных в испытание [mITT], которая содержит только пациентов с общим баллом ≥ 10 по пунктам MD-CRS, часть II, при базовом посещении, на основе централизованно считанной оценки).

Анализ первичного конечного показателя

Первичной конечной точкой является изменение от исходного уровня к 15 неделе при централизованном считывании MD-CRS, часть II (дейтетрабеназин по сравнению с плацебо).

Анализ mITT (для всех пациентов с централизованно считываемым общим баллом ≥ 10 по пунктам MD-CRS, часть II, на исходном уровне и по меньшей мере 1 после базового централизованно считываемого оценивания MD-CRS II) будет использоваться для первичного анализа.

Первичный анализ будет представлять собой смешанную модель с повторными измерениями с изменением общего балла MD-CRS, часть II, в качестве зависимой переменной. Модель будет включать фиксированные эффекты для группы лечения, недели (3 уровня: 9, 12 и 15 недели) и группы лечения по неделям взаимодействия. Базовый общий балл MD CRS, часть II, возрастная группа на исходном уровне (2 уровня: от 6 до <12 лет; от 12 до 18 лет) и регион (США; кроме США) будут включены в качестве ковариат. Будет использоваться неструктурированная ковариационная модель.

Отсутствующие данные будут классифицироваться как отсутствующие случайно (MAR) и отсутствующие не случайно (MNAR). Периодически отсутствующие данные и ЭТ для пациентов, которые потеряны для последующего наблюдения или которые исключены по причинам, не связанным с переносимостью, нежелательными явлениями или отсутствием эффективности, будут классифицироваться как MAR. Все другие досрочные прекращения будут классифицироваться как MNAR. Классификация как MAR/MNAR будет производиться вслепую до IA и до блокировки базы данных. Метод множественного вменения MAR/MNAR будет применяться в первичном анализе, где данные MNAR будут вменяться с использованием метода перехода к эталону, а данные MAR будут вменяться на основе рандомизированной группы лечения. Каждый из полученных полных, условно исчисленных наборов данных будет проанализирован с использованием модели анализа, описанной выше, а полученные статистические данные будут объединены с использованием методологии, представленной в работах Rubin DB. Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys. 1987, New York: John Wiley & Sons, и Little RJA, Rubin DB. Statistical Analysis with Missing Data. 2002, New York: John Wiley & Sons, полностью включенных в настоящее описание в качестве ссылок.

Различие в средних значениях наименьших квадратов (LS) изменения общего балла MD-CRS, часть II, от исходного уровня до 15-й недели (дейтетрабензин по сравнению с плацебо) будет сравниваться с использованием одностороннего критерия на превосходство при номинальном уровне значимости $\alpha=0,025$.

Будут представлены среднее значение LS и стандартная ошибка для групп лечения, различие средних значений LS, двусторонний 95% доверительный интервал и значение p для сравнения (дейтетрабензин по сравнению с плацебо) на 15 неделе.

Ключевые вторичные конечные показатели и анализ

Ключевые вторичные конечные показатели указаны далее.

1. Изменение от исходного уровня к 15 неделе в централизованно считываемой части IMD-CRS (дейтетрабензин по сравнению с плацебо).
2. CaGI-I на 15 неделе (дейтетрабензин по сравнению с плацебо).
3. Клиническое общее впечатление улучшения (CGI-I) на 15 неделе (дейтетрабензин по сравнению с плацебо).

Каждый ключевой вторичный конечный показатель будет проанализирован так же, как и в первичном анализе, за исключением того, что базовое значение данного конечного показателя будет включено в качестве ковариаты.

Другие показатели эффективности/конечные показатели

Другие показатели эффективности и конечные показатели (дейтетрабензин по сравнению с плацебо) включают следующие:

- глобальный индекс MD-CRS (рассчитывается по части I и части II MD-CRS),
- единая шкала оценки болезни Хантингтона - общий моторный балл (UHDRS-TMS),
- единая шкала оценки болезни Хантингтона - общая максимальная хорея (UHDRS-TMC),
- единая шкала оценки болезни Хантингтона - общая максимальная дистония (UHDRS TMD),
- педиатрическая оценка инвалидности - компьютерно-адаптированный тест (PEDI CAT) (повседневная деятельность, завершение родителя/опекуна, версия с противовесом),
- модуль CP из Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) (качество жизни, пациент/опекун),
- шкала общего впечатления пациента от улучшения ([PGI-I] глобальная, пациент/опекун),
- общее клиническое впечатление о степени тяжести ([CGI-S], глобально, по оценке врачей),
- ответ CaGI-I, определяемый как пациенты, состояние которых опекун описывает как "значительно улучшилось" или "очень значительно улучшилось" по шкале CaGI-I,
- ответ CGI-I, определяемый как пациенты, состояние которых описано как "значительно улучшилось" или "очень значительно улучшилось" по шкале CGI-I,
- ответ CGI-S, определяемый как пациенты, у которых снижение показателя CGI-S на ≤ 1 балл,
- ответ PGI-I, определяемый как пациенты, состояние которых описано как "значительно улучшившееся" или "несколько улучшившееся" по шкале PGI-I.

Множественные сравнения и множественность

Первичный конечный показатель эффективности будет проверяться на одностороннем уровне значимости $\alpha=0,025$.

Если первичный конечный показатель является статистически значимым (значение $p \leq 0,025$), 3 ключевые вторичные гипотезы будут проверяться с использованием иерархического подхода на одностороннем уровне значимости $\alpha=0,025$ в следующем порядке: (1) MD-CRS, часть I, (2) CaGI-I и (3) CGI-I.

Если первичный конечный показатель не является статистически значимым, подтверждающая проверка гипотез не будет проводиться для вторичных гипотез, и они будут считаться исследовательскими, а не подтверждающими.

Если вторичный конечный показатель не является статистически значимым, подтверждающая проверка гипотез не будет проводиться для следующей вторичной гипотезы/гипотез, и она/они будут рас-

смагиваться как исследовательские, а не подтверждающие.

Никакой контроль множественности не будет применяться к анализу чувствительности или другим конечным показателям.

Планируемый промежуточный анализ

Когда приблизительно 90 пациентов завершат исследование (включая последующее наблюдение), iDMC выполнит неслепую IA для бесполезности и повторной оценки размера выборки на основе централизованно считываемой части II CRS MD.

Повторная оценка размера выборки будет выполнена с использованием подхода многообещающих зон (Mehta CR, Pocock SJ. Adaptive increase in sample size when interim results are promising: a practical guide with examples. Stat Med 2011; 30 (28): 3267-84, полностью включена в настоящее описание в качестве ссылки). В IA будет оценена условная мощность для первоначально запланированного размера выборки приблизительно в 185 пациентов с учетом наблюдаемых данных, и размер выборки может быть увеличен до общего максимума приблизительно в 230 пациентов.

Частота ошибок типа I будет контролироваться с использованием метода Chen, DeMets и Lan (работы Chen YH, DeMets DL, Lan KK. Increasing the sample size when the unblinded interim result is promising. Stat Med 2004; 23 (7): 1023- 38, полностью включена в настоящее описание в качестве ссылки); следовательно, для первичного анализа будет использоваться $\alpha=0,025$.

Анализ безопасности

Анализ безопасности будет выполнен на комплекте анализа безопасности.

Все нежелательные явления будут закодированы с использованием Медицинского словаря нормативной деятельности. Каждый пациент будет учитываться только один раз в каждом предпочтительном термине или категории системных органов для анализа безопасности. Сводные данные будут представлены для всех нежелательных явлений (в целом и по степени тяжести), нежелательных явлений, определенных исследователем как связанных с исследуемым IMP (т.е. разумная возможность) (определяемых как связанные или отсутствующие взаимосвязи) (в целом и по степени тяжести), серьезные побочные эффекты и побочные эффекты, вызвавшие исключение из исследования. Итоги будут представлены по группам лечения и для всех пациентов. Будут представлены списки пациентов с серьезными нежелательными явлениями и нежелательными явлениями, ведущими к отмене.

Изменения в данных лабораторных исследований, ЭКГ и показателей жизненно важных функций будут обобщены описательно. Все значения будут сравниваться с заранее определенными критериями для выявления потенциально клинически значимых значений или изменений, и такие значения будут перечислены.

Использование сопутствующих лекарственных средств будет обобщено по терапевтическим классам с использованием описательной статистики.

Частота и тяжесть суицидальных мыслей или поведения в соответствии с детской анкетой Колумбийской шкалы оценки суицида (C-SSRS) будут представлены для всех пациентов в возрасте ≥ 12 лет по посещениям и по группам лечения. Будет представлена таблица смен для категорий C-SSRS детей на исходном уровне по сравнению с наихудшей (высшей) категорией в течение периода лечения.

Паркинсонизм, вызванный лекарственными средствами, будет оцениваться в соответствии со шкалой оценки экстрапирамидных симптомов (ESRS) (подшкалы I (субъективный опросник) и II (оценка паркинсонизма/акатизии)). (См., например, работы Chouinard G, Margoless HC. Manual for the Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS). Schizophrenia Research 2005; 76: 247-65, полностью включенную в настоящее описание в качестве ссылки). ESRS вводится во время скрининга; исходный уровень; и недели 3, 7, 9, 12, 15/ET и 16/EOS. Подшкала I опросника ESRS оценивает субъективный паркинсонизм/акатизию в периоды, отличные от дня обследования, в течение последних 7 дней. Оценка происходит по 4-балльной шкале (0=отсутствует, 1=легкая, 2=умеренная или 3=тяжелая). При оценке учитывается устное сообщение пациента о 1) частоте и продолжительности симптома в течение дня, 2) количестве дней, в течение которых симптом присутствовал на последней неделе, и 3) субъективной оценке пациента интенсивности симптома. Подшкала II опросника ESRS для оценки паркинсонизма и акатизии включает 17 пунктов с баллами от 0 до 102 для оценки следующего: тремор (0-48), походка и осанка (0-6), устойчивость осанки (0-6), ригидность (0-24), выразительные автоматические движения (0-6), брадикинезия (0-6) и акатизия (0-6).

Оценка изменения поведения будет проводиться в соответствии с анкетой контрольного списка поведения детей (CBCL). См., например, работы Achenbach TM, Ruffle TM. Child Behavior Checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. Pediatr Rev 2000; 21 (8): 265-71; Achenbach TM. Advancing assessment of children and adolescents: commentary on evidence-based assessment of child and adolescent disorders. J Clin Child Adolesc Psychol 2005; 34: 541 7, полностью включенные в настоящее описание в качестве ссылок. Полный CBCL состоит из двух частей: шкалы компетенций (части с I по VII) и шкалы синдромов (поведенческие элементы). Шкала компетенций (части с I по VII) оценивает различные виды деятельности (например, спорт, хобби, игры, организации, клубы, команды, группы, работу и работу по дому), межличностные отношения и успеваемость. Шкала синдромов вклю-

часть 118 вопросов, связанных с проблемным поведением. В этом исследовании будет использоваться период отзыва "сейчас или в течение последней недели", представляющий изменение по сравнению с исходной шкалой, которое было "сейчас или в течение последних 6 месяцев". Для каждого элемента родитель/опекун обведет 0, если элемент не соответствует их ребенку, 1, если элемент в некоторой степени или иногда является верным, и 2, если элемент является очень верным или часто верным. CBCL является частью системы эмпирической оценки Ахенбаха, которая определяет синдромы, которые представляют собой поведенческие кластеры, которые указывают на определенные типы поведенческих, социальных или эмоциональных проблем. Проблемное поведение оценивается по следующим 8 эмпирически обоснованным синдромам: тревога/депрессия, замкнутость/депрессия, соматические жалобы, социальные проблемы, проблемы с мышлением, проблемы с вниманием, поведение, нарушающее правила, и агрессивное поведение. Шкалы компетенций и синдромов отображаются в профилях с учетом тендерных и возрастных перцентилей и Т-баллов, основанных на национальных нормативных выборках. Полная оценка CBCL (шкалы компетенций и синдромов) будет завершена во время скрининга и на 15-й неделе/ЕТ. Только шкала синдрома CBCL будет заполнена на исходном уровне, на 3, 7, 9, 12 и 16 неделях/ЕОС.

Оценка седативного эффекта будет проводиться в соответствии с опросником по шкале сонливости Эпворта (ESS). (См., например, работу Johns MW. The assessment of sleepiness in children and adolescents. *Sleep Biol Rhythm* 2015; 13 (Suppl. 1): 97, полностью включенную в настоящее описание в качестве ссылки). ESS представляет собой опросник, который заполняется самостоятельно и состоит из 8 вопросов, которые позволяют оценить общий уровень дневной сонливости пациента. ESS вводится во время скрининга; на исходном уровне и недели 3, 7, 9, 12, 15/ЕТ и 16/ЕОС. ESS просит респондентов оценить по 4-балльной шкале Лайкерта (0-3; 0=никогда не заснет; 1=небольшой шанс заснуть; 2=средний шанс заснуть; 3=высокий шанс заснуть) их обычные шансы задремать или заснуть в различных ситуациях или при занятиях, которыми большинство людей занимается в повседневной жизни. Общий балл ESS представляет собой сумму баллов по 8 пунктам и может варьироваться от 0 до 24, причем более высокий балл указывает на более высокий уровень дневной сонливости.

Для непрерывных переменных будет предоставлена описательная статистика для фактических значений и изменений от базового уровня к каждому моменту времени. Для категориальных переменных будет предоставлено количество пациентов и проценты. Также будут предоставлены описательные сводки серьезных нежелательных явлений, выбытия пациентов из-за нежелательных явлений и потенциально клинически значимых отклонений от нормы (клинические лабораторные или жизненно важные признаки), основанные на заранее определенных критериях.

Если какой-либо пациент умирает во время исследования, будет предоставлен список смертей, и вся соответствующая информация будет обсуждена в описании пациента, включенном в отчет о клиническом исследовании.

Анализ переносимости

Если более 15% пациентов выбывают из исследования до окончания периода лечения, количество дней до прекращения исследования будет проанализировано с использованием методологии Каплана-Мейера с использованием набора для анализа ИТТ.

Фармакокинетический/фармакодинамический анализ

Образцы, собранные для фармакокинетического анализа, будут количественно определены на содержание дейтетрабеназина и альфа-дигидротетрабеназина (α -НТБЗ) и бета-дигидротетрабеназина (β -НТБЗ) в качестве активных метаболитов дейтетрабеназина и других метаболитов по мере необходимости. Сумма α -НТБЗ и β -НТБЗ будет рассчитана на основе индивидуальных концентраций. Концентрации дейтетрабеназина и метаболитов (индивидуально и в сумме) могут быть проанализированы с использованием популяционных фармакокинетических методов. Исследовательский фармакокинетический/фармакодинамический анализ может быть выполнен по конечным показателям фармакодинамики/безопасности с использованием всех соответствующих накопленных фармакокинетических/фармакодинамических данных из исследований дейтетрабеназина.

Результаты

Показано, что лечение дейтетрабеназином является безопасным и эффективным. Лечение дейтетрабеназином приводит к значительному улучшению всех первичных и вторичных конечных показателей.

Пациенты, получающие дейтетрабеназин, демонстрируют значительное снижение общего балла MD-CRS, часть II, примерно на 0,5-4 балла (по сравнению с плацебо) по сравнению с исходным уровнем до 15 недели, тем самым демонстрируя улучшение DCP, связанное с дейтетрабеназином.

Пациенты, получающие дейтетрабеназин, также демонстрируют значительное снижение общего балла MD-CRS, часть I, примерно на 2-4 балла (по сравнению с плацебо) по сравнению с исходным уровнем к 15 неделе, тем самым демонстрируя улучшение DCP, связанное с дейтетрабеназином.

Пациенты, получающие дейтетрабеназин, также демонстрируют значительное снижение показателя CaGI-I примерно на 0,5-0,7 балла (по сравнению с плацебо) по сравнению с исходным уровнем к 15 неделе, тем самым демонстрируя улучшение DCP, связанное с дейтетрабеназином.

Пациенты, получающие дейтетрабеназин, также демонстрируют значительное снижение показателя

CGI-I примерно на 0,5-0,7 балла (по сравнению с плацебо) по сравнению с исходным уровнем к 15 неделе, тем самым демонстрируя улучшение DCP, связанное с дейтетрабеназином.

Пациенты, получающие дейтетрабеназин, также демонстрируют улучшение, основанное на значительном снижении по объединенной шкале оценки болезни Хантингтона - общий моторный балл (UH-DRS-TMS), или по объединенной шкале оценки болезни Хантингтона - общая максимальная хорея (UH-DRS-TMC), или по объединенной шкале оценки болезни Хантингтона - общая максимальная дистония (UH-DRS TMD), или модуля CP в педиатрической инвентаризации качества жизни (PedsQL) (качество жизни, пациент/опекун).

Пациенты, получающие дейтетрабеназин, также демонстрируют улучшение на основе компьютерно-адаптированного теста инвентаризации инвалидности для педиатрической оценки (PEDI CAT) (повседневная жизнедеятельность, занятость родителей/опекунов, сбалансированная по содержанию версия).

Пациенты, получающие дейтетрабеназин, также демонстрируют ответ CaGI-I, определяемый как пациенты, состояние которых опекун описывает как "значительно улучшилось" или "очень значительно улучшилось" по шкале CaGI-I.

Пациенты, получающие дейтетрабеназин, также демонстрируют реакцию CGI-I, определяемую как пациенты, состояние которых описаны как "значительно улучшилось" или "очень значительно улучшилось" по шкале CGI-I.

Пациенты, получающие дейтетрабеназин, также демонстрируют ответ CGI-S, определяемый как пациенты, у которых наблюдается снижение на ≤ 1 балла по шкале CGI-S.

Пациенты, получающие дейтетрабеназин, также демонстрируют реакцию PGI-I, определяемую как пациенты, состояние которых описано как "значительно улучшилось" или "несколько улучшилось" по шкале PGI-I.

Безопасность лечения дейтетрабеназином будет показана с помощью детской Колумбийской шкалы оценки суицида (C-SSRS), шкалы оценки экстрапирамидных симптомов (ESRS), контрольного списка поведения детей (CBCL), шкалы сонливости Эпворта (ESS) и отсутствия серьезных нежелательных явлений.

Пример 2. Открытое расширенное исследование.

Фаза 3, 55-недельное, открытое, индивидуальное, долгосрочное исследование безопасности, переносимости и эффективности дейтетрабеназина для лечения дискинезии при церебральном параличе у детей и подростков проводится следующим образом.

Общий план исследования: пациенты, которые успешно завершили 21-недельную фазу 3 многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого параллельного группового исследования для оценки эффективности и безопасности дейтетрабеназина ("исходное исследование"), могут иметь право на включение в это исследование после завершения 1-недельного периода вымывания и окончательной оценки на 16-й неделе. В это исследование будут включены дети и подростки в возрасте от 6 до 18 лет на момент их включения в исходное исследование.

Скрининг. Скрининговые оценки для этого открытого исследования будут проводиться как часть базового визита. Любое нежелательное явление, начавшееся после окончания исходного исследования и зарегистрированное после информированного согласия/согласия на это открытое исследование, будет зафиксировано в этом исследовании.

Посещение в день 1: для всех пациентов посещение на 16-й неделе исходного исследования может быть посещением в 1-й день открытого исследования. Оценки в день 1 открытого исследования, которые идентичны оценкам посещений 15/16 недель исходного исследования, в зависимости от того, что является наиболее актуальным, не нужно повторять, за исключением ортостатической частоты пульса и артериального давления, которые необходимо повторить в 1 день.

Период титрования (7 недель): поскольку пациенты из исходного исследования прекратили лечение дейтетрабеназином в течение по меньшей мере 1 недели по завершении исходного исследования или получали плацебо в исходном исследовании, все пациенты будут подвергаться титрованию дозы дейтетрабеназина в этом исследовании для поддержания слепоты исходного исследования. Пациенты получают 6 мг дейтетрабеназина утром 2-го дня. Схема титрования и максимальная доза соответствуют дозе в исходном исследовании.

Поддерживающий период (46 недель): в конце периода титрования будет установлена начальная доза пациента для поддерживающего периода (с 8 по 53 неделю). Коррекция дозы дейтетрабеназина (в сторону увеличения или уменьшения) может производиться в течение поддерживающего периода, если необходимо, но не чаще, чем каждые 5 дней и только с шагом 6 мг. Как и во время титрования, следует корректировать дозу на основе всей доступной информации. Допускается снижение дозы дейтетрабеназина или приостановка для пациентов при побочных эффектах или данных по переносимости. В течение периода поддерживания личные (в клинике) исследовательские визиты будут запланированы на 14, 27, 40 и 53 недели для оценки безопасности и эффективности, а телефонные контакты (с видео без записи в реальном времени) будут запланированы на 21, 33 и 46 недели для того, чтобы оценить побочные эффекты и дискинезию. На 53 неделе/при досрочном прерывании (ET) пациенты пройдут полную оценку, включая показатели жизненно важных функций и массу, физическое и неврологическое обследование, измерение роста, ЭКГ в 12 отведениях, лабораторные исследования безопасности, анализ мочи на нали-

чие наркотиков и бета-хорионический гонадотропин (β -HCG), если применимо, а также MD-CRS, части I и II, CaGI-I, CGI-I, CGI-S, PEDI-CAT, UHDRS-TMS, COPM, оценки C-SSRS у детей, ESRS (подшкалы I и II), CBCL и ESS.

Период вымывания и последующего наблюдения: все пациенты прекращают прием дейтетрабеназина на 53-й неделе и возвратятся через 1 неделю (54-я неделя) для оценки безопасности. У пациентов будет последующий телефонный контакт (без потоковой передачи видео в реальном времени) для оценки безопасности через 1 неделю после окончания периода вымывания (через 2 недели после приема последней дозы дейтетрабеназина (55-я неделя).

Первичные и вторичные цели и критерии/конечные показатели исследования приводятся далее.

Цели	Критерии/Конечные показатели
Основной целью этого исследования является оценка безопасности и переносимость долгосрочной терапии дейтетрабеназином у детей и подростков с DCP.	Параметры безопасности/конечные показатели следующие: • неблагоприятные события, • жизненно важные показатели, • C-SSRS у детей, • параметры ЭКГ, • клиничко-лабораторные параметры (гематология, химический анализ сыворотки и анализ мочи), • ESRS (подшкалы I и II), • CBCL, • ESS
Вторичной целью этого исследования является оценка эффективности долгосрочной терапии дейтетрабеназином в снижении тяжести DCP.	Критерии эффективности/конечные показатели следующие: • общий балл по MD-CRS, часть I (по оценке врача), • общий балл по MD-CRS, часть II (по оценке врача), • глобальный индекс MD-CRS (рассчитывается на основе общих баллов MD-CRS частей I и II), • CaGI-I (глобальный, с рейтингом попечителя), • CGI-I (глобальный, оценен врачом), • CGI-S (глобальный, оценен врачом), • PEDI-CAT (повседневная деятельность, сиделка завершена, сбалансированная по содержанию версия), • UHDRS-TMS (по оценке врача), • COPM (по оценке врача).

CaGI-I=общее впечатление улучшения у лица, осуществляющего уход; CBCL=контрольный список поведения детей (для детей от 6 до 18 лет); CGI-I=общее клиническое впечатление улучшения; CGI-S=общее клиническое впечатление о степени тяжести; COPM=канадская мера производительности труда; C-SSRS=Колумбийская шкала оценки степени серьезности самоубийств; DCP=дискинезия при церебральном параличе; ЭКГ=электрокардиограмма; ESRS=шкала оценки экстрапирамидных симптомов (подшкалы I и II); ESS=шкала сонливости Эпворта (для детей и подростков); MD-CRS=шкала оценки двигательного расстройства-детства; PEDI-CAT=педиатрическая оценка инвалидности - компьютерный адаптированный тест; UHDRSTMS=унифицированная шкала оценки болезни Хантингтона - общая моторная оценка.

Пациенты могут быть включены в исследование только в том случае, если они соответствуют всем критериям, перечисленным далее.

1. Пациент завершил первоначальное исследование (пример 1, выше).
2. Пациент весит по меньшей мере 12 кг (26 фунтов) в день 1 этого исследования.
3. Пациент может проглотить таблетку дейтетрабеназина целиком.
4. Пациент и опекун готовы придерживаться режима приема дейтетрабеназина и соблюдать все процедуры исследования.
5. Пациент имеет хорошее общее состояние здоровья, как показывает медицинский и психиатрический анамнез, а также физикальное и неврологическое обследование.
6. По мнению исследователя, пациент и опекун способны понять природу исследования и его процедуры, и ожидается, что пациент завершит исследование в соответствии с планом.
7. Для несовершеннолетнего пациента родители/законные опекуны предоставляют письменное информированное согласие, и пациент дает согласие (в соответствии с местным законодательством). Взрослые пациенты (в соответствии с местным законодательством) предоставляют собственное письменное информированное согласие.
8. Опекун дает письменное информированное согласие после того, как взрослый пациент назначил эту роль, или если эту роль делегировал родитель/законный опекун несовершеннолетнего пациента.
9. Женщины в постменопаузальном периоде или старше 12 лет могут быть включены в исследование только в том случае, если у них на 1-й день был отрицательный результат теста на β -HCG или они бес-

плодны.

10. Женщины в постменархеальном периоде или старше 12 лет, чьи партнеры-мужчины потенциально фертильны (т.е. без вазэктомии), должны использовать высокоэффективные методы контроля рождаемости на протяжении всего исследования (т.е. начиная с 1-го дня) и в течение 30 дней после последней дозы дейтетрабеназина.

Пациенты будут исключены из участия в этом исследовании, если они соответствуют любому из перечисленных далее критериев.

1. В первый день этого исследования у пациента наблюдается клинически значимая депрессия.

2. У пациента в анамнезе были суицидальные намерения или связанное с ним поведение: предыдущее намерение действовать в ответ на суицидальные мысли по конкретному плану, независимо от уровня амбивалентности, во время суицидальных мыслей.

3. В анамнезе пациента была предыдущая фактическая, прерванная или прерванная попытка самоубийства.

4. У пациента есть родственник первой степени родства, который покончил жизнь самоубийством.

5. Пациент, который в настоящее время получает или получал нейротоксин ботулина (BoNT) в рамках исследовательского клинического исследования.

6. Пациент принимал любое из следующих сопутствующих лекарств от дистонии или хорей в пределах указанных исключительных окон в день 1 этого исследования:

в течение 3 месяцев: депо нейролептики,

в течение 30 дней: тетрабеназин или валбеназин,

в течение 21 дня: резерпин,

в течение 14 дней: нейролептики (пероральные), типичные и атипичные нейролептики, метоклопрамид, леводопа, агонисты дофамина и ингибиторы моноаминоксидазы,

7. Пациент получил лечение стволовыми клетками, глубокую стимуляцию мозга, трансназальную стимуляцию или транскраниальную стимуляцию постоянным током для лечения патологических движений или СР, или пациент не находится в стабильном клиническом состоянии.

8. Пациент недавно перенес хирургическое вмешательство или ожидается, что ему предстоит хирургическое вмешательство во время исследования, что, по мнению исследователя, делает пациента непригодным для исследования.

9. Пациент имеет тяжелую психическую инвалидность или нестабильное или серьезное заболевание (например, эпилепсию), которое, по мнению исследователя, может подвергнуть опасности или поставить под угрозу способность пациента участвовать в этом исследовании.

10. У пациента интервал QT (QTc) с поправкой на частоту сердечных сокращений с использованием формулы Фридерисии (QTcF), значение >450 мс на ЭКГ в 12 отведениях в день 1 этого исследования.

11. Пациенты с трепетанием-мерцанием в анамнезе, врожденным синдромом удлиненного интервала QT, брадиаритмиями, другими сердечными аритмиями или некомпенсированной сердечной недостаточностью.

12. У пациента имеются признаки печеночной недостаточности, о чем свидетельствует следующее: аспартатаминотрансфераза (AST) или аланинаминотрансфераза (ALT) $>2,5 \times$ верхний предел нормального диапазона (ULN) в день 1 этого исследования,

щелочная фосфатаза (ALP) или общий билирубин (Tbil) $>2 \times$ ULN в день 1 этого исследования.

13. У пациента имеются признаки клинически значимого нарушения функции почек, на что указывает креатинин в сыворотке $>1,5 \times$ ULN в день 1 этого исследования.

14. У пациента выявлена аллергия на какой-либо из компонентов дейтетрабеназина.

15. Пациент участвовал в исследовании исследуемого препарата или устройства, отличном от исходного исследования, и получил IMP/вмешательство в течение 30 дней или 5 периодов полувыведения препарата в день 1 этого исследования, в зависимости от того, что больше.

16. Пациентка беременна или кормит грудью.

17. Пациент в анамнезе или признает злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами, как это определено в Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств, пятое издание (DSM-V™).

18. Пациент имеет положительный результат анализа мочи на наркотики или не может воздержаться от злоупотребления психоактивными веществами на протяжении всего исследования.

Результаты

Показано, что длительное введение переносимых количеств дейтетрабеназина снижает патологические непроизвольные движения, связанные с дискинезией при церебральном параличе, с благоприятным профилем безопасности.

Пример 3. Исследование эффективности у взрослых.

Исследование фазы 3 для оценки эффективности и безопасности дейтетрабеназина проводят на популяции, состоящей из пациентов мужского и женского пола с диагнозом ДСР. Пациенты могут быть включены в исследование только если они соответствуют всем перечисленным далее критериям.

1. Пациент изначально был старше 18 лет.
 2. Симптомы церебрального паралича (CP) у пациента с младенчества (≤ 2 лет).
 3. Пациенту поставлен диагноз DCP в соответствии с критериями эпиднадзора за церебральным параличом в Европе.
 4. Пациент имеет общий балл ≥ 10 по пунктам MD-CRS, часть II, на первом визите на основании оценки исследователем хореи.
 5. Симптомы пациента вызываются функциональными проблемами, определяемыми по шкале общего клинического впечатления тяжести (CGI-S), равной 4 или выше, на основе оценки исследователя.
 6. По оценке ЕАВ при скрининге преобладающим двигательным расстройством является хореоформное расстройство.
- Пациенты будут получать от 6 до 48 мг дейтетрабеназина. Схема титрования и максимальная доза соответствуют схеме в исходном исследовании, пример 1, выше.

Результаты

Показано, что введение допустимых количеств дейтетрабеназина взрослым пациентам снижает патологические непроизвольные движения, связанные с дискинезией при церебральном параличе, с благоприятным профилем безопасности.

Пример 4. Исследование эффективности.

Исследование фазы 3 для оценки эффективности и безопасности дейтетрабеназина проводят на популяции, состоящей из пациентов мужского и женского пола с диагнозом DCP. Пациенты могут быть включены в исследование только если они соответствуют всем перечисленным далее критериям.

1. Исходный возраст пациента от 6 до 18 лет (включительно).
2. Симптомы церебрального паралича (CP) у пациента с младенчества (≤ 2 лет).
3. Пациенту поставлен диагноз DCP в соответствии с критериями эпиднадзора за церебральным параличом в Европе.
4. Пациент имеет общий балл ≥ 10 по пунктам MD-CRS, часть II, во время базового визита, на основании оценки исследователем хореи.
5. Симптомы пациента вызываются функциональными проблемами, определяемыми оценкой по шкале общего клинического впечатления тяжести (CGI-S), равной 4 или выше, на основе оценок исследователя.
6. Преобладающие двигательные симптомы у пациента являются дистоническими. Пациенты будут получать от 6 до 48 мг дейтетрабеназина. Схема титрования и максимальная доза соответствуют схеме в исходном исследовании, пример 1, выше.

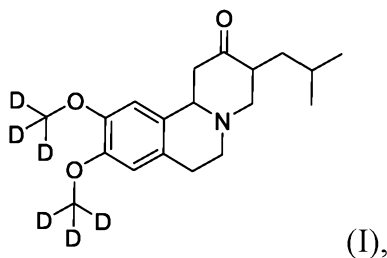
Результаты

Показано, что введение переносимых количеств дейтетрабеназина педиатрическим пациентам снижает дистонические патологические непроизвольные движения, связанные с дискинезией при церебральном параличе, с благоприятным профилем безопасности.

Специалисты в данной области техники поймут, что в предпочтительные варианты осуществления изобретения могут быть внесены многочисленные изменения и модификации, и что такие изменения и модификации могут быть выполнены без отклонения от сущности раскрытия. Следовательно, подразумевается, что прилагаемая формула изобретения охватывает все такие эквивалентные варианты, которые соответствуют истинной сущности и объему раскрытия.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения дискинезии при церебральном параличе у пациента-человека, который нуждается в лечении, включающий введение пациенту 6 мг/день - 48 мг/день, в одной или двух дозах соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, где каждое положение, представленное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше 10%,

где лечение приводит к сохранению или уменьшению патологических непроизвольных движений, связанных с дискинезией при церебральном параличе у пациента, по сравнению с патологическими непроизвольными движениями пациента на исходном уровне.

2. Способ по п.1, где патологические непроизвольные движения, связанные с дискинезией при це-

ребральном параличе, относятся к дистоническому типу.

3. Способ по п.1, где патологические непроизвольные движения, связанные с дискинезией при церебральном параличе, относятся к хореиформному типу.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, где больным человеком является педиатрический пациент.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, где патологические непроизвольные движения, связанные с дискинезией при церебральном параличе, измеряют, по меньшей мере, с помощью одной из оценочных шкал:

- a) MD-CRS часть II;
- b) MD-CRS часть I;
- c) CaGI-I; а также
- d) CGI-I.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, где исходная масса пациента составляет не менее 12 кг.

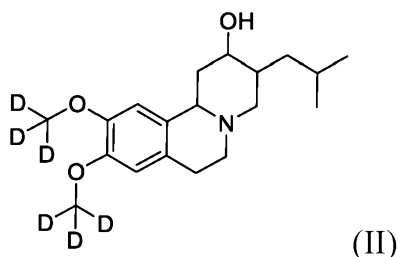
7. Способ по п.6, где масса пациента исходно составляет от 12 кг до <17 кг и суточное количество вводимого дейтетрабеназина составляет меньше или равно 24 мг, если у пациента нет нарушения цитохрома P450 2D6 (CYP2D6); или меньше или равно примерно 12 мг, если у пациента есть нарушение CYP2D6.

8. Способ по п.6, где масса пациента исходно составляет от 17 кг до <30 кг и суточное количество вводимого дейтетрабеназина составляет меньше или равно 30 мг, если у пациента нет нарушения CYP2D6; или меньше или равно примерно 18 мг, если у пациента есть нарушение CYP2D6.

9. Способ по п.6, где масса пациента исходно составляет от 30 до <40 кг и суточное количество вводимого дейтетрабеназина составляет меньше или равно 42 мг, если у пациента нет нарушения CYP2D6; или меньше или равно 24 мг, если у пациента есть нарушение CYP2D6.

10. Способ по п.6, где масса пациента на исходном уровне составляет ≥ 40 кг и суточное количество вводимого дейтетрабеназина составляет меньше или равно 48 мг, если у пациента нет нарушения CYP2D6; или меньше или равно примерно 36 мг, если у пациента есть нарушение CYP2D6.

11. Способ лечения дискинезии при церебральном параличе у пациента-человека, нуждающегося в лечении, включающий введение пациенту 6 мг/день - 48 мг/день, в одной или двух дозах соединения формулы (II)



или его фармацевтически приемлемой соли, где каждое положение, обозначенное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше 10%,

где лечение приводит к сохранению или уменьшению патологических непроизвольных движений, связанных с дискинезией при церебральном параличе у пациента, по сравнению с патологическими непроизвольными движениями пациента на исходном уровне.

12. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каждое положение, представленное как D, имеет обогащение дейтерием не меньше 50%, не меньше 90%, не меньше 95%, не меньше 98% или не меньше 99%.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2