



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112021011386-0 A2



(22) Data do Depósito: 13/12/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 31/08/2021

(54) Título: DEUTETRABENAZINA PARA O TRATAMENTO DA DISCINESIA NA PARALISIA CEREBRAL

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

(30) Prioridade Unionista: 05/02/2019 US 62/801,450; 13/12/2018 US 62/779,232.

(71) Depositante(es): AUSPEX PHARMACEUTICALS, INC.

(72) Inventor(es): JUHA-MATTI SAVOLA; MARK FORREST GORDON; FRANK SCHNEIDER.

(86) Pedido PCT: PCT US2019066150 de 13/12/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/123900 de 18/06/2020

(85) Data da Fase Nacional: 11/06/2021

(57) Resumo: DEUTETRABENAZINA PARA O TRATAMENTO DA DISCINESIA NA PARALISIA CEREBRAL. A divulgação é direcionada a métodos de tratamento de discinesia em paralisia cerebral em pacientes humanos usando deutetrabenazina e seus metabólitos ativos.

**“DEUTETRABENAZINA PARA O TRATAMENTO DA DISCINESIA
NA PARALISIA CEREBRAL”**

REFERÊNCIA REMISSIVA PARA PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. Nº 62/779.232, depositado em 13 de dezembro de 2018 e 62/801.450, depositado em 5 de fevereiro de 2019, cuja integralidade é incorporado por referência neste documento.

CAMPO TÉCNICO

[0002] A divulgação é direcionada a métodos de tratamento de discinesia em paralisia cerebral em pacientes humanos, incluindo pacientes pediátricos usando deutetrabenazina e os metabólitos ativos do mesmo.

ANTECEDENTES

[0003] Deutetrabenazina ((RR, SS)-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidro-9,10-di (metoxi-d3)-3-(2-metilpropil)-2H-benzo [a] quinolizin-2-ona) é um transportador vesicular de monoamina tipo 2 (VMAT2). Os metabólitos biologicamente ativos formados a partir de deutetrabenazina (alfa-dihidrotetrabenazina [α -HTBZ] e beta-dihidrotetrabenazina [β -HTBZ]) são inibidores potentes da ligação de VMAT2, com valores constantes de inibição de 3,8 e 22 nM, respectivamente. A deutetrabenazina exibe uma meia-vida aumentada de seus metabólitos ativos, em relação à tetrabenazina (por exemplo, Patente U.S. nº 8.524.733).

[0004] A deutetrabenazina é aprovada pela *U.S. Food and Drug Administration* sob o nome comercial AUSTEDO® para o tratamento da coreia associada à doença de Huntington (HD) e para o tratamento da discinesia tardia (TD) em adultos. As composições farmacêuticas compreendendo deutetrabenazina são divulgadas na Patente U.S. nº 9.233.959. O Pedido de Publicação U.S. nº 2016/0287574 divulga deutetrabenazina para o tratamento de distúrbios anormais do movimento involuntário.

[0005] A paralisia cerebral (CP) é um distúrbio não progressivo da função cerebral que geralmente ocorre no desenvolvimento do cérebro do feto

ou do bebê (idade ≤ 2 anos). A CP é a forma mais comum e cara de deficiência motora crônica em crianças, com uma prevalência de 2 a 4 por 1.000 nascidos vivos nos Estados Unidos (EUA), e a condição é mais comum em meninos do que em meninas. Embora não existam estudos gerais sobre a expectativa de vida em pessoas com CP, a maioria das crianças afetadas por CP vive entre 30 e 70 anos, dependendo da gravidade da doença. Em geral, uma criança com um caso leve de CP geralmente vive mais do que uma criança com mobilidade e limitações intelectuais. Nos Estados Unidos, existem cerca de 764.000 crianças e adultos com CP, incluindo cerca de 500.000 crianças menores de 18 anos. A prematuridade é a causa mais comum de CP, mas outras causas incluem acidente vascular cerebral, lesão isquêmica hipóxica, infecção ou malformação cerebral.

[0006] As complicações da CP podem incluir anormalidades dos movimentos oculares, problemas de comunicação, dificuldade para engolir, baixo ganho de peso, isolamento social, displasia e luxação do quadril, escoliose, osteopenia, fraturas e dor. Uma variedade de distúrbios do movimento está associada à CP, incluindo espasticidade, discinesia (distonia, coreia, atetose e até mesmo balismo) e ataxia. Muitos pacientes com CP apresentam tipos mistos de distúrbios do movimento.

[0007] Acredita-se que a discinesia resulte a partir de um insulto de natureza não progressiva nos gânglios da base do cérebro. Discinesia na paralisia cerebral (DCP) é um distúrbio do movimento hipercinético caracterizado por movimentos involuntários anormais dos tipos distônico e coreiforme em aproximadamente 6% a 15% dos pacientes com CP. A DCP é uma doença rara e, com base nos números de prevalência de CP acima nos EUA, pode-se supor que aproximadamente 30.000 a 75.000 crianças <18 anos de idade e 16.000 a 40.000 adultos têm DCP.

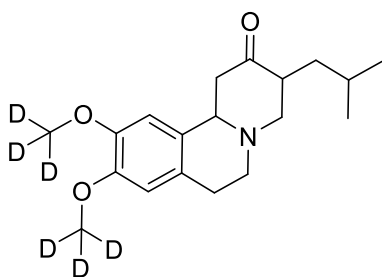
[0008] Atualmente não há tratamentos aprovados para DCP, que é uma doença grave com uma necessidade médica não atendida. As opções de tratamento atuais (uso *off-label*) para tratar distonia e coreia incluem

tetrabenazina, dopaminérgicas ou intervenções acidérgicas gama-aminobutíricas, mas apresentam alta variabilidade na resposta. A neurotoxina botulínica A também está em uso clínico para o tratamento de espasticidade e distonia e é considerada modestamente eficaz em pacientes selecionados, mas não atende a todas as necessidades de tratamento. Naxibimols, um derivado não fumado da *cannabis*, foi aprovado para tratar a espasticidade associada à esclerose múltipla no Reino Unido em 2010 e está sendo investigado para tratar a espasticidade na CP. Atualmente, existem muito poucos agentes com novos mecanismos de ação em desenvolvimento para distúrbios do movimento na CP. A dalfampridina, um bloqueador do canal de potássio de pequenas moléculas que se acredita restaurar a condução em axônios desmielinizados centrais, foi aprovado para uso na esclerose múltipla, mas não conseguiu demonstrar melhora funcional em pacientes com CP.

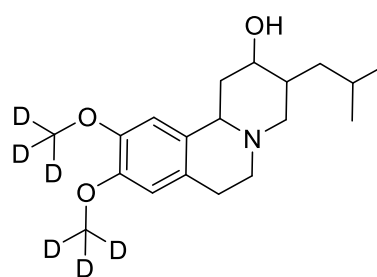
[0009] Assim, existe a necessidade de tratamentos eficazes para DCP.

SUMÁRIO

[0010] A presente divulgação é direcionada a métodos de tratamento de discinesia na paralisia cerebral em um paciente humano, caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto com a (I) Fórmula (II) ou uma combinação dos mesmos:



(I)



(II)

ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que cada posição representada como D tem enriquecimento de deutério inferior a cerca de 10%.

[0011] A presente divulgação também é direcionada a métodos de tratamento de discinesia em paralisia cerebral em um paciente humano, compreendendo a administração de uma quantidade diária de deutetrabenazina de cerca de 6 mg/dia a cerca de 48 mg/dia, em uma ou duas doses, ao paciente, em que os movimentos involuntários anormais do paciente associados à discinesia na paralisia cerebral são reduzidos em relação aos movimentos involuntários anormais do paciente associados à discinesia na paralisia cerebral no início do estudo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE MODALIDADES ILUSTRATIVAS

[0012] O presente assunto pode ser compreendido mais facilmente por referência à seguinte descrição detalhada que faz parte desta divulgação. Deve ser entendido que esta invenção não está limitada aos métodos, condições ou parâmetros específicos descritos e/ou mostrados neste documento, e que a terminologia usada neste documento tem o propósito de descrever modalidades particulares por meio de exemplo apenas e não se destina a ser limitante da invenção reivindicada.

[0013] A menos que definido de outra forma neste documento, os termos científicos e técnicos usados em conexão com o presente pedido devem ter os significados que são comumente entendidos por aqueles versados na técnica. Além disso, a menos que exigido de outra forma pelo contexto, os termos singulares devem incluir pluralidades e os termos plurais devem incluir o singular.

[0014] Conforme empregado acima e ao longo da divulgação, os seguintes termos e abreviações, a menos que indicado de outra forma, devem ser entendidos como tendo os seguintes significados.

[0015] Na presente divulgação, as formas singulares "um", "uma" e "o/a" incluem a referência no plural e a referência a um determinado valor numérico inclui pelo menos esse valor específico, a menos que o contexto indique claramente o contrário. Assim, por exemplo, uma referência a "um composto" é uma referência a um ou mais de tais compostos e os equivalentes

dos mesmos conhecidos pelos versados na técnica e assim por diante. O termo "pluralidade", conforme usado neste documento, significa mais de um. Quando uma faixa de valores é expressa, outra modalidade inclui um valor particular e/ou outro valor particular. Da mesma forma, quando os valores são expressos como aproximações, pelo uso do antecedente "cerca de", entende-se que o valor particular forma outra modalidade. Todas as faixas são inclusivas e combináveis.

[0016] Conforme usado neste documento, os termos "composição", "composição de compostos", "composto", "fármaco", "agente farmacologicamente ativo", "agente ativo", "terapêutico", "terapia", "tratamento" ou "medicamento" são usados indistintamente neste documento para se referir a um composto ou compostos ou composição de matéria que, quando administrado a um sujeito (humano ou animal), induz um efeito farmacológico e/ou fisiológico desejado por ação local e/ou sistêmica.

[0017] Conforme usado neste documento, os termos "tratamento" ou "terapia" (bem como diferentes formas dos mesmos) incluem *tratamento preventivo (por exemplo, profilático)*, curativo ou paliativo. Conforme usado neste documento, o termo "tratar" inclui o alívio ou redução de pelo menos um efeito adverso ou negativo ou sintoma de uma condição, doença ou distúrbio. Esta condição, doença ou distúrbio refere-se ao DCP.

[0018] O termo "administrar" significa administrar diretamente um composto ou composição da presente invenção, ou administrar um pró-fármaco, derivado ou análogo que formará uma quantidade equivalente do composto ou substância ativa dentro do corpo.

[0019] Os termos "sujeito", "indivíduo" e "paciente" são usados indistintamente neste documento e referem-se a um ser humano, a quem é fornecido o tratamento, incluindo o tratamento profilático, com a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção.

[0020] "Farmaceuticamente aceitável" refere-se aos compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo do julgamento médico sensato, adequados para contato com os tecidos de seres

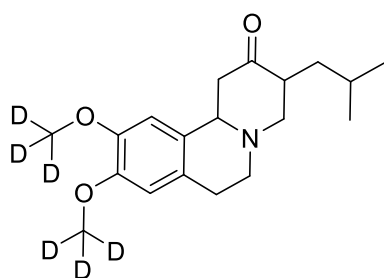
humanos sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema complicações proporcionais a uma relação risco/benefício razoável.

[0021] Na presente invenção, os compostos divulgados podem ser preparados na forma de sais farmacologicamente aceitáveis. "Sais farmacologicamente aceitáveis" referem-se a derivados dos compostos divulgados, em que o composto parental é modificado pela produção de sais de ácido ou base dos mesmos. Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, sais de ácidos minerais ou orgânicos de resíduos básicos, tais como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos, tais como ácidos carboxílicos e similares. Os sais farmacologicamente aceitáveis incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternário do composto original formado, por exemplo, a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Por exemplo, tais sais convencionais não tóxicos incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos, tais como clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e similares; e os sais preparados a partir de ácidos orgânicos, tais como acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pantoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etano dissulfônico, oxálico, isetionico e similares. Estes sais farmacologicamente aceitáveis são preparados por métodos conhecidos na técnica, *por exemplo*, dissolvendo as bases de amina livres com um excesso do ácido em álcool aquoso, ou neutralizando um ácido carboxílico livre com uma base de metal alcalino, como um hidróxido, ou com uma amina.

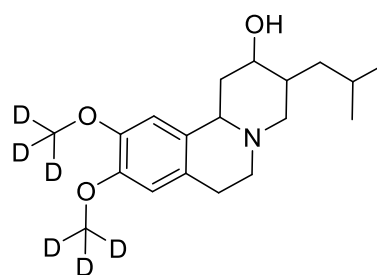
[0022] Os termos "ponto" e "pontuação" são usados indistintamente neste documento e se referem à medida de uma determinada escala de classificação.

[0023] Em alguns aspectos, a presente divulgação é direcionada a métodos de tratamento de DCP em um paciente humano, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um

composto de Fórmula (I) ou Fórmula (II) ou uma combinação dos mesmos:



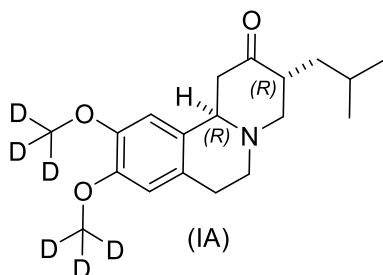
(I)



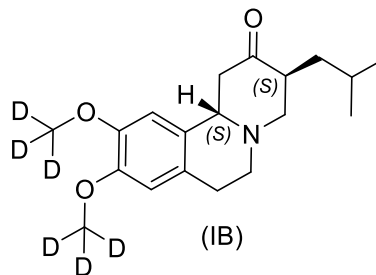
(II)

ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que cada posição representada como D tem enriquecimento de deutério inferior a cerca de 10%.

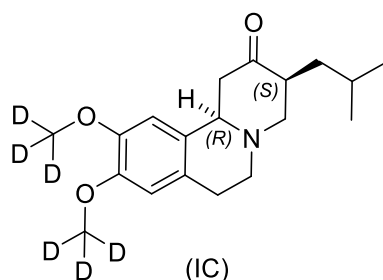
[0024] Em algumas modalidades, o método compreende a administração do composto de Fórmula (I). O composto de Fórmula (I), que tem o nome químico 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-9,10-di (metoxi-d₃) -3- (2-metilpropil) -2H-benzo[a] quinolizin-2-ona, tem dois átomos de carbono estereogênicos, que dão origem a quatro estereoisômeros do composto de Fórmula (I): IA, IB, IC, ID:



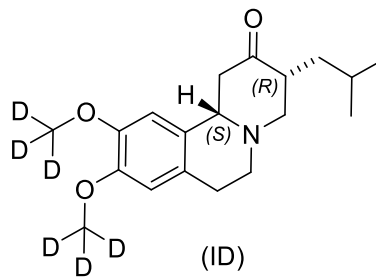
(IA)



(IB)



(IC)



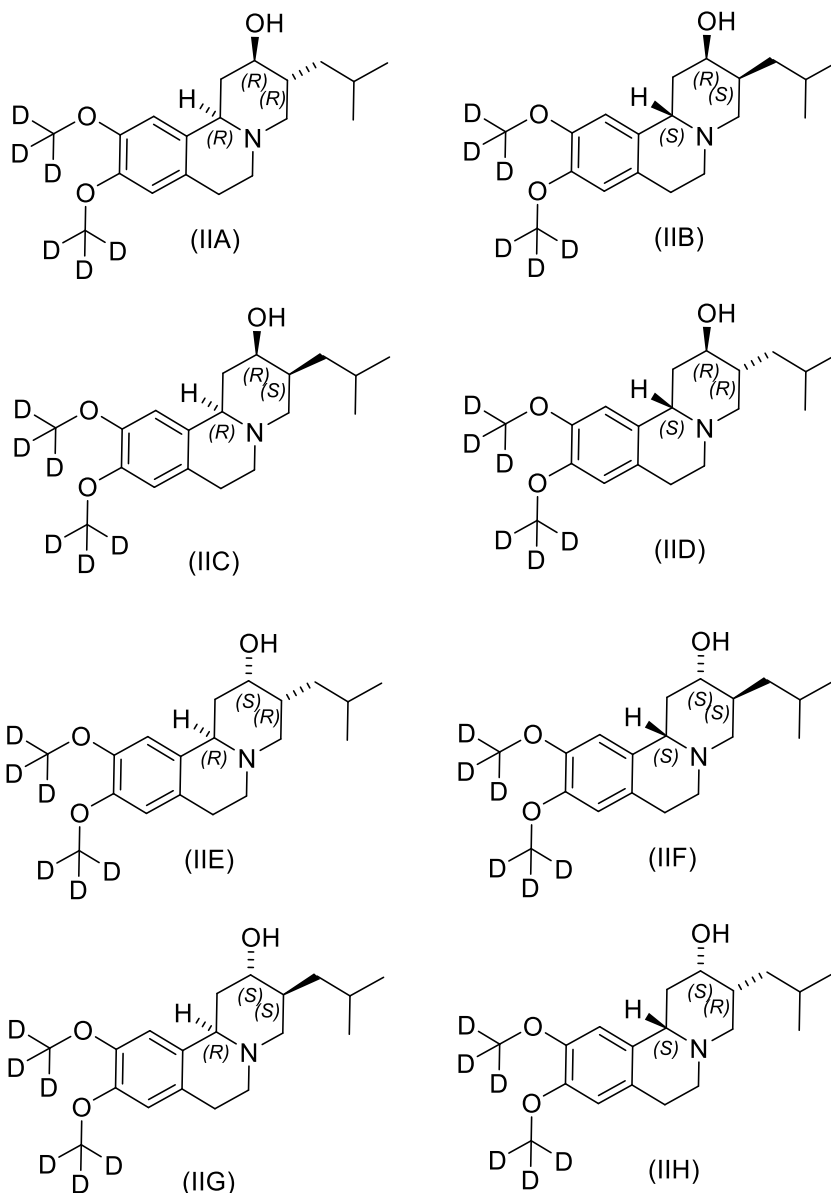
(ID)

[0025] Uma mistura racêmica dos estereoisômeros (R, R) e (S, S) (isto é, uma mistura de IA e IB) é referida como deutetrabenazina. Em algumas modalidades, o método compreende a administração da mistura racêmica dos estereoisômeros (R, R) e (S, S) (isto é, uma mistura de IA e IB) referida como deutetrabenazina.

[0026] Conforme usado neste documento, o composto de Fórmula (I) refere-se a compostos de Fórmulas IA, IB, IC ou ID, bem como misturas de compostos de Fórmulas IA, IB, IC ou ID em qualquer proporção.

[0027] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) refere-se a deutetrabenazina.

[0028] Em algumas modalidades, o método compreende a administração do composto de Fórmula (II). O composto de Fórmula (II), que tem o nome químico 3-isobutil-9,10-bis (metoxi-d3) -1,3,4,6,7,11b-hexa-hidro-2H-pirido [2,1- a] isoquinolin-2-ol, tem três átomos de carbono estereogênicos, que dão origem a oito estereoisômeros do composto de Fórmula (II): IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH:



[0029] Conforme usado neste documento, o composto de Fórmula (II) refere-se a compostos de Fórmulas IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, bem como misturas de compostos de Fórmula IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG ou IIH em qualquer proporção.

[0030] A deutetribenazina é metabolicamente reduzida a alfa-dihidotetribenazina deuterada (α -HTBZ) (isto é, IIA e IIF) e beta-dihidotetribenazina deuterada (β -HTBZ) (isto é, IIB e IIE).

[0031] Em alguns aspectos, o método da divulgação compreende a administração de um composto de Fórmula (I) ou Fórmula (II) ou uma combinação dos mesmos, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que cada posição representada como D tem enriquecimento de deutério não menor que cerca de 10 %. Conforme usado neste documento, o enriquecimento de deutério se refere à porcentagem de átomos de hidrogênio em uma determinada posição que são o isótopo de deutério (*isto é*, ^2H) em vez dos isótopos ^1H e/ou ^3H . Por exemplo, um enriquecimento de deutério de 10% significa que 10% dos átomos de hidrogênio em uma determinada posição são deutério e 90% dos átomos de hidrogênio nessa posição são os isótopos ^1H e/ou ^3H . Os métodos de determinação do teor de isótopos de hidrogênio são conhecidos pelos versados na técnica e incluem espectroscopia de massa e NMR.

[0032] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, cada posição na Fórmula (I) ou Fórmula (II) representada como D tem enriquecimento de deutério não inferior a cerca de 10%.

[0033] Em outras modalidades dos métodos da divulgação, cada posição na Fórmula (I) ou Fórmula (II) representada como D tem enriquecimento de deutério não inferior a cerca de 20%.

[0034] Em outras modalidades dos métodos da divulgação, cada posição na Fórmula (I) ou Fórmula (II) representada como D tem enriquecimento de deutério não inferior a cerca de 50%.

[0035] Em outras modalidades dos métodos da divulgação, cada posição na Fórmula (I) ou Fórmula (II) representada como D tem enriquecimento de deutério não inferior a cerca de 70%.

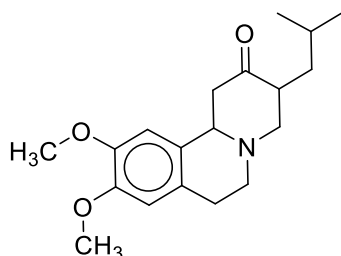
[0036] Em outras modalidades dos métodos da divulgação, cada posição na Fórmula (I) ou Fórmula (II) representada como D tem enriquecimento de deutério não inferior a cerca de 80%.

[0037] Em outras modalidades dos métodos da divulgação, cada posição na Fórmula (I) ou Fórmula (II) representada como D tem enriquecimento de deutério não inferior a cerca de 90%.

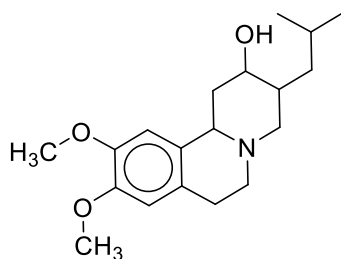
[0038] Em outras modalidades dos métodos da divulgação, cada posição na Fórmula (I) ou Fórmula (II) representada como D tem enriquecimento de deutério não inferior a cerca de 98%.

[0039] Em alguns aspectos, nos métodos da divulgação, a administração da Fórmula (I) resulta em uma dose máxima tolerada substancialmente aumentada, toxicidade diminuída, uma meia-vida aumentada ($t_{1/2}$) ou concentração plasmática máxima reduzida (C_{max}) da dose eficaz mínima (MED), ou uma combinação das mesmas, em comparação com uma dose igualmente eficaz do composto não deuterado correspondente.

[0040] Conforme usado neste documento, o composto não deuterado correspondente de Fórmula (I) refere-se a um composto com a estrutura



[0041] O composto não deuterado correspondente de Fórmula (II) refere-se a um composto com a estrutura



[0042] Conforme usado neste documento, em relação ao composto de Fórmula (I), uma dose igualmente eficaz do composto não deuterado correspondente refere-se a uma dose do composto não deuterado correspondente que produz a mesma melhora na discinesia do paciente em paralisia cerebral como uma dose específica do composto de Fórmula (I). Em relação ao composto de Fórmula (II), uma dose igualmente eficaz do composto não deuterado correspondente refere-se a uma dose do composto não deuterado correspondente que produz a mesma melhora na discinesia do paciente em paralisia cerebral como uma dose específica do composto de Fórmula (II).

[0043] Em alguns aspectos, a administração do composto de Fórmula (I), (II) ou combinação dos mesmos resulta em uma dose máxima tolerada substancialmente aumentada em comparação com a administração de uma dose igualmente eficaz do composto não deuterado correspondente.

[0044] Em outros aspectos, a administração do composto de Fórmula (I), (II) ou combinação dos mesmos resulta em uma toxicidade mais baixa em comparação com a administração de uma dose igualmente eficaz do composto não deuterado correspondente.

[0045] Em outros aspectos, a administração do composto de Fórmula (I), (II) ou combinação dos mesmos resulta em um aumento da meia-vida ($t_{1/2}$) do composto de Fórmula (I) ou (II), em comparação com uma dose igualmente eficaz do composto não deuterado correspondente.

[0046] Em outros aspectos, a administração do composto de Fórmula (I), (II) ou combinação dos mesmos resulta em uma C_{max} reduzida do MED em comparação com a administração de uma dose igualmente eficaz do composto não deuterado correspondente.

[0047] Em alguns aspectos, os métodos da divulgação são direcionados ao tratamento da discinesia na paralisia cerebral (DCP) em um paciente humano. " Discinesia na paralisia cerebral" refere-se a um distúrbio de movimento hiperkinético caracterizado por movimentos involuntários anormais

dos tipos distônicos e/ou coreiformes. Os movimentos involuntários anormais distônicos resultam de espasmos musculares involuntários. Os tipos coreiformes de movimentos involuntários anormais incluem coreia, atetose e balismo/balismo.

[0048] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, os movimentos involuntários anormais associados ao DCP são do tipo distônico.

[0049] Em outras modalidades dos métodos da divulgação, os movimentos involuntários anormais associados ao DCP são do tipo coreiforme.

[0050] Em outras modalidades dos métodos da divulgação, os movimentos involuntários anormais associados ao DCP são do tipo distônico e do tipo coreiforme.

[0051] Em ainda outras modalidades dos métodos da divulgação, os movimentos involuntários anormais associados ao DCP são do tipo distônico ou coreiforme.

[0052] Em alguns aspectos, os métodos da divulgação são realizados em um paciente humano. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, o paciente humano é um paciente pediátrico. Conforme usado neste documento, um "paciente pediátrico" se refere a um paciente que tem 18 anos de idade ou menos. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, o paciente humano é um paciente adulto. Conforme usado neste documento, um "paciente adulto" se refere a um paciente com mais de 18 anos de idade.

[0053] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, o paciente tem entre 6 e 18 anos de idade.

[0054] Em outras modalidades dos métodos da divulgação, o paciente tem entre 6 e <12 anos de idade.

[0055] Em outras modalidades dos métodos da divulgação, o paciente tem entre 12 e 18 anos de idade.

[0056] Em ainda outras modalidades dos métodos da divulgação, o paciente tem menos de 6 anos de idade.

[0057] Em alguns aspectos dos métodos de divulgação, o paciente tem cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 ou cerca de 18 anos de idade. Em alguns aspectos dos métodos da divulgação, o paciente tem cerca de 1, 2, 3, 4, tem cerca de 5 anos de idade. Em alguns aspectos dos métodos da divulgação, o paciente tem cerca de 6, 7, 8, 9, 10 ou cerca de 11 anos de idade. Em alguns aspectos dos métodos de divulgação, o paciente tem cerca de 12, 13, 14, 15, 16, 17 ou cerca de 18 anos de idade.

[0058] Em alguns aspectos, nos métodos da divulgação, o paciente é ainda administrado com um agente terapêutico adicional. Conforme usado neste documento, um agente terapêutico adicional refere-se a um agente diferente do composto de Fórmula (I) e/ou Fórmula (II) que é administrado para tratar um aspecto da paralisia cerebral do paciente, tal como, por exemplo, anormalidades do movimento dos olhos, problemas de comunicação, dificuldade para engolir, baixo ganho de peso, isolamento social, displasia e luxação do quadril, escoliose, osteopenia e fraturas, dor e distúrbios do movimento. Agentes terapêuticos adicionais exemplares incluem anticolinérgicos (*por exemplo*, mesilato de bengtropina, carbidopa-levodopa, glicopirrolato, cloridrato de prociclidina e cloridrato de trihexifenidil), anticonvulsivantes (*por exemplo*, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, cloridrato de prociclidina e cloridrato de trihexifenidil), anticonvulsivantes (*por exemplo*, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, e antidepressivo de zonisamida, *ex.* fluoxetina, paroxetina e sertralina), antiespástico (*por exemplo*, toxina botulínica, diazepam, dantroleno, ciclobenzadrina, baclofeno intratecal e tizanidina) e antiinflamatórios (*por exemplo*, aspirina, corticosteroides, antiinflamatórios não esteróides (NSAIDs). Em algumas modalidades do método, a administração do agente terapêutico adicional é concomitante, antes ou após a administração do composto de Fórmula (I), Fórmula (II) ou uma combinação dos mesmos.

[0059] Em alguns aspectos, a divulgação é direcionada a métodos de tratamento de discinesia na paralisia cerebral em um paciente humano, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade diária de um

composto de Fórmula (I) de cerca de 6 mg/dia a cerca de 48 mg/dia, em uma ou duas doses.

[0060] Em alguns aspectos dos métodos da divulgação, o paciente é administrado com uma quantidade diária de deutetrabenazina de cerca de 6 mg/dia a cerca de 48 mg/dia, em uma ou duas doses.

[0061] Conforme usado neste documento, os termos "quantidade diária" ou "dose diária" podem ser usados indistintamente e referem-se à dose a ser administrada por dia mostrada como ideal, por exemplo, por titulação de dose ou outro método determinado, por exemplo, pelo atendimento médico. O período de tempo imediatamente anterior ao início da terapia com deutetrabenazina é referido como "linha de base". A condição do paciente imediatamente antes do início da terapia com deutetrabenazina pode ser referida como a condição de linha de base do paciente. A quantidade diária ou dose diária é administrada ao paciente em uma ou duas doses, mais adiante descritas neste documento.

[0062] Em algumas modalidades, a quantidade diária de deutetrabenazina é de 6 mg/dia a 48 mg/dia. Em algumas modalidades, a quantidade diária de deutetrabenazina é de 6 mg/dia.

[0063] Em algumas modalidades, a quantidade diária de deutetrabenazina é de 12 mg/dia.

[0064] Em algumas modalidades, a quantidade diária de deutetrabenazina é de 18 mg/dia.

[0065] Em algumas modalidades, a quantidade diária de deutetrabenazina é de 24 mg/dia.

[0066] Em algumas modalidades, a quantidade diária de deutetrabenazina é de 30 mg/dia.

[0067] Em algumas modalidades, a quantidade diária de deutetrabenazina é de 36 mg/dia.

[0068] Em algumas modalidades, a quantidade diária de deutetrabenazina é de 42 mg/dia.

[0069] Em algumas modalidades, a quantidade diária de deutetrabenazina é de 48 mg/dia.

[0070] Em alguns aspectos dos métodos da divulgação, a quantidade diária pode ser administrada em uma ou duas doses. Em algumas modalidades, a quantidade diária é administrada em uma dose única. Em outras modalidades, a quantidade diária é administrada em duas doses.

[0071] Quando a dose diária é administrada em duas doses, as duas doses podem ser iguais ou podem ser diferentes. Em algumas modalidades, cada uma das duas doses é de uma quantidade igual.

[0072] Quando a quantidade diária é administrada em duas doses, as duas doses podem ser iguais ou podem ser diferentes. Em algumas modalidades, cada uma das duas doses da quantidade diária são doses iguais.

[0073] Quando a quantidade diária é administrada em duas doses, um período de tempo intermediário separa as administrações da dose. Em algumas modalidades, a segunda dose é administrada cerca de 8 a 10 horas após a primeira dose. Em outras modalidades, a segunda dose é administrada cerca de 8 horas após a primeira dose. Em outras modalidades, a segunda dose é administrada cerca de 10 horas após a primeira dose.

[0074] Em algumas modalidades, um regime de titulação é usado para determinar uma dose diária inicial do composto de Fórmula (I). Em algumas modalidades, um regime de titulação é usado para determinar uma dose diária inicial do composto de Fórmula (II) ou uma combinação de Fórmula (I) e Fórmula (II). Em algumas modalidades, a dose diária inicial é diferente da dose diária de manutenção.

[0075] Em algumas modalidades, a administração compreende: a) administrar ao sujeito de uma quantidade diária inicial de deutetrabenazina de pelo menos cerca de 6 mg por dia; b) determinar, após cerca de uma semana, o grau de controle do movimento involuntário anormal associado ao DCP alcançado com a quantidade diária inicial e a tolerabilidade da quantidade diária inicial; c) aumentar a quantidade diária de deutetrabenazina em 6 mg/dia ou mais

para uma quantidade diária subsequente se o grau de controle do movimento involuntário anormal associado com DCP for inadequado e a quantidade diária inicial for tolerável; d) opcionalmente, repetir as etapas b) e c) até que o grau de controle do movimento involuntário anormal associado ao DCP seja adequado e a quantidade diária de deutetrabenazina seja tolerável; e e) se qualquer quantidade subsequente não for tolerada, diminuir a quantidade diária em 6 mg/dia ou mais para uma quantidade diária subsequente.

[0076] Em alguns aspectos, o tratamento resulta na manutenção dos movimentos involuntários anormais do paciente associados ao DCP, em relação aos movimentos involuntários anormais do paciente associados ao DCP na linha de base. Conforme usado neste contexto, “manter os movimentos involuntários anormais do paciente” significa que os movimentos involuntários anormais do paciente associados ao DCP não mudam em relação à linha de base. Assim, os movimentos involuntários anormais do paciente associados ao DCP permanecem estabilizados, eles não melhoram, mas não pioram. Esse tratamento representa um benefício clínico para pacientes com história de agravamento de movimentos involuntários anormais associados a DCP.

[0077] Em alguns aspectos dos métodos da divulgação, o tratamento com um composto de Fórmula (I) e/ou um composto de Fórmula (II) resulta em uma redução nos movimentos involuntários anormais do paciente associados com DCP, em relação aos movimentos involuntários anormais do paciente associados com DCP na linha de base. Em alguns aspectos dos métodos da divulgação, o tratamento com um composto de Fórmula (I) resulta em uma redução nos movimentos involuntários anormais do paciente associados com DCP, em relação aos movimentos involuntários anormais do paciente associados com DCP na linha de base. Em alguns aspectos dos métodos da divulgação, o tratamento com deutetrabenazina resulta em uma redução nos movimentos involuntários anormais do paciente associados com DCP, em relação aos movimentos involuntários anormais do paciente associados com DCP na linha de base.

[0078] Em alguns aspectos dos métodos da divulgação, o tratamento com um composto de Fórmula (II) resulta em uma redução nos movimentos involuntários anormais do paciente associados com DCP, em relação aos movimentos involuntários anormais do paciente associados com DCP na linha de base. Em alguns aspectos dos métodos da divulgação, o tratamento com α -HTBZ deuterado ou β -HTBZ deuterado resulta em uma redução nos movimentos involuntários anormais do paciente associados com DCP, em relação aos movimentos involuntários anormais do paciente associados com DCP na linha de base.

[0079] Em alguns aspectos, os movimentos involuntários anormais do paciente associados ao DCP são medidos usando um instrumento de avaliação clínica, como, por exemplo, pelo menos uma das escalas de classificação: a) o MD-CRS parte II; b) o MD-CRS parte I; c) o CaGI-I; ed) o CGI-I. Um desses instrumentos clínicos é o Índice de Escala de Classificação de Distúrbio de Movimento-Infância (MD- CRS). *Ver, por exemplo*, Battini R, et al. Responsividade da Escala de Classificação da Infância MD em pacientes com paralisia cerebral discinética submetidos a tratamento anticolinérgico. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(6):698-703; Battini R, et al. Escala de Classificação de Distúrbio de Movimento-Infância: confiabilidade e validade. *Pediatr Neurol* 2008; 39 (4): 259-65, cuja totalidade é incorporada por referência neste documento.

[0080] A MD-CRS possui 2 partes, parte I e parte II, em que quanto maior a pontuação é indicativo de piora da condição.

[0081] A MD-CRS parte I avalia o impacto do DCP nas atividades do paciente e fornece uma avaliação geral do distúrbio do movimento na função motora (7 itens), função oral/verbal (3 itens), autocuidado (3 itens) e atenção/alerta (2 itens) em uma escala de 0 (presente) a 4 (ausente). A pontuação total do MD-CRS parte I (0 a 60) pode ser normalizada para um intervalo de 0 a 1 denominado "Índice I".

[0082] MD-CRS parte II é uma avaliação motora específica da gravidade do distúrbio do movimento, neste caso, movimentos involuntários

associados ao DCP. O MD-CRS parte II avalia a gravidade do distúrbio do movimento em uma escala de 0 a 4 em cada uma das 7 regiões do corpo nas quais a discinesia pode ser observada em pacientes com CP. A pontuação total máxima possível no MD-CRS parte II é, portanto, 28. A pontuação total do MD-CRS parte II (0 a 28) pode ser normalizada para um intervalo de 0 a 1 denominado "Índice II". Na MD-CRS parte II, uma pontuação de 0 se refere à ausência de um distúrbio de movimento e uma pontuação de 4 se refere a uma situação em que o distúrbio de movimento está presente durante todas as tarefas para a região examinada e/ou envolve 3 ou mais de as outras regiões, tornando a conclusão impossível. As 7 regiões corporais avaliadas com o MD-CRS parte II são (i) olho e região periorbital, (ii) face, (iii) língua e região perioral, (iv) pescoço, (v) tronco, (vi) membro superior, e (vii) membro inferior. O MD-CRS não diferencia discinesia na paralisia cerebral do tipo distônico ou tipo coreiforme, e a pior discinesia em qualquer uma das regiões observadas durante a sessão de avaliação é tomada como pontuação para cada região corporal afetada.

[0083] Outro instrumento de avaliação é a Impressão Global Clínica da Escala de Melhora (CaGI-I). O CaGI-I é um questionário de item único para avaliar a impressão do cuidador de melhora na discinesia nos sintomas de paralisia cerebral após o início da terapia. A escala é um resultado relatado pelo cuidador que visa avaliar todos os aspectos da saúde do paciente e determinar se houve uma melhora geral nos sintomas de discinesia. As avaliações do cuidador são 1 = muito melhor (desde o início do tratamento); 2 = melhor; 3 = minimamente melhor ; 4 = sem alteração da linha de base (os sintomas permanecem essencialmente inalterados); 5 = minimamente pior; 6 = pior; ou 7 = muito pior (desde o início do tratamento).

[0084] Outro instrumento de avaliação é a Impressão Global Clínica de Melhora (CGI-I), um resultado clínico relatado que usa um - escala de 7 pontos que permite ao médico comparar a condição do paciente desde o início do tratamento com a condição basal da seguinte forma: 1 = melhorou muito mais desde o início do tratamento (quase tudo melhor; bom nível de funcionamento;

sintomas mínimos; representa uma mudança muito substancial); 2 = melhorou muito (notavelmente melhor com redução significativa dos sintomas; aumento no nível de funcionamento, mas alguns sintomas permanecem); 3 = melhorou minimamente (ligeiramente melhor com pouca ou nenhuma redução clinicamente significativa dos sintomas; representa muito pouca mudança no estado clínico básico, nível de cuidado ou capacidade funcional); 4 = sem alteração da linha de base (os sintomas permanecem essencialmente inalterados); 5 = minimamente pior (ligeiramente pior, mas pode não ser clinicamente significativo; pode representar muito pouca mudança no estado clínico básico ou capacidade funcional); 6 = muito pior (aumento clinicamente significativo dos sintomas e diminuição do funcionamento); 7 = piorou muito mais desde o início do tratamento (exacerbação grave dos sintomas e perda de função). *Ver, por exemplo*, Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4 (7): 28-37, cuja totalidade é incorporada por referência neste documento.

[0085] Outro instrumento de avaliação é a Impressão Global Clínica de Gravidade (CGI-S), que usa uma escala Likert de 7 pontos para avaliar a gravidade da discinesia como segue (com pontos de ancoragem para escolher o nível de gravidade mais adequado causado pelo DCP): 1 = normal (nada doente, sintomas de distúrbio não presentes nos últimos 7 dias); 2 = limítrofe (patologia sutil ou suspeita); 3 = leve (sintomas claramente estabelecidos com mínimo, se houver, sofrimento ou dificuldade na função social e/ou ocupacional); 4 = moderado (sintomas evidentes que causam comprometimento ou desconforto funcional perceptível, mas modesto; o nível dos sintomas pode justificar a medicação); 5 = acentuado (sintomas intrusivos que prejudicam nitidamente a função social/ocupacional ou causam níveis intrusivos de sofrimento); 6 = grave (sintomas, comportamento e função perturbadores são frequentemente influenciados pelos sintomas, podem requerer assistência de

outras pessoas); 7 = extremo (os sintomas interferem drasticamente em muitas funções vitais; pode ser hospitalizado).

[0086] Outro instrumento de avaliação é o Inventário de Incapacidade de Avaliação Pediátrica-Teste Adaptativo de Computador (PEDI-CAT), que é uma avaliação clínica para crianças e jovens. O PEDI-CAT compreende um banco de itens abrangente de 276 atividades funcionais adquiridas ao longo da primeira infância, infância e idade adulta jovem. *Ver, por exemplo, 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*, cuja totalidade é incorporada neste documento por referência.

[0087] Outro instrumento de avaliação é o Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida (PedsQL), que é um instrumento de qualidade de vida relacionada à saúde que consiste em uma medida central genérica bem validada e alguns módulos específicos para condições e doenças (*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*), cuja totalidade é incorporada por referência neste documento. O módulo de PedsQL 3.0 CP de 35 itens abrange 7 escalas: (1) Atividades Diárias (9 itens); (2) Atividades Escolares (4 itens); (3) Movimento e Equilíbrio (5 itens); (4) Dor e mágoa (4 itens); (5) Fadiga (4 itens); (6) Atividades Alimentares (5 itens); e (7) Fala e Comunicação (4 itens). As instruções perguntam qual foi o problema de cada item durante o último mês. Uma escala de resposta de 5 pontos é utilizada no auto-relato da criança e no relatório de procuração dos pais da seguinte forma: 0 = nunca foi um problema; 1 = quase nunca é um problema; 2 = às vezes um problema; 3 = frequentemente um problema; 4 = quase sempre um problema.

[0088] Outro instrumento de avaliação é a Impressão Global de Melhora do Paciente (PGI-I), que é um questionário de item único para avaliar a impressão do paciente de melhora nos sintomas de discinesia após o início da

terapia divulgada. PGI-I é um resultado relatado pelo paciente que visa avaliar todos os aspectos da saúde do paciente e determinar se houve ou não uma melhora geral nos sintomas de discinesia. O paciente deve selecionar a 1 resposta das opções de resposta visual ("emojis") que fornece a descrição mais precisa de seu estado de saúde e estado geral: 1 = melhorou muito (desde o início do tratamento); 2 = ligeiramente melhorado; 3 = sem alteração; 4 = um pouco pior; 5 = muito pior (desde o início do tratamento).

[0089] Outro instrumento de avaliação é o Escala de classificação da doença de Huntington unificada - Pontuação motora total (UHDRS-TMS), composto por 15 itens e avalia movimentos oculares, fala, movimentos alternados das mãos, distonia, coreia e marcha. A UHDRS-TMS é calculada como a soma das 31 avaliações motoras, cada uma das quais varia entre 0 a 4 pontos. A pontuação mínima total é 0 (ausente) e a pontuação máxima é 124 (pior). A Escala de classificação da doença de Huntington unificada - Pontuação máxima de coreia (UHDRS-TMC) faz parte da avaliação UHDRS-TMS e avalia a gravidade da coreia na face, boca, tronco e nas 4 extremidades. A pontuação mínima é 0 (ausente) e a pontuação máxima é 28 (marcada/prolongada). A Escala de classificação da doença de Huntington unificada - Pontuação máxima de distonia (UHDRS-TMC) faz parte da avaliação UHDRS-TMS e avalia a gravidade da distonia na boca tronco e nas 4 extremidades. A pontuação mínima é 0 (ausente) e a pontuação máxima é 20 (marcada/prolongada) *Ver, por exemplo, Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. Mov Disord 1996; 11 (2): 136-42, cuja totalidade é incorporada por referência neste documento.*

[0090] Outro instrumento de avaliação é a Medida de Desempenho Ocupacional Canadense (COPM). A COPM foi projetada para avaliar os resultados dos pacientes nas áreas de autocuidado, produtividade e lazer. Usando uma entrevista semi-estruturada, a COPM é um processo de 5 etapas que mede áreas problemáticas individuais e identificadas pelo paciente nas funções diárias. Duas pontuações, para desempenho e satisfação com o

desempenho, são obtidas. Law M, et al. *The Canadian occupational performance measure: an outcome measure for occupational therapy*. Can J Occup Ther, abril de 1990; 57 (2): 82-7, cuja totalidade é incorporada por referência neste documento.

[0091] Em alguns aspectos, a segurança do tratamento é medida pela Escala de Classificação de gravidade de suicídio de Columbia (C-SSRS), que mede a frequência e a gravidade da ideação ou comportamento suicida. Ver, por exemplo, 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, cuja totalidade é incorporada por referência neste documento.

[0092] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, os movimentos involuntários anormais do paciente associados ao DCP são medidos por pelo menos um instrumento de avaliação clínica. Por exemplo, em alguns aspectos dos métodos da divulgação, os movimentos involuntários anormais do paciente associados ao DCP são medidos por pelo menos um dentre

- Índice de Escala de Classificação de Distúrbio de Movimento-Infância (MD-CRS);
- Impressão Global Clínica da Escala de Melhora (CaGI-I);
- Impressão Global Clínica da Escala de Melhora (CGI-I);
- Impressão Global Clínica de Gravidade (CGI-S);
- Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade - Teste Adaptado por Computador (PEDI-CAT);
- Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida (PedsQL);
- Impressão Global de Melhora do Paciente (PGI-I);
- Escala de classificação da doença de Huntington unificada - Pontuação motora total (UHDRS-TMS);
- Escala de Classificação de gravidade de suicídio de Columbia (C-SSRS)

- Medida de Desempenho Ocupacional Canadense (COPM).

[0093] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, os movimentos involuntários anormais do paciente associados ao DCP são medidos por pelo menos um dentre: a) MD-CRS parte II; b) MD-CRS parte I; c) CaGI-I; e d) CGI-I.

[0094] Em algumas modalidades, a redução nos movimentos involuntários anormais associados ao DCP é demonstrada por pelo menos um dentre:

a) uma redução na pontuação total do MD-CRS parte II a partir da linha de base até a semana 15;

b) uma redução na pontuação total do MD-CRS parte I a partir da linha de base até a semana 15;

c) uma redução na pontuação CaGI-I a partir da linha de base até a semana 15; e

d) uma redução na pontuação CGI-I a partir da linha de base até a semana 15.

[0095] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, os movimentos involuntários anormais do paciente associados a DCP são medidos por uma mudança a partir da linha de base até a semana 15 na pontuação do MD-CRS parte II.

[0096] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, o paciente tem uma pontuação total ≥ 8 nos itens MD-CRS parte II na linha de base.

[0097] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, o paciente tem uma pontuação total ≥ 10 nos itens MD-CRS parte II na linha de base.

[0098] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, o paciente tem uma pontuação total ≥ 12 nos itens MD-CRS parte II na linha de base.

[0099] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, o paciente tem uma pontuação total ≥ 14 nos itens MD-CRS parte II na linha de base.

[00100] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, o paciente tem uma pontuação total ≥ 16 nos itens MD-CRS parte II na linha de base.

[00101] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, o paciente tem uma pontuação total ≥ 18 nos itens MD-CRS parte II na linha de base.

[00102] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, o paciente tem uma pontuação total ≥ 20 nos itens MD-CRS parte II na linha de base.

[00103] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, os movimentos involuntários anormais do paciente associados a DCP são medidos por uma mudança a partir da linha de base até a semana 15 na pontuação do MD-CRS parte I.

[00104] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a pontuação total do MD-CRS parte I do paciente é reduzida em cerca de 1-8 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a pontuação total do MD-CRS parte I do paciente é reduzida em cerca de 2-4 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação total do MD-CRS parte I do paciente é reduzida em pelo menos 1 ponto em relação à linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação total do MD-CRS parte I do paciente é reduzida em pelo menos 2 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação total do MD-CRS parte I do paciente é reduzida em pelo menos 3 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação total do MD-CRS parte I do paciente é reduzida em pelo menos 4 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação total do MD-CRS parte I do paciente é reduzida em pelo menos 5 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades, a

pontuação total do MD-CRS parte I do paciente é reduzida em pelo menos 6 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação total do MD-CRS parte I do paciente é reduzida em pelo menos 7 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação total do MD-CRS parte I do paciente é reduzida em pelo menos 8 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, as reduções na pontuação total de MD-CRS parte I divulgadas neste documento são observadas 15 semanas a partir do início do tratamento. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a redução na pontuação total de MD-CRS parte I divulgada neste documento é observada por pelo menos 15 semanas a partir do início do tratamento

[00105] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, os movimentos involuntários anormais do paciente são medidos por uma mudança a partir da linha de base até a semana 15 na escala de classificação CaGI-I.

[00106] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a pontuação CaGI-I do paciente é reduzida em cerca de 0,2-0,8 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a pontuação CaGI-I do paciente é reduzida em cerca de 0,5-0,7 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a pontuação CaGI-I do paciente é reduzida em pelo menos 0,2 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a pontuação CaGI-I do paciente é reduzida em pelo menos 0,3 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a pontuação CaGI-I do paciente é reduzida em pelo menos 0,4 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a pontuação CaGI-I do paciente é reduzida em pelo menos 0,5 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a pontuação CaGI-I do paciente é reduzida em pelo menos 0,6 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a pontuação CaGI-I do paciente é reduzida em pelo menos 0,7 pontos em relação

à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, as reduções na pontuação CaGI-I divulgadas neste documento são observadas 15 semanas a partir do início do tratamento. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a redução na pontuação CaGI-I divulgada neste documento é observada por pelo menos 15 semanas a partir do início do tratamento.

[00107] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, os movimentos involuntários anormais do paciente são medidos por uma mudança a partir da linha de base até a semana 15 na escala de classificação CGI-I.

[00108] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a pontuação CGI-I do paciente é reduzida em cerca de 0,2-0,8 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a pontuação CGI-I do paciente é reduzida em cerca de 0,5-0,7 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a CGI-I do paciente é reduzida em pelo menos 0,2 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a CGI-I do paciente é reduzida em pelo menos 0,3 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a CGI-I do paciente é reduzida em pelo menos 0,4 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a CGI-I do paciente é reduzida em pelo menos 0,5 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a CGI-I do paciente é reduzida em pelo menos 0,6 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a CGI-I do paciente é reduzida em pelo menos 0,7 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, as reduções na CGI-I divulgadas neste documento são observadas 15 semanas a partir do início do tratamento. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a redução na CGI-I divulgada neste documento é observada por pelo menos 15 semanas a partir do início do tratamento.

[00109] Em alguns aspectos dos métodos de divulgação, a gravidade dos movimentos involuntários anormais do paciente associados ao

DCP é reduzida em relação à gravidade dos movimentos involuntários anormais do paciente na linha de base.

[00110] Em alguns aspectos, a redução na gravidade dos movimentos involuntários anormais do paciente associados ao DCP é medida usando a MD-CRS parte II.

[00111] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a pontuação total do MD-CRS parte II do paciente é reduzida em cerca de 0,5-10 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a pontuação total do MDCRS parte II do paciente é reduzida em cerca de 0,5-4 pontos em relação à linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação total de MD-CRS parte II do paciente é reduzida em pelo menos 0,5 ponto em comparação com a pontuação total do MD-CRS parte II do paciente na linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação total de MD-CRS parte II do paciente é reduzida em pelo menos 1 ponto em comparação com a pontuação total do MD-CRS parte II do paciente na linha de base. Em outras modalidades, a pontuação total de MD-CRS parte II do paciente é reduzida em pelo menos 2 pontos em comparação com a pontuação total do MD-CRS parte II do paciente na linha de base. Em outras modalidades, a pontuação total de MD-CRS parte II do paciente é reduzida em pelo menos 3 pontos em comparação com a pontuação total do MD-CRS parte II do paciente na linha de base. Em outras modalidades, a pontuação total de MD-CRS parte II do paciente é reduzida em pelo menos 4 pontos em comparação com a pontuação total do MD-CRS parte II do paciente na linha de base. Em outras modalidades, a pontuação total de MD-CRS parte II do paciente é reduzida em pelo menos 5 pontos em comparação com a pontuação total do MD-CRS parte II do paciente na linha de base. Em outras modalidades, a pontuação total de MD-CRS parte II do paciente é reduzida em pelo menos 6 pontos em comparação com a pontuação total do MD-CRS parte II do paciente na linha de base. Em outras modalidades, a pontuação total de MD-CRS parte II do paciente é reduzida em pelo menos 7 pontos em comparação com a pontuação total do MD-CRS parte

II do paciente na linha de base. Em outras modalidades, a pontuação total de MD-CRS parte II do paciente é reduzida em pelo menos 8 pontos em comparação com a pontuação total do MD-CRS parte II do paciente na linha de base. Em outras modalidades, a pontuação total de MD-CRS parte II do paciente é reduzida em pelo menos 9 pontos em comparação com a pontuação total do MD-CRS parte II do paciente na linha de base. Em outras modalidades, a pontuação total de MD-CRS parte II do paciente é reduzida em pelo menos 10 pontos em comparação com a pontuação total do MD-CRS parte II do paciente na linha de base. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, as reduções na pontuação total de MD-CRS parte II divulgadas neste documento são observadas 15 semanas a partir do início do tratamento. Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, a redução na pontuação total de MD-CRS parte II divulgada neste documento é observada por pelo menos 15 semanas a partir do início do tratamento.

[00112] Em alguns aspectos dos métodos da divulgação, a função motora do paciente é melhorada em relação à função motora do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina. Em algumas modalidades, a melhora da função motora do paciente é demonstrada em uma ou mais das sete regiões do corpo avaliadas por MD-CRS parte II: (i) olho e região periorbital, (ii) face, (iii) língua e região perioral, (iv) pescoço, (v) tronco, (vi) membro superior e (vii) membro inferior, ou uma combinação dos mesmos.

[00113] Em algumas modalidades, a função motora do paciente no olho e na região periorbital é melhorada em relação à função motora do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina. Em algumas modalidades, a função motora do paciente no olho e na região periorbital é melhorada em relação à função motora do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina, conforme demonstrado pela redução na pontuação do olho e da região periorbital do MD-CRS parte II em relação à pontuação na linha de base.

[00114] Em algumas modalidades, a função motora do paciente na face é melhorada em relação à função motora do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina. Em algumas modalidades, a função motora do paciente na face é melhorada em relação à função motora do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina, conforme demonstrado pela redução na pontuação da face do MD-CRS parte II em relação à pontuação na linha de base.

[00115] Em algumas modalidades, a função motora do paciente na língua e na região perioral é melhorada em relação à função motora do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina. Em algumas modalidades, a função motora do paciente na língua e na região perioral é melhorada em relação à função motora do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina, conforme demonstrado pela redução na pontuação da língua e na região perioral do MD-CRS parte II em relação à pontuação na linha de base.

[00116] Em algumas modalidades, a função motora do paciente no pescoço é melhorada em relação à função motora do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina. Em algumas modalidades, a função motora do paciente no pescoço é melhorada em relação à função motora do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina, conforme demonstrado pela redução na pontuação do pescoço do MD-CRS parte II em relação à pontuação na linha de base.

[00117] Em algumas modalidades, a função motora do paciente no tronco é melhorada em relação à função motora do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina. Em algumas modalidades, a função motora do paciente no tronco é melhorada em relação à função motora do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina, conforme demonstrado pela redução na pontuação do tronco do MD-CRS parte II em relação à pontuação na linha de base.

[00118] Em algumas modalidades, a função motora do paciente no tronco é melhorada em relação à função motora do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina. Em algumas modalidades, a função motora do paciente nos membros superiores é melhorada em relação à função motora do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina, conforme demonstrado pela redução na pontuação dos membros superiores do MD-CRS parte II em relação à pontuação na linha de base.

[00119] Em algumas modalidades, a função motora do paciente nos membros inferiores é melhorada em relação à função motora do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina. Em algumas modalidades, a função motora do paciente nos membros inferiores é melhorada em relação à função motora do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina, conforme demonstrado pela redução na pontuação dos membros inferiores do MD-CRS parte II em relação à pontuação na linha de base.

[00120] Em alguns aspectos dos métodos da divulgação, a função oral/verbal do paciente é melhorada em relação à função oral/verbal do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina. Em algumas modalidades, a função oral/verbal do paciente é melhorada em relação à função oral/verbal do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina, conforme demonstrado pela redução na pontuação da função oral/verbal no MD-CRS parte I. Em algumas modalidades, a pontuação oral/verbal do paciente no MD-CRS parte I é reduzida em 0,5 pontos ou mais a partir da linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação oral/verbal do paciente em MD-CRS parte I é reduzida em 1 ponto ou mais a partir da linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação oral/verbal do paciente em MD-CRS parte I é reduzida em 2 pontos ou mais a partir da linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação oral/verbal do paciente em MD-CRS parte I é reduzida em 3 pontos ou mais a partir da linha de base. Em algumas

modalidades, a pontuação oral/verbal do paciente em MD-CRS parte I é reduzida em 4 pontos a partir da linha de base.

[00121] Em alguns aspectos dos métodos da divulgação, a função de autocuidado do paciente é melhorada em relação à função de autocuidado do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina. Em algumas modalidades, a função de autocuidado do paciente é melhorada em relação à função de autocuidado do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina, conforme demonstrado pela redução na pontuação de autocuidado no MD-CRS parte I. Em algumas modalidades, a pontuação de autocuidado do paciente no MD-CRS parte I é reduzida em 0,5 pontos ou mais a partir da linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação de autocuidado do paciente em MD-CRS parte I é reduzida em 1 pontos ou mais a partir da linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação de autocuidado do paciente em MD-CRS parte I é reduzida em 2 pontos ou mais a partir da linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação de autocuidado do paciente em MD-CRS parte I é reduzida em 3 pontos ou mais a partir da linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação de autocuidado do paciente em MD-CRS parte I é reduzida em 4 pontos a partir da linha de base.

[00122] Em alguns aspectos dos métodos da divulgação, a atenção/alerta do paciente é melhorada em relação à atenção/alerta do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina. Em algumas modalidades, a atenção/alerta do paciente é melhorada em relação à atenção/alerta do paciente na linha de base após a administração de deutetrabenazina, conforme demonstrado pela redução na pontuação de atenção/alerta no MD-CRS parte I. Em algumas modalidades, a atenção do paciente/A pontuação de alerta no MD-CRS parte I é reduzida em 0,5 pontos ou mais a partir da linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação de atenção/alerta do paciente em MD-CRS parte I é reduzida em 1 ponto ou mais a partir da linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação de atenção/alerta do paciente em MD-CRS parte I é reduzida em 2 pontos ou mais a partir da linha

de base. Em algumas modalidades, a pontuação atenção/alerta do paciente em MD-CRS parte I é reduzida em 3 ponto ou mais a partir da linha de base. Em algumas modalidades, a pontuação atenção/alerta do paciente em MD-CRS parte I é reduzida em 4 ponto a partir da linha de base.

[00123] Em alguns aspectos dos métodos de divulgação, os movimentos involuntários anormais do paciente melhoraram muito ou muito em relação à linha de base. Em algumas modalidades, a melhora nos movimentos involuntários anormais do paciente é demonstrada por uma pontuação de 1 ou 2 na Impressão Global Clínica da Escala de Melhora (CaGI-I) ou uma pontuação de 1 ou 2 na Impressão Global Clínica de Melhora (CGI -EU).

[00124] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, os movimentos involuntários anormais do paciente melhoraram muito em relação à linha de base, conforme demonstrado por uma pontuação de 2 no CaGI-I.

[00125] Em outras modalidades dos métodos da divulgação, os movimentos involuntários anormais do paciente melhoraram muito em relação à linha de base, conforme demonstrado por uma pontuação de 2 no CGI-I.

[00126] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, os movimentos involuntários anormais do paciente melhoraram muito em relação à linha de base, conforme demonstrado por uma pontuação de 1 no CaGI-I.

[00127] Em outras modalidades dos métodos da divulgação, os movimentos involuntários anormais do paciente melhoraram muito em relação à linha de base, conforme demonstrado por uma pontuação de 1 no CGI-I.

[00128] Em alguns aspectos dos métodos de divulgação, o paciente tem uma pontuação de 4 ou mais na Impressão Global Clínica da escala de classificação de Gravidade (CGI-S) na linha de base. A CGI-S mede a gravidade da discinesia usando uma escala de 7 pontos: 1 = normal (nada doente, sintomas de distúrbio não presentes nos últimos 7 dias); 2 = limítrofe (patologia sutil ou suspeita); 3 = leve (sintomas claramente estabelecidos com mínimo, se houver, sofrimento ou dificuldade na função social e/ou ocupacional); 4 = moderado (sintomas evidentes que causam comprometimento ou desconforto funcional

perceptível, mas modesto; o nível dos sintomas pode justificar a medicação); 5 = acentuado (sintomas intrusivos que prejudicam nitidamente a função social/ocupacional ou causam níveis intrusivos de sofrimento); 6 = grave (sintomas, comportamento e função perturbadores são frequentemente influenciados pelos sintomas, podem requerer assistência de outras pessoas); 7 = extremo (os sintomas interferem drasticamente em muitas funções vitais; pode ser hospitalizado).

[00129] Em alguns aspectos dos métodos de divulgação, os movimentos involuntários anormais do paciente associados ao DCP são reduzidos em pelo menos 20% em relação à linha de base. Em algumas modalidades, a redução percentual é equivalente à mudança percentual na pontuação em um dos instrumentos de avaliação clínica descrito neste documentos.

[00130] Em alguns aspectos, o paciente em quem os métodos da presente divulgação são realizados pesa pelo menos 12 kg na linha de base. Em alguns aspectos, a dose do composto (por exemplo, Fórmula (I) ou Fórmula (II)) administrada ao paciente depende do peso do paciente e se o paciente tem uma deficiência de CYP2D6. Conforme usado neste documento, uma deficiência de CYP2D6 significa que o paciente é administrado com um inibidor de CYP2D6 forte simultaneamente com a deutetrabenazina, ou que o paciente é um metabolizador de CYP2D6 fraco. Exemplos de inibidores do CYP2D6 fortes incluem bupropiona, fluoxetina e paroxetina.

[00131] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, o paciente pesa 12 kg a <17 kg, por exemplo, 12, 13, 14, 15, ou cerca de 16 kg, e ao paciente é administrada uma quantidade diária de deutetrabenazina menor ou igual a cerca de 24 mg se o paciente não tiver um comprometimento de CYP2D6; ou ao paciente é administrada uma quantidade diária de deutetrabenazina menor ou igual a cerca de 12 mg se o paciente tiver um comprometimento de CYP2D6.

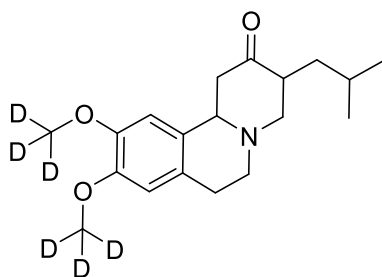
[00132] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, o paciente pesa 17 kg a <30 kg, por exemplo, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 ou cerca de 29 kg, e ao paciente é administrada uma quantidade diária de deutetrabenazina menor ou igual a cerca de 30 mg se o paciente não tiver um comprometimento de CYP2D6; ou ao paciente é administrada uma quantidade diária de deutetrabenazina menor ou igual a cerca de 18 mg se o paciente tiver um comprometimento de CYP2D6.

[00133] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, o paciente pesa 30 kg a <40 kg, por exemplo, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 24, 25, 37, 38, ou cerca de 39 kg, e ao paciente é administrada uma quantidade diária de deutetrabenazina menor ou igual a cerca de 42 mg se o paciente não tiver um comprometimento de CYP2D6; ou ao paciente é administrada uma quantidade diária de deutetrabenazina menor ou igual a cerca de 24 mg se o paciente tiver um comprometimento de CYP2D6.

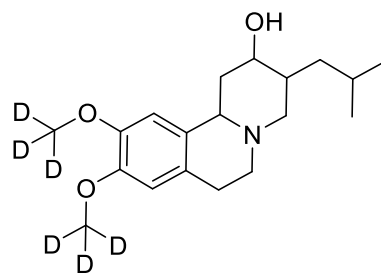
[00134] Em algumas modalidades dos métodos da divulgação, o paciente pesa ≥ 40 kg, por exemplo, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145 ou cerca de 150 kg, e o paciente recebe uma quantidade diária de deutetrabenazina menor ou igual a cerca de 48 mg se o paciente não tiver um comprometimento de CYP2D6; ou ao paciente é administrada uma quantidade diária de deutetrabenazina menor ou igual a cerca de 36 mg se o paciente tiver um comprometimento de CYP2D6.

[00135] Modalidades específicas da presente divulgação incluem:

[00136] 1) Um método de tratamento de discinesia na paralisia cerebral em um paciente humano, caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto com a (I) Fórmula (II) ou uma combinação dos mesmos:



(I)



(II)

ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que cada posição representada como D tem enriquecimento de deutério inferior a cerca de 10%.

[00137] 2) O método de acordo com a Modalidade 1, em que cada posição representada como D tem enriquecimento de deutério inferior a cerca de 20%.

[00138] 3) O método de acordo com a Modalidade 1, em que cada posição representada como D tem enriquecimento de deutério inferior a cerca de 50%.

[00139] 4) O método de acordo com a Modalidade 1, em que cada posição representada como D tem enriquecimento de deutério inferior a cerca de 70%.

[00140] 5) O método de acordo com a Modalidade 1, em que cada posição representada como D tem enriquecimento de deutério inferior a cerca de 80%.

[00141] 6) O método de acordo com a Modalidade 1, em que cada posição representada como D tem enriquecimento de deutério inferior a cerca de 90%.

[00142] 7) O método de acordo com a Modalidade 1, em que cada posição representada como D tem enriquecimento de deutério inferior a cerca de 98%.

[00143] 8) O método de acordo com qualquer uma das Modalidades 1-7, em que o composto é um composto tendo a Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00144] 9) O método da Modalidade 8, em que o composto da Fórmula (I) é deutetrabenazina.

[00145] 10) O método de acordo com qualquer uma das Modalidades 1-7, em que o composto é um composto tendo a Fórmula (II), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[00146] 11) O método de acordo com a Modalidade 10, em que o composto de Fórmula (II) é α -HTBZ deuterado ou β -HTBZ deuterado.

[00147] 12) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1-11, em que a administração do referido composto resulta em uma dose tolerada máxima substancialmente aumentada, toxicidade diminuída, meia-vida aumentada ($t_{1/2}$) ou concentração plasmática máxima reduzida (C_{max}) da dose mínima eficaz (MED), em comparação com a administração de uma dose igualmente eficaz do composto não deuterado correspondente.

[00148] 13) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1-12, em que a discinesia é do tipo distônico.

[00149] 14) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1-13, em que a discinesia é do tipo coreiforme.

[00150] 15) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1-14 em que o paciente humano é um paciente pediátrico.

[00151] 16) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1-15, em que o paciente tem entre 6 e 18 anos de idade.

[00152] 17) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 1-16, em que o paciente é ainda administrado com um agente terapêutico adicional.

[00153] 18) Um método de tratamento de discinesia na paralisia cerebral em um paciente humano, que compreende a administração de uma quantidade diária de deutetrabenazina de cerca de 6 mg/dia a cerca de 48 mg/dia, em uma ou duas doses, ao paciente.

[00154] 19) O método de acordo com a Modalidade 18, em que o tratamento resulta na manutenção ou redução dos movimentos involuntários

anormais do paciente associados com DCP, em relação aos movimentos involuntários anormais do paciente na linha de base.

[00155] 20) O método de acordo com a Modalidade 19, em que o tratamento resulta em uma redução nos movimentos involuntários anormais do paciente associados com DCP, em relação aos movimentos involuntários anormais do paciente na linha de base.

[00156] 21) O método de acordo com as Modalidades 19-20, em que os movimentos involuntários anormais são medidos por pelo menos uma das escalas de avaliação:

- a) a MD-CRS parte II;
- b) a MD-CRS parte I;
- c) a CaGI-I; e
- d) a CGI-I.

[00157] 22) O método de acordo com a Modalidade 21, em que a redução em movimentos involuntários anormais é demonstrada por pelo menos um dentre: a) uma redução na pontuação MD-CRS parte II a partir da linha de base até a semana 15; b) redução na pontuação do MD-CRS parte I a partir da linha de base até a semana 15; c) redução no escore CaGI-I a partir da linha de base até a semana 15; e d) redução na pontuação CGI-I a partir da linha de base até a semana 15.

[00158] 23) O método de acordo com a Modalidade 21 ou Modalidade 22, em que o paciente tem uma pontuação total ≥ 10 no MD-CRS parte II na linha de base.

[00159] 24) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20-23, em que a gravidade dos movimentos involuntários anormais do paciente associados ao DCP é reduzida em relação à gravidade dos movimentos involuntários anormais do paciente na linha de base.

[00160] 25) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20-24, em que a função motora do paciente é melhorada em relação à função motora do paciente na linha de base.

[00161] 26) O método de acordo com a Modalidade 25, em que a função motora está no olho e na região periorbital, face, língua e região perioral, pescoço, tronco, membro superior ou membro inferior ou qualquer combinação dos mesmos.

[00162] 27) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20-26, em que a função oral/verbal do paciente é melhorada, em relação à função oral/verbal do paciente na linha de base.

[00163] 28) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20-27, em que a capacidade do paciente para o autocuidado é melhorada, em relação à capacidade do paciente para o autocuidado na linha de base.

[00164] 29) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20-28, em que a atenção/alerta do paciente é melhorada, em relação à atenção/alerta do paciente na linha de base.

[00165] 30) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20-29, em que os movimentos involuntários anormais do paciente são muito ou muito melhorados, em relação aos movimentos involuntários anormais do paciente na linha de base.

[00166] 31) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 18 a 30, em que o paciente tem uma pontuação de 4 ou mais na Impressão Global Clínica da escala de classificação de Gravidade (CGI-S) na linha de base.

[00167] 32) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20 a 31, em que os movimentos involuntários anormais associados à discinesia na paralisia cerebral são reduzidos em pelo menos 20% em relação aos movimentos involuntários anormais do paciente na linha de base.

[00168] 33) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20 a 32, em que o paciente exibe uma redução na pontuação total do MD-CRS parte II de pelo menos 0,5 pontos, em relação à linha de base.

[00169] 34) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20 a 32, em que o paciente exibe uma redução na pontuação total do MD-CRS parte II de pelo menos 1 ponto, em relação à linha de base.

[00170] 35) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20 a 32, em que o paciente exibe uma redução na pontuação total do MD-CRS parte II de pelo menos 2 pontos, em relação à linha de base.

[00171] 36) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20 a 32, em que o paciente exibe uma redução na pontuação total do MD-CRS parte II de pelo menos 3 pontos, em relação à linha de base.

[00172] 37) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20 a 32, em que o paciente exibe uma redução na pontuação total do MD-CRS parte II de pelo menos 4 pontos, em relação à linha de base.

[00173] 38) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20 a 37, em que o paciente exibe uma redução na pontuação total do MD-CRS parte I de pelo menos 2 pontos, em relação à linha de base.

[00174] 39) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20 a 37, em que o paciente exibe uma redução na pontuação total do MD-CRS parte I de pelo menos 3 pontos, em relação à linha de base.

[00175] 40) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20 a 37, em que o paciente exibe uma redução na pontuação total do MD-CRS parte I de pelo menos 4 pontos, em relação à linha de base.

[00176] 41) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20 a 40, em que o paciente exibe uma redução na pontuação de CaGI-I de pelo menos 0,5 pontos, em relação à linha de base.

[00177] 42) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20 a 40, em que o paciente exibe uma redução na pontuação de CaGI-I de pelo menos 0,6 pontos, em relação à linha de base.

[00178] 43) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20 a 40, em que o paciente exibe uma redução na pontuação de CaGI-I de pelo menos 0,7 pontos, em relação à linha de base.

[00179] 44) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20 a 43, em que o paciente exibe uma redução na escala de CGI-I de pelo menos 0,5 pontos, em relação à linha de base.

[00180] 45) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20 a 43, em que o paciente exibe uma redução na escala de CGI-I de pelo menos 0,6 pontos, em relação à linha de base.

[00181] 46) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades 20 a 43, em que o paciente exibe uma redução na escala de CGI-I de pelo menos 0,7 pontos, em relação à linha de base.

[00182] 47) O método, de acordo com qualquer uma das Modalidades anteriores, em que o paciente pesa pelo menos 12kg na linha de base.

[00183] 48) O método, de acordo com a Modalidade 47, em que o paciente pesa 12kg a <17kg na linha de base e em que a quantidade diária de deutetrabenazina administrada é inferior ou igual a cerca de 24mg se o paciente não tem um comprometimento de CYP2D6; ou inferior ou igual a cerca de 12mg se o paciente tiver um comprometimento de CYP2D6.

[00184] 49) O método, de acordo com a Modalidade 47, em que o paciente pesa 17 kg a <30 kg na linha de base e em que a quantidade diária de deutetrabenazina administrada é inferior ou igual a cerca de 30 mg se o paciente não tem um comprometimento de CYP2D6; ou inferior ou igual a cerca de 18 mg se o paciente tiver um comprometimento de CYP2D6.

[00185] 50) O método, de acordo com a Modalidade 47, em que o paciente pesa 30 kg a <40 kg na linha de base e em que a quantidade diária de deutetrabenazina administrada é inferior ou igual a cerca de 42 mg se o paciente não tem um comprometimento de CYP2D6; ou inferior ou igual a cerca de 24 mg se o paciente tiver um comprometimento de CYP2D6.

[00186] 51) O método, de acordo com a Modalidade 47, em que o paciente pesa ≥ 40 kg na linha de base e em que a quantidade diária de deutetrabenazina administrada é inferior ou igual a cerca de 48 mg se o paciente

não tem um comprometimento de CYP2D6; ou inferior ou igual a cerca de 36 mg se o paciente tiver um comprometimento de CYP2D6

Exemplos

[00187] Os exemplos a seguir são fornecidos para complementar a divulgação anterior e para fornecer uma melhor compreensão do assunto descrito neste documento. Esses exemplos não devem ser considerados para limitar o assunto descrito. Entende-se que os exemplos e modalidades descritas neste documentos são apenas para fins ilustrativos e que várias modificações ou mudanças à luz dos mesmos serão evidentes para os versados na técnica e devem ser incluídos e podem ser feitos sem afastamento do verdadeiro escopo da divulgação.

[00188] Exemplo 1: Estudo de Eficácia

[00189] Um estudo de Fase 3, de 21 semanas, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos para avaliar a eficácia e segurança da deutetrabenazina é realizado como segue.

[00190] Aproximadamente 185 pacientes são randomizados para deutetrabenazina em função de placebo em uma proporção de 2: 1 (aproximadamente 124 no grupo deutetrabenazina; aproximadamente 61 no grupo de placebo) estratificados por idade na linha de base (6 a <12 anos; 12 a 18 anos, inclusive) e região (Estados Unidos [EUA]; fora dos EUA). O tamanho da amostra é reestimado em uma análise intermediária (IA) e pode ser ajustado até um total de aproximadamente 230 pacientes.

[00191] A população do estudo consiste em pacientes do sexo masculino e feminino, de 6 a 18 anos de idade inclusiva, com diagnóstico de DCP.

[00192] Os pacientes podem ser incluídos no estudo apenas se atenderem a todos os seguintes critérios:

1. O paciente tem de 6 a 18 anos de idade (inclusive) na linha de base do estudo.

2. O paciente pesa pelo menos 12 kg (26 libras) na linha de base do estudo.

3. O paciente tem sintomas de paralisia cerebral (CP) desde a infância (≤ 2 anos), e a CP é considerada pelo investigador como de natureza não progressiva (Monbaliu E, et al. *Clinical presentation and management of dyskinesic cerebral palsy*. *Lancet Neurol* 2017; 16 (9): 741-9; Wimalasundera N, Stevenson VL. Cerebral palsy. *Pract Neurol* 2016; 16: 184–194, cuja totalidade é incorporada por referência neste documento).

4. O paciente tem um diagnóstico de DCP de acordo com os critérios de Vigilância da Paralisia Cerebral na Europa (Cans, C. *Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers*. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2000; 42: 816-24, cuja totalidade é incorporada por referência neste documento).

5. O paciente tem uma pontuação total ≥ 10 nos itens MD-CRS parte II na consulta de linha de base, com base na pontuação do investigador de coreia.

6. Os sintomas do paciente estão causando problemas funcionais determinados por uma Impressão Global Clínica de Melhora da pontuação de Gravidade (CGI-S) de 4 ou mais com base na pontuação do investigador.

7. Coreiforme é o distúrbio de movimento predominante, conforme avaliado pelo EAB na triagem.

8. O paciente consegue engolir o medicamento do estudo inteiro.

9. Paciente e cuidador/adulto estão dispostos a aderir ao regime de medicação e cumprir todos os procedimentos do estudo.

10. O paciente encontra-se em bom estado geral de saúde, conforme indicado pela história médica e psiquiátrica, bem como pelo exame físico e neurológico.

11. Na opinião do investigador, o paciente e o cuidador/adulto têm a capacidade de compreender a natureza do estudo e seus procedimentos, e espera-se que o paciente conclua o estudo conforme planejado.

12. Paciente e cuidador/adulto forneceram consentimento informado por escrito de acordo com os regulamentos locais (por exemplo, para pacientes/adolescentes, o paciente forneceu consentimento por escrito e/ou co-consentimento para pacientes de 14 anos de idade ou mais, conforme apropriado).

13. Mulheres pós-menarcas ou ≥ 12 anos de idade podem ser incluídas apenas se tiverem um teste de beta gonadotrofina coriônica humana negativo- no início do estudo ou são estéreis.

14. Mulheres pós-menarcas ou ≥ 12 anos de idade cujos parceiros do sexo masculino são potencialmente férteis (ou seja, sem vasectomia) devem usar métodos anticoncepcionais altamente eficazes durante o estudo (ou seja, começando na triagem) e por 30 dias após a última dose de IMP.

[00193] Os pacientes serão excluídos da participação neste estudo se atenderem a qualquer um dos seguintes critérios:

1. a. O paciente tem um distúrbio de movimento predominante além da discinesia.

b. Os sintomas motores predominantes do paciente são distônicos. c. Os sintomas motores predominantes do paciente são espásticos. d. O paciente tem outro distúrbio de movimento que pode prejudicar a avaliação motora no MD-CRS parte II.

e. O paciente tem distúrbio de movimento coreiforme que não foi consistente ao longo da vida do paciente.

2. O paciente apresenta depressão clinicamente significativa na triagem ou na linha de base. Os pacientes que recebem terapia antidepressiva podem ser inscritos se estiverem em uma dose estável por pelo menos 6 semanas antes da triagem.

3. O paciente tem uma história de intenção suicida ou comportamentos relacionados dentro de 2 anos de triagem:

- Intenção anterior de atuar na ideação suicida com um plano específico, independente do nível de ambivalência, no momento do pensamento suicida

- Atos ou comportamentos suicidas preparatórios anteriores

4. O paciente tem história de tentativa anterior de suicídio real, interrompida ou abortada.

5. O paciente tem um parente de primeiro grau que cometeu suicídio.

6. O paciente que está recebendo atualmente ou que, nos últimos 4 meses antes da triagem, recebeu neurotoxina botulínica (BoNT) em um ensaio clínico experimental.

- Os pacientes podem ser incluídos no estudo se tiverem pelo menos 2 tratamentos de BoNT aprovado pela Food and Drug Administration em um intervalo regular (por exemplo, a cada 3 a 4 meses), em dosagens e locais razoavelmente estáveis (sujeito ao julgamento do investigador) para tratar espasticidade ou distonia dos membros inferiores e se é esperado que continuem este regime estável de injeções de BoNT durante este estudo. Espera-se que o paciente continue com este regime estável de injeções de BoNT em um intervalo programado regularmente a cada 3 meses durante a duração deste estudo. A injeção para espasticidade ou distonia deve ser em uma região muscular separada das principais áreas afetadas pelo distúrbio do movimento coreiforme.

- O pacientes que receberam injeções de BoNT mais de 4 meses antes da triagem e que não planejam continuar com essas injeções podem ser considerados para este estudo.

7. O paciente recebeu qualquer um dos seguintes medicamentos concomitantes para distonia ou coreia dentro das janelas de exclusão de triagem especificadas:

- Dentro de 3 meses: neurolépticos de depósito

- Dentro de 30 dias: tetrabenazina, deutetrabenazina ou valbenazina
 - Dentro de 21 dias: reserpina
 - Em 14 dias: neurolépticos (orais), antipsicóticos típicos e atípicos, metoclopramida, levodopa, agonistas da dopamina e inibidores da monoamina oxidase
 - O uso de benzodiazepinas, relaxantes musculares, triexifenidil, baclofeno (oral e intratecal), gabapentina e levetiracetam é permitido se a dosagem estiver estável por pelo menos 4 semanas antes da triagem.
 - O uso de topiramato (até 200 mg/dia) é permitido se a dosagem estiver estável por pelo menos 4 semanas antes da triagem.
8. O paciente recebeu tratamento com células-tronco, estimulação cerebral profunda, estimulação transmagética ou estimulação transcraniana por corrente contínua para tratamento de movimentos anormais ou CP dentro de 6 meses da consulta de triagem, ou o paciente não está em uma condição clínica estável.
9. O paciente passou por procedimento cirúrgico recente ou está previsto que seja submetido a um procedimento cirúrgico durante o estudo que, na opinião do investigador, torna o paciente inadequado para o estudo.
10. O paciente tem uma deficiência mental grave ou uma doença médica instável ou grave (por exemplo, epilepsia) na triagem ou na consulta inicial que, na opinião do investigador, poderia prejudicar ou comprometer a capacidade do paciente de participar deste estudo.
11. O paciente tem um intervalo QT corrigido para frequência cardíaca usando o valor da fórmula de Fridericia > 450 msec no ECG de 12 derivações na triagem.
12. Pacientes com história de torsade de pointes, síndrome congênita do QT longo, bradiarritmias, outras arritmias cardíacas ou insuficiência cardíaca descompensada.

13. O paciente tem evidência de função hepática diminuída, conforme indicado pelo seguinte:

– Aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) > 2,5 x o limite superior da faixa normal (ULN) na triagem

– Fosfatase alcalina (ALP) ou bilirrubina total > 2 x ULN na triagem

– Nota : Pacientes com síndrome de Gilbert são elegíveis para participar se aprovados pelo médico monitor.

– Nota : Pacientes com anormalidades em 2 ou mais dos seguintes parâmetros laboratoriais clínicos devem ser aprovados para inscrição pelo monitor médico: AST, ALT, ALP e bilirrubina total.

14. O paciente apresenta evidência de insuficiência renal clinicamente significativa, indicada por creatinina sérica > 1,5 x ULN na triagem.

15. O paciente tem uma alergia conhecida a qualquer um dos componentes do medicamento experimental (IMP).

16. O paciente participou de um estudo experimental de fármaco ou dispositivo e recebeu IMP/ intervenção em 30 dias ou 5 meias-vidas do fármaco após a triagem, o que for mais longo.

17. A paciente está grávida ou amamentando.

18. O paciente tem histórico de ou reconhece abuso de álcool ou substâncias nos 12 meses anteriores à triagem, conforme definido no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (versão 5).

19. O paciente apresenta um resultado positivo no teste de detecção de fármacos na urina ou não consegue evitar o abuso de substâncias durante o estudo.

[00194] A terapia concomitante ou o uso de medicamentos serão monitorados durante todo o estudo. Os medicamentos permitidos estão demonstrados na tabela a seguir. Nenhuma alteração de dosagem pode ser feita durante o estudo.

Classe genérico/medicamento	Condição
Medicamentos estáveis permitidos de acordo com os critérios de inclusão/exclusão	
Controle de natalidade hormonal	Deve estar recebendo tratamento estável (incluindo dose) por pelo menos 3 meses antes da triagem
Antidepressivos	Deve estar recebendo tratamento estável (incluindo dose) por pelo menos 6 semanas antes da triagem
Benzodiazepinas, relaxantes musculares (incluindo tizanidina), triexifenidil, baclofeno (oral e intratecal), gabapentina e levetiracetam	O uso primário não deve ser para discinesia; a dosagem deve ter sido estável por pelo menos 4 semanas antes da triagem. Observação: O uso de PRN (conforme necessário) é proibido.
Topiramato (até 200 mg/dia)	Deve estar recebendo tratamento estável (incluindo dose) por pelo menos 4 semanas antes da triagem
Toxina botulínica	Podem ser incluídos no estudo se tiverem pelo menos 2 tratamentos de neurotoxina botulínica (BoNT) em um intervalo regular (por exemplo, a cada 3 a 4 meses), em dosagens e locais razoavelmente estáveis (sujeito ao julgamento do investigador) para tratar espasticidade ou distonia dos membros inferiores e se é esperado que continuem este regime estável de injeções de BoNT durante este estudo. A injeção para espasticidade ou distonia deve ser em uma região muscular separada das principais áreas afetadas pelo distúrbio do movimento coreiforme.
Medicamentos adicionais permitidos com pré-aprovação do médico monitor	
Albuterol, levalbuterol	Asma
Guaifenesina	Sintomas de resfriado
Anti-histamínicos	Alergias
Melatonina	Insônia

Classe genérico/medicamento	Condição
Medicamentos estáveis permitidos de acordo com os critérios de inclusão/exclusão	
Inibidores de CYP fortes permitidos^a	
Bupropiona	Antidepressivo (aminocetona)
Fluoxetina	Antidepressivo (inibidor seletivo da recaptação da serotonina)
Paroxetina	Antidepressivo (inibidor seletivo da recaptação da serotonina)

^aO uso desses medicamentos afetará a dose diária máxima do medicamento em estudo.

CYP = citocromo P450; PRN = conforme necessário.

[00195] O médico monitor será contatado se um paciente estiver recebendo (ou tiver que começar ou parar de receber durante o estudo) um medicamento associado ao prolongamento do QTc ou que seja um inibidor forte do CYP conhecido. O uso de medicamentos a seguir é proibido durante o estudo. Os medicamentos proibidos que estão associados ao prolongamento do QTc são azitromicina (até 500 mg/dia é permitido), cloroquina/mefloquina, claritromicina (uso sistêmico proibido; uso tópico é permitido), domperidona, droperidol, eritromicina (uso sistêmico proibido; uso tópico é permitido), Moxifloxacina, Sevoflurano, Probucof e Esparfloxacina. Os medicamentos antipsicóticos proibidos são Clorpromazina, Haloperidol, Loxapina, Molindona, Perfenazina, Pimozida, Proclorperazina, Tioridazina, Tiotixeno, Trifluoperazina, compostos contendo prometazina, Carbamazepina, Aripiprazole, Asenapina/Maleato de Clapiridona, Asenapina, Ilapidazina, Ilapidazina, Ilapidazina, fluoperidazina, Ilapidazina, fluoperidina, fluoperidazina, Asenapina, Loperidazina, Ilapidazol Quetiapina, Risperidona, Ziprasidona e Tiaprida.

[00196] Os objetivos primários e secundários do estudo e as medidas/pontos finais são os seguintes:

Objetivos	Medidas/pontos finais
<p>O objetivo principal do estudo é avaliar a eficácia da deutetrabenazina para reduzir a gravidade dos movimentos discinéticos involuntários associados à CP.</p>	<p>O ponto final primário de eficácia é a mudança a partir da linha de base até a semana 15 na pontuação total do MD-CRS parte II (gravidade do distúrbio de movimento, leitura central) (deutetrabenazina em função de placebo).</p>
<p>Um objetivo secundário é avaliar os parâmetros de eficácia específicos da deutetrabenazina além da medida do objetivo primário.</p>	<p>Os principais desfechos de eficácia secundários (deutetrabenazina em função de placebo) são os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A pontuação total do MD-CRS parte I (avaliação geral, leitura central) muda a partir da linha de base até a semana 15 • Escala CaGI-I (global, avaliada pelo cuidador) na semana 15 • Escala CGI-I (global, avaliação médica) na semana 15 <p>Outras medidas de eficácia e pontos finais (deutetrabenazina em função de placebo) incluem o seguinte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Índice Global MD-CRS (calculado como uma soma do Índice MD-CRS I e Índice II) • UHDRS-TMS • UHDRS-TMC • UHDRS-TMD • PEDI-CAT (ADL, pais/cuidador, versão contrabalançada) • O módulo CP do PedsQL (QoL, paciente/cuidador) • Escala PGI-I (global, paciente/cuidador)

Objetivos	Medidas/pontos finais
	<ul style="list-style-type: none"> • Escala CGI-S (global, avaliação médica) • Resposta CaGI-I, definida como pacientes que são descritos pelo cuidador como "melhorou muito " ou "melhorou muito mais" na pontuação CaGI-I • Resposta CGI-I, definida como pacientes descritos como "melhorou muito " ou "melhorou muito mais" na pontuação CGI-I • Resposta CGI-S, definida como pacientes que apresentam uma redução ≥ 1 ponto na pontuação CGI-S • Resposta PGI-I, definida como pacientes descritos como "melhorou muito" ou "Um pouco melhor" na pontuação PGI-I
Um objetivo secundário do estudo é avaliar a segurança e tolerabilidade da deutetrabenazina.	As variáveis de segurança incluem eventos adversos (e o número de pacientes que desistem do estudo devido a eventos adversos), sinais vitais, testes laboratoriais (hematologia, química e urinálise), medições de ECG e C-SSRS das crianças.

ADL = atividades de vida diária; CaGI-I = Impressão Global Clínica da Escala de Melhora; CGI-I = Impressão Global Clínica de Melhora; CGI-S = Impressão Global Clínica de Gravidade; CP = paralisia cerebral; C-SSRS = Escala de Classificação de Gravidade de Suicídio de Columbia; ECG = eletrocardiograma; MD-CRS I e II = Índice I e Índice II da Escala de Classificação de Transtorno do Movimento-Infância; PEDI-CAT = Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade - Teste Adaptado por Computador; PedsQL = Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida; PGI-I = Impressão Global de Melhora do Paciente; QoL = qualidade de vida; UHDRS-TMC = Escala Unificada de Classificação da Doença de Huntington - Coreia Máxima Total; UHDRS-TMD = Escala Unificada de Classificação da Doença de Huntington - Distonia Máxima Total; UHDRS-TMS = Escala Unificada de Classificação da Doença de Huntington - Pontuação Motor Total.

Projeto de estudo geral:

[00197] Este é um estudo de grupo paralelo de Fase 3, 21 semanas, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança da deutetrabenazina administrada como comprimidos orais em uma dose inicial de 6 mg uma vez ao dia em pacientes (idade 6 a 18 anos) com DCP com distúrbio de movimento coreiforme predominante, que apresentam sintomas de paralisia cerebral (CP), de natureza não progressiva, desde a infância (≤ 2 anos de idade). O estudo consistirá em um período de triagem (até 31 dias) e um período de tratamento duplo-cego, incluindo um período de titulação (7 semanas) e um período de manutenção (8 semanas), seguido por um período de esmaecimento de 1 semana e um acompanhamento por contato telefônico 1 semana após o período de esmaecimento. Ao longo do estudo, os pacientes irão interagir regularmente com o pessoal do centro de investigação, na clínica e por telefone (com vídeo ao vivo sem gravação), para a avaliação da segurança/tolerabilidade, gravidade da discinesia e estado comportamental (em- clínica apenas).

[00198] Na visita de linha de base (dia 1), os pacientes serão atribuídos aleatoriamente a 1 de 2 grupos de tratamento com medicamento experimental de deutetrabenazina ("IMP") ou IMP placebo em uma proporção de 2: 1 estratificada por idade no início do estudo (6 a <12 anos ; 12 a 18 anos, inclusive) e região (EUA; fora dos EUA). IMP será titulado durante o período de tratamento duplo-cego começando com 6 mg de deutetrabenazina ou IMP de placebo correspondente na manhã dos dias 2 e 3, seguido por administração à noite começando no dia 3 pelo restante da semana (se o peso corporal for ≥ 40 kg/88 lbs). Doses diárias de deutetrabenazina de 12 mg e superiores serão administradas em 2 doses iguais divididas, com aproximadamente 8 a 10 horas de intervalo durante o dia. O número de comprimidos de IMP de placebo correspondentes será aumentado em conformidade. Após a semana 1, os aumentos da dose podem não ocorrer com mais frequência do que a cada 5 dias. Durante o período de titulação, a dose de IMP será ajustada de acordo com

o esquema de titulações para identificar um nível de dose que reduz a discinesia de maneira ideal (conforme determinado pelo investigador, conforme indicado por uma redução na Impressão Global Clínica de Melhora [CGI-I]) e é bem tolerado. Se um paciente apresentar um evento adverso “cl clinicamente significativo” atribuível ao IMP, o investigador determinará primeiro se uma redução da dose (para o nível de dose anterior) ou suspensão é necessária e possível. Após a titulação, os pacientes permanecerão com a dose ideal durante o período de manutenção.

[00199] Período de triagem (até 31 dias) : Após a obtenção do consentimento informado (e consentimento por escrito e/ou co-consentimento, conforme apropriado), os pacientes estáveis do ponto de vista médico e psiquiátrico serão submetidos a uma avaliação de triagem, incluindo histórico médico, exame físico e neurológico, testes laboratoriais, 12- eletrocardiograma de derivação (ECG), junto com Avaliações MD-CRS parte I e parte II (vídeo gravado, lido centralmente pelo Enrollment Adjudication Board [EAB]), para avaliar a gravidade da discinesia, sintomas de CP comórbidos e estado comportamental. A triagem pode ser conduzida em 2 visitas separadas, a critério do investigador. O diagnóstico de CP e DCP será estabelecido com base nas características clínicas conforme descrito nos critérios de inclusão/exclusão. O EAB também vai confirmar, com base em gravações de vídeo, que coreiforme é clinicamente o distúrbio de movimento predominante do DCP do paciente. Os resultados da avaliação EAB estarão disponíveis para o investigador antes da linha de base e da randomização. Em todas as outras visitas, a escala de classificação MD-CRS parte II será administrada pelo médico do centro de investigação e o vídeo será gravado para leitura cega central.

[00200] Período de titulação (7 semanas) : Os pacientes que permanecerem elegíveis para participação no estudo serão randomizados na consulta inicial (dia 1) e instruídos a tomar a primeira dose de IMP cego na manhã seguinte, independentemente da comida. O esquema de titulação e a dose máxima serão determinados pelo peso corporal e pelo estado de

comprometimento do citocromo P450 2D6 (CYP2D6) na linha de base. Os pacientes serão classificados como CYP2D6 comprometido se estiverem recebendo um inibidor forte do CYP2D6 ou se forem metabolizadores fracos do CYP2D6.

[00201] O teste IMP será administrado como comprimidos orais em uma dose inicial de 6 mg uma vez ao dia. Os esquemas de titulação com base no peso corporal na linha de base são mostrados nas Tabelas 1 e 3:

[00202] Tabela 1 : Dose diária máxima de IMP durante o período de titulação por dia e categoria de peso na linha de base

Dia de estudo ^a	Dose diária			
	12 kg a <17 kg (26 libras a <37 libras)	17 kg a <30 kg (37 libras a <66 libras)	30 kg a <40 kg (66 libras a <88 libras)	≥40 kg (≥88 lbs)
Dia 2	6 mg	6 mg	6 mg	6 mg
Dias 3-7	6 mg	6 mg	6 mg	12 mg ^b
Dias 8-14	6 mg	12 mg	12 mg	18 mg
Dias 15-21	12 mg ^c	18 mg	18 mg	24 mg
Dias 22-28	12 mg ^c	18 mg ^c	24 mg ^c	30 mg
Dias 29-35	18 mg ^c	24 mg ^c	30 mg ^c	36 mg ^c
Dias 36-42	18 mg ^c	24 mg ^c	36 mg ^c	42 mg ^c
Dias 43-49	24 mg ^c	30 mg ^c	42 mg ^c	48 mg ^c

^a administração de uma determinada dose ocorrerá ao longo dos dias indicados (inclusive), com as visitas clínicas ocorrendo nos dias 1, 21 e 49.

^b Os pacientes receberão a dose de 6 mg uma vez ao dia pela manhã nos dias 2 e 3, seguida pela administração de 6 mg à noite começando no dia 3.

^c Para aqueles que tomam inibidores fortes do CYP2D6, como paroxetina, fluoxetina e bupropiona, ou aqueles que são metabolizadores fracos do CYP2D6, a dose diária máxima para pacientes ≥40 kg é 36 mg/dia, que para 30

a <40 kg é 24 mg/dia, para 17 a <30 kg é 18 mg/dia, e para 12 a <17 kg é 12 mg/dia (ver Tabela 2).

CYP2D6 = citocromo P450 2D6; IMP = medicamento experimental.

[00203] Tabela 2 : Dose Diária Máxima de IMP por Status de deficiência do CYP2D6

Categoria de peso	Dose diária máxima na ausência de deficiência do CYP2D6	Dose diária máxima na presença de deficiência de CYP2D6
12 kg a <17 kg (26 libras a <37 libras)	24 mg	12 mg
17 kg a <30 kg (37 libras a <66 libras)	30 mg	18 mg
30 kg a <40 kg (66 libras a <88 libras)	42 mg	24 mg
≥40 kg (≥88 lbs)	48 mg	36 mg

CYP2D6 = citocromo P450 2D6; IMP = medicamento experimental.

Observação: Os pacientes serão classificados como CYP2D6 comprometido se estiverem recebendo um inibidor forte do CYP2D6 ou se forem metabolizadores fracos do CYP2D6. Os inibidores fortes do CYP2D6 incluem paroxetina, fluoxetina e bupropiona.

[00204] A dose diária máxima é determinada pelo peso corporal no início do estudo e pelo estado de comprometimento do CYP2D6.

[00205] Os pacientes e seus cuidadores/adultos irão interagir semanalmente com o investigador/equipe, seja por contato telefônico (sem gravação de vídeo ao vivo) ou visita clínica da semana 1 à semana 7 do período de titulação, a fim de avaliar a segurança/tolerabilidade e estabelecer uma dose de IMP que reduz de maneira ideal a gravidade dos movimentos involuntários discinéticos (redução clinicamente significativa da discinesia, conforme indicado

por uma redução no CGI-I) e é bem tolerada. Avaliações clínicas de segurança/tolerabilidade durante a titulação incluem avaliação de sinais vitais, monitoramento de eventos adversos e medicamentos concomitantes, ECGs de 12 derivações e escalas de avaliação para depressão e suicídio. Se um paciente apresentar um evento adverso "cl clinicamente significativo" atribuível ao IMP, o investigador determinará primeiro se uma redução da dose (para o nível de dose anterior) ou suspensão é necessária e possível. Ao final do período de titulação, a dose do paciente será estabelecida para o período de manutenção.

[00206] As visitas de estudo presenciais (na clínica) serão agendadas nas semanas 3 e 7, e os contatos telefônicos (com vídeo ao vivo sem gravação) serão agendados nas semanas 1, 2, 4, 5 e 6 para avaliar a discinesia e eventos adversos. Os contatos telefônicos com o paciente serão suportados por transmissão de vídeo ao vivo, sem gravação, para fornecer confirmação visual ao investigador das informações verbais fornecidas pelo paciente ou cuidador. A dose do IMP deve ser aumentada semanalmente para atingir uma redução clinicamente significativa da discinesia, conforme indicado por uma redução no CGI-I. A dose de IMP não deve ser aumentada ainda mais se ocorrer uma das seguintes situações:

- o paciente experimenta um evento adverso "cl clinicamente significativo" definido pelo protocolo (definido como um evento adverso que está relacionado ao IMP e é moderado ou grave em intensidade ou atende aos critérios para um evento adverso sério), OU
- a dose máxima permitida é alcançada com base no peso do paciente e no estado de comprometimento do CYP2D6 no início do estudo.

[00207] Os ajustes de dose podem ser feitos até a visita clínica da semana 7, inclusive. Se uma dose ideal for alcançada antes da visita clínica da semana 7, a dose de IMP não deve ser aumentada, mas o paciente deve continuar com aquela dose pelo restante do período de titulação e durante todo o período de manutenção. Se um paciente apresentar um evento adverso

“cl clinicamente significativo” atribuível ao IMP, o investigador determinará primeiro se uma redução da dose (para o nível de dose anterior) ou suspensão é necessária e possível. Se a determinação de que um paciente necessita de redução ou suspensão da dose for feita durante um contato telefônico, uma visita não programada à clínica deve ser realizada assim que possível.

[00208] Período de manutenção (8 semanas) : Os pacientes continuarão a receber sua dose de manutenção nas próximas 8 semanas, embora seja permitida uma redução de dose única (para o nível de dose anterior para o restante do estudo) para eventos adversos. Os pacientes retornarão à clínica nas semanas 9, 12 e 15 para avaliações de eficácia e segurança.

[00209] Período de esmaecimento e acompanhamento: Todos os pacientes interromperão o IMP na consulta da semana 15 e retornarão 1 semana depois para a consulta de final do estudo. Os pacientes que concluírem o estudo podem ser elegíveis para iniciar a participação no estudo de extensão de segurança de rótulo aberto. Os pacientes que não participam do estudo de extensão de segurança de rótulo aberto terão um contato telefônico de acompanhamento para avaliação de segurança 1 semana após o final do período de esmaecimento (2 semanas após sua última dose de IMP [semana 17]).

[00210] Quando aproximadamente 90 pacientes tiverem completado o estudo (incluindo acompanhamento), um Comitê de Monitoramento de Dados independente (iDMC) realizará uma IA não cega para futilidade e reestimativa do tamanho da amostra com base na leitura central do MD- CRS parte II. Com base nos resultados do IA, o estudo pode ser interrompido ou o tamanho da amostra pode ser mantido conforme planejado (aproximadamente 185 pacientes no total) ou aumentado (até aproximadamente 230 pacientes no total). Uma carta iDMC será desenvolvida para o IA, e os procedimentos para garantir a integridade do estudo serão fornecidos na carta.

[00211] No momento do consentimento informado, os pais/responsáveis legais serão orientados de que, uma vez randomizados para

o tratamento, os pacientes devem permanecer no estudo e concluir todos os procedimentos do estudo, a menos que seja feita a escolha de retirar o consentimento. Pacientes que se retiraram do estudo antes de completar período de tratamento de 15 semanas deve ter uma consulta de término antecipado (TE) o mais rápido possível após a última dose de IMP. Todos os pacientes que descontinuam precocemente terão um contato telefônico de acompanhamento para avaliação de segurança 2 semanas após a última dose de IMP; as avaliações serão conforme descritas para a semana 17.

Estimativas primárias e secundárias:

[00212] A estimativa primária é a diferença nas médias entre deutetrabenazina e placebo na população de pacientes-alvo para a mudança a partir da linha de base até a semana 15 em MD-CRS parte II de leitura central, independentemente da ocorrência ou não de redução da dose, suspensão ou descontinuação, e independentemente de eventos adversos relacionados ao tratamento.

[00213] As estimativas secundárias são as diferenças nas médias entre a deutetrabenazina e o placebo na população de pacientes alvo para (1) alteração a partir da linha de base até a semana 15 na leitura central da Escala de Classificação de Transtorno do Movimento-Infância parte I (MD-CRS parte I); (2) Impressão Global Clínica da Escala de Melhora (CaGI-I) na semana 15; e (3) CGI-I na semana 15, independentemente da ocorrência ou não de redução, suspensão ou descontinuação da dose, e independentemente dos eventos adversos relacionados ao tratamento.

[00214] A estimativa primária avalia a eficácia na redução dos movimentos coreiformes em pacientes com DCP com distúrbio de movimento coreiforme predominante, com foco nos efeitos causais atribuíveis ao IMP. As estimativas secundárias avaliam a eficácia na capacidade dos pacientes de realizar funções diárias e a melhora nos sintomas de discinesia, conforme avaliado pelo cuidador e pelo investigador, com foco nos efeitos causais atribuíveis ao IMP.

[00215] A população de pacientes para este estudo é de pacientes com DCP com distúrbio de movimento coreiforme predominante e gravidade da DCP representada por uma pontuação total ≥ 10 no MD-CRS parte II no início do estudo. Espera-se que esta população tenha sensibilidade para demonstrar melhora clinicamente significativa após o tratamento com deutetrabenazina. Por razões práticas, não é possível obter uma leitura central dos itens do MD-CRS parte II no momento da visita de linhas de base, antes da randomização, para determinar se um paciente é elegível para o estudo. Portanto, a inclusão no estudo é baseada na pontuação do investigador dos itens do MD-CRS parte II no início do estudo. Os pacientes que não atendem ao critério MD-CRS parte II com base na leitura central serão excluídos do conjunto de análise primária (ou seja, a população de intenção de tratar modificada [mITT], que inclui apenas os pacientes que têm uma pontuação total de ≥ 10 nos itens do MD-CRS parte II na visita inicial, com base na pontuação de leitura central).

Análise do ponto final primário:

[00216] O ponto final primário é a mudança a partir da linha de base até a semana 15 em leitura central de MD-CRS parte II de (deutetrabenazina em função de placebo).

[00217] A análise mITT (em todos os pacientes com pontuação de leitura central total ≥ 10 nos itens MD-CRS parte II na linha de base, e pelo menos 1 avaliação de MD-CRS parte II de leitura central pós-linha de base) será usada para a análise primária.

[00218] A análise primária será um modelo misto, medidas repetidas com a mudança na pontuação total do MD-CRS parte II como a variável dependente. O modelo incluirá efeitos fixos para grupo de tratamento, semana (3 níveis: semanas 9, 12 e 15) e grupo de tratamento por interação de semana. A pontuação total de MD-CRS parte II de linha de base, faixa etária na linha de base (2 níveis: 6 a <12 anos; 12 a 18 anos) e região (EUA; não- EUA) serão incluídas como covariáveis. O modelo de covariância não estruturado será usado.

[00219] Dados ausentes serão classificados como ausentes aleatoriamente (MAR) e ausentes não aleatoriamente (MNAR). Dados ausentes intermitentes e ET para pacientes que perderam o acompanhamento ou que encerraram por motivos não relacionados à tolerabilidade, eventos adversos ou falta de eficácia serão classificados como MAR. Todas as outras rescisões antecipadas serão classificadas como MNAR. A classificação como MAR/MNAR será feita de forma cega antes do IA e antes do bloqueio do banco de dados. O método de imputação múltipla MAR/MNAR será aplicado na análise primária, em que os dados MNAR serão imputados usando o método salto para referência e os dados MAR serão imputados com base no grupo de tratamento randomizado. Os conjuntos de dados completos e imputados resultantes serão analisados cada um usando o modelo de análise descrito acima, e as estatísticas resultantes combinadas usando a metodologia apresentada por *Rubin DB. Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys. 1987, Nova York: John Wiley & Sons) e Little RJA, Rubin DB. Statistical Analysis with Missing Data, Second Edition. 2002, Nova York: John Wiley & Sons*, cuja totalidade é incorporada por referência neste documento.

[00220] A diferença na média dos mínimos quadrados (LS) da mudança na pontuação total do MD-CRS parte II a partir da linha de base até a semana 15 (deutetrabenazina em função de placebo) será comparada usando um teste unilateral de superioridade a um nível de significância nominal de $\alpha = 0,025$.

[00221] A média LS e o erro padrão para os grupos de tratamento, a diferença média LS, o intervalo de confiança bilateral de 95% e o valor p para a comparação (deutetrabenazina em função de placebo) na semana 15 serão apresentados.

Principais pontos de extremidade secundários e análise:

[00222] Os principais pontos finais secundários são os seguintes:

1. Mudança da linha de base para a semana 15 na leitura central de MD-CRS parte I (deutetrabenazina em função de placebo)

2. CaGI-I na semana 15 (deutetrabenazina em função de placebo)
3. Impressão Global Clínica de Melhora (CGI-I) na semana 15 (deutetrabenazina em função de placebo)

[00223] Cada ponto final secundário chave será analisado da mesma maneira que a análise primária, com a exceção de que o valor da linha de base do ponto final fornecido será incluído como a covariável.

Outras medidas de eficácia/pontos finais:

[00224] Outras medidas de eficácia e pontos finais (deutetrabenazina em função de placebo) incluem o seguinte:

- Índice Global MD-CRS (calculado a partir do MD-CRS parte I e parte II)
- Escala de classificação da doença de Huntington unificada - Pontuação motora total (UHDRS-TMS)
- Escala de classificação da doença de Huntington unificada - Coreia máxima total (UHDRS-TMS)
- Escala de classificação Unificada da Doença de Huntington - Distonia Máxima Total (UHDRS- TMD)
- Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade - Teste Adaptado por Computador (PEDI- CAT) (atividades da vida diária, pais/cuidadores concluídas, versão contrabalançada)
- O módulo CP do Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida (PedsQL) (qualidade de vida, paciente/cuidador)
- Escala de Impressão Global de Melhora do Paciente ([PGI-I] global, paciente/cuidador)
- Impressão Global Clínica de Gravidade ([CGI-S], global, avaliação médica)
- Resposta CaGI-I, definida como pacientes que são descritos pelo cuidador como "melhorou muito " ou "melhorou muito mais" na pontuação CaGI-I

- Resposta CGI-I, definida como pacientes descritos como "melhorou muito " ou "melhorou muito mais" na pontuação CGI-I
- Resposta CGI-S, definida como pacientes que apresentam uma redução ≥ 1 ponto na pontuação CGI-S
- Resposta PGI-I, definida como pacientes descritos como "melhorou muito" ou "Um pouco melhor" na pontuação PGI-I

Comparações múltiplas e multiplicidade:

[00225] O ponto final primário de eficácia será testado no nível de significância unilateral de $\alpha = 0,025$.

[00226] Se o ponto final primário for estatisticamente significativo (p -valor $\leq 0,025$), as 3 principais hipóteses secundárias serão testadas usando uma abordagem hierárquica no nível de significância unilateral de $\alpha = 0,025$, na seguinte ordem: (1) MD-CRS parte I, (2) CaGI-I e (3) CGI-I.

[00227] Se o ponto final primário não for estatisticamente significativo, o teste de hipótese confirmatória não será realizado nas hipóteses secundárias, e elas serão consideradas exploratórias ao invés de confirmatórias.

[00228] Se um ponto final secundário não for estatisticamente significativo, o teste de hipótese confirmatória não será realizado na próxima hipótese/hipótese secundária, e será considerado exploratório em vez de confirmatório.

[00229] Nenhum controle de multiplicidade será aplicado à análise de sensibilidade ou outros parâmetros.

Análise provisória planejada:

[00230] Quando aproximadamente 90 pacientes tiverem completado o estudo (incluindo acompanhamento), um Comitê de Monitoramento de Dados independente (iDMC) realizará uma IA não cega para futilidade e reestimativa do tamanho da amostra com base na leitura central do MD- CRS parte II.

[00231] A reestimativa do tamanho da amostra será realizada usando a abordagem de zona promissora (*Mehta CR, Pocock SJ. Aumento adaptativo no tamanho da amostra quando os resultados provisórios são promissores: um guia prático com exemplos. Stat Med 2011; 30 (28): 3267-84, cuja totalidade é incorporada neste documento por referência*). No IA, o poder condicional para o tamanho da amostra inicialmente planejado de aproximadamente 185 pacientes será estimado com os dados observados, e o tamanho da amostra pode ser aumentado até um máximo total de aproximadamente 230 pacientes.

[00232] A taxa de erro Tipo I será controlada usando o método Chen, DeMets e Lan (*Chen YH, DeMets DL, Lan KK. Increasing the sample size when the unblinded interim result is promising. Stat Med 2004; 23 (7): 1023-38, cuja totalidade é incorporada por referência neste documento*); portanto, $\alpha = 0,025$ será usado para a análise primária.

Análises de segurança:

[00233] As análises de segurança serão realizadas no conjunto de análises de segurança.

[00234] Todos os eventos adversos serão codificados usando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias. Cada paciente será contado apenas uma vez em cada termo preferencial ou categoria de classe de sistema de órgãos para as análises de segurança. Resumos serão apresentados para todos os eventos adversos (geral e por gravidade), eventos adversos determinados pelo investigador como relacionados ao teste de IMP (ou seja, possibilidade razoável) (definida como relacionada ou com relação ausente) (geral e por gravidade), grave eventos adversos e eventos adversos que causam a retirada do estudo. Os resumos serão apresentados por grupo de tratamento e para todos os pacientes. Serão apresentadas listas de pacientes de eventos adversos graves e eventos adversos que levaram à retirada.

[00235] As alterações nos dados laboratoriais, de ECG e de medições de sinais vitais serão resumidas de forma descritiva. Todos os valores

serão comparados com critérios predefinidos para identificar valores ou alterações potencialmente clinicamente significativos, e tais valores serão listados.

[00236] O uso de medicamentos concomitantes será resumido por classe terapêutica por meio de estatística descritiva.

[00237] A frequência e a gravidade da ideação ou comportamento suicida de acordo com o questionário de Escala de Classificação de gravidade de suicídio de Columbia (C-SSRS) serão apresentadas para todos os pacientes com idade ≥ 12 anos por consulta e por grupo de tratamento. Uma tabela de deslocamento para as categorias C-SSRS das crianças no início do estudo, em comparação com a pior (mais alta) categoria durante o período de tratamento, será apresentada.

[00238] O parkinsonismo induzido por fármacos será avaliado de acordo com a Escala de Classificação de sintomas extrapiramidais (ESRS) (subescalas I (questionário subjetivo) e II (avaliação para parkinsonismo/acatisia)). (Ver, por exemplo, Chouinard G, Margolese HC. *Manual for the Extrapyrarnidal Symptom Rating Scale (ESRS)*. Schizophrenia Research 2005; 76: 247-65, cuja totalidade é incorporada por referência neste documento). O ESRS é administrado na triagem; linha de base; e semanas 3, 7, 9, 12, 15/ET e 16/EOS. A subescala I do questionário ESRS classifica o parkinsonismo/acatisia subjetiva em períodos diferentes do dia dos exames durante os últimos 7 dias. É pontuado em uma escala de 4 pontos (0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado ou 3 = grave). A avaliação leva em consideração o relato verbal do paciente sobre: 1) a frequência e a duração do sintoma durante o dia, 2) o número de dias em que o sintoma esteve presente durante a última semana e 3) a avaliação subjetiva da intensidade do sintoma pelo paciente. A subescala II do questionário ESRS para avaliação de parkinsonismo e acatisia inclui 17 itens com pontuação variando de 0 a 102 para avaliar o seguinte: tremor (0 a 48), marcha e postura (0 a 6), estabilidade postural (0- 6), rigidez (0-24), movimentos automáticos expressivos (0-6), bradicinesia (0-6) e acatisia (0-6).

[00239] A avaliação da mudança de comportamento será realizada de acordo com o questionário Child Behavior Checklist (CBCL). *Veja, por exemplo, Achenbach TM, Ruffle TM. The 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, cuja totalidade é incorporada neste documento por referência.* O CBCL completo tem duas partes, uma Escala de Competência (Partes I a VII) e uma Escala de Síndrome (itens comportamentais). A Escala de Competência (Partes I a VII) avalia várias atividades (por exemplo, esportes, hobbies, jogos, organizações, clubes, equipes, grupos, trabalhos e tarefas), relações interpessoais e desempenho acadêmico. A Escala de Síndrome é composta por 118 questões relacionadas a comportamentos problemáticos. Este estudo usará um período de recordação de “agora ou na última semana”, representando uma modificação da escala original, que era “agora ou nos últimos 6 meses”. Para cada item, o pai/cuidador fará um círculo em torno de 0 se o item não for verdadeiro para seu filho, 1 se o item for parcialmente ou às vezes verdadeiro e 2 se o item for muito verdadeiro ou frequentemente verdadeiro. O CBCL faz parte do Sistema de Avaliação Empiricamente Baseada Achenbach que identifica síndromes que são agrupamentos comportamentais que indicam certos tipos de problemas comportamentais, sociais ou emocionais. Os comportamentos problemáticos são pontuados nas seguintes 8 síndromes com base empírica: ansioso/deprimido, retraído/deprimido, queixas somáticas, problemas sociais, problemas de pensamento, problemas de atenção, comportamento de quebra de regras e comportamento agressivo. As Escalas de Competência e Síndrome são exibidas em perfis em relação a percentis específicos de sexo e idade e pontuações T com base em amostras normativas nacionais. A avaliação CBCL completa (Escala de Competência e Síndrome) será concluída na triagem e na

semana 15/ET. Apenas a escala da síndrome CBCL será concluída na linha de base, semanas 3, 7, 9, 12 e 16/EOS.

[00240] A avaliação da sedação será realizada de acordo com o questionário Epworth Sleepiness Scale (ESS). (*Veja, por exemplo, Johns MW. The assessment of sleepiness in children and adolescents. Sleep Biol Rhythm 2015; 13 (Suppl. 1): 97, cuja totalidade é incorporada neste documento por referência*). O ESS é um questionário auto-aplicável composto por 8 questões que fornecem uma medida do nível geral de sonolência diurna do paciente. O ESS é administrado na triagem; linha de base; e semanas 3, 7, 9, 12, 15/ET e 16/EOS. O ESS pede que os entrevistados avaliem, em escala Likert de 4 pontos (0–3; 0 = nunca iria dormir; 1 = chance leve de adormecer; 2 = chance moderada de adormecer; 3 = chance alta de adormecer), suas chances usuais de cochilar ou adormecer em diferentes situações ou atividades nas quais a maioria das pessoas se envolve em sua vida diária. A pontuação da ESS total é a soma das pontuações de 8 itens e pode variar entre 0 e 24, com a pontuação mais alta indicando um nível mais alto de sonolência diurna.

[00241] Para variáveis contínuas, estatísticas descritivas serão fornecidas para valores reais e mudanças desde a linha de base até cada ponto de tempo. Para variáveis categóricas, serão fornecidas contagens e porcentagens de pacientes. Também serão fornecidos resumos descritivos de eventos adversos graves, retiradas de pacientes devido a eventos adversos e valores anormais potencialmente clinicamente significativos (laboratório clínico ou sinais vitais) com base em critérios predefinidos.

[00242] Se algum paciente morrer durante o estudo, uma lista de mortes será fornecida e todas as informações relevantes serão discutidas na narrativa do paciente incluída no relatório do estudo clínico.

Análise de tolerabilidade:

[00243] Se mais de 15% dos pacientes retirarem-se do estudo antes do final do período de tratamento, o número de dias até a descontinuação do

estudo será analisado usando a metodologia Kaplan-Meier usando o conjunto de análise ITT.

Análise Farmacocinética/Farmacodinâmica:

[00244] As amostras coletadas para análise farmacocinética serão quantificadas para Deutetrabenazina e alfa-dihidrotetrabenazina (α -HTBZ) e beta-dihidrotetrabenazina (β -HTBZ) como metabólitos ativos de deutetrabenazina e outros metabólitos, conforme necessário. A soma de α -HTBZ e β - O HTBZ será calculada a partir das concentrações individuais. Concentrações de deutetrabenazina e metabólitos (individualmente e como soma) pode ser analisado usando técnicas farmacocinéticas populacionais. A análise exploratória farmacocinética/farmacodinâmica pode ser realizada em parâmetros farmacodinâmicos/de segurança usando todos os dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos acumulados relevantes dos estudos de deutetrabenazina.

Resultados

[00245] O tratamento com deutetrabenazina mostrou-se seguro e eficaz. O tratamento com deutetrabenazina resulta em melhoras significativas em todos os pontos finais primários e secundários.

[00246] Os pacientes que receberam deutetrabenazina demonstraram uma redução significativa na pontuação total do MD-CRS parte II de cerca de 0,5-4 pontos (em função de placebo) a partir da linha de base até a semana 15, demonstrando assim uma melhora no DCP atribuível à deutetrabenazina.

[00247] Os pacientes que receberam deutetrabenazina também demonstraram uma redução significativa na pontuação total do MD-CRS parte I de cerca de 2-4 pontos (em função de placebo) a partir da linha de base até a semana 15, demonstrando assim uma melhora no DCP atribuível à deutetrabenazina.

[00248] Os pacientes que receberam deutetrabenazina também demonstraram uma redução significativa na pontuação CaGI-I de cerca de 0,5-

0,7 pontos (em função de placebo) a partir da linha de base até a semana 15, demonstrando assim uma melhora no DCP atribuível à deutetrabenazina.

[00249] Os pacientes que receberam deutetrabenazina também demonstraram uma redução significativa na pontuação CGI-I de cerca de 0,5-0,7 pontos (em função de placebo) a partir da linha de base até a semana 15, demonstrando assim uma melhora no DCP atribuível à deutetrabenazina.

[00250] Os pacientes que recebem deutetrabenazina também demonstram melhora com base em reduções significativas na Escala de classificação da doença de Huntington unificada - Pontuação motora total (UHDRS-TMS), ou Escala Unificada de Classificação da Doença de Huntington - Coreia Máxima Total (UHDRS-TMC) ou Escala Unificada de Classificação da Doença de Huntington - Distonia Máxima Total (UHDRS-TMD), ou o módulo CP do Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida (PedsQL) (qualidade de vida, paciente/cuidador).

[00251] O paciente que está recebendo deutetrabenazina também demonstra melhora com base no Teste de Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade Adaptado por Computador (PEDI-CAT) (atividades da vida diária, pais/cuidadores concluídas, versão com conteúdo balanceado).

[00252] Os pacientes que recebem deutetrabenazina também demonstram uma resposta CaGI-I, definida como pacientes que são descritos pelo cuidador como "melhorou muito " ou "melhorou muito mais" na pontuação CaGI-I.

[00253] Os pacientes que recebem deutetrabenazina também demonstram uma resposta CGI-I, definida como pacientes que são descritos como "melhorou muito " ou "melhorou muito mais" na pontuação CaGI-I.

[00254] Os pacientes que recebem deutetrabenazina também demonstram uma resposta CGI-S, definida como pacientes que apresentam uma redução ≥ 1 ponto na pontuação CGI-S.

[00255] Os pacientes que recebem deutetrabenazina também demonstram uma resposta PGI-I, definida como pacientes que são descritos como "melhorou muito " ou "melhorou um pouco" na pontuação PGI-I.

[00256] O tratamento com deutetrabenazina será mostrado como seguro pela Escala de Classificação de Gravidade de Suicídio de Crianças Columbia (C-SSRS), Escala de Classificação de Sintomas Extrapiramidais (ESRS), Lista de Verificação de Comportamento Infantil (CBCL), Escala de Sonolência de Epworth (ESS), e a ausência de eventos adversos graves.

[00257] Exemplo 2: Estudo de extensão de rótulo aberto

[00258] A Fase 3, 55 semanas, aberto, braço único, segurança de longo prazo, tolerabilidade e estudo de eficácia de deutetrabenazina para o tratamento de discinesia em paralisia cerebral em crianças e adolescentes é realizado da seguinte forma:

[00259] Projeto Geral do Estudo: os pacientes que completaram com sucesso a Fase 3, 21 semanas, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, estudo de grupo paralelo para avaliar a eficácia e segurança da deutetrabenazina ("o estudo parental") podem ser elegíveis para se inscrever neste estudo depois de completarem um período de esmaecimento de 1 semana e a avaliação final na semana 16. Este estudo incluirá crianças e adolescentes entre 6 e 18 anos de idade no momento em que se inscreveram no estudo parental.

[00260] Triagem: As avaliações de triagem para este estudo aberto serão realizadas como parte da consulta de linha de base. Qualquer evento adverso que começou após o final do estudo parental e é registrado após consentimento informado/consentimento para este estudo aberto será capturado neste estudo.

[00261] Visita do dia 1: Para todos os pacientes, a visita da semana 16 do estudo parental pode ser a visita do dia 1 para o estudo aberto. As avaliações do dia 1 para o estudo aberto que são idênticas às avaliações da consulta da semana 15/16 do estudo parental, o que for mais atual, não precisam

ser repetidas, exceto para a taxa de pulso ortostática e pressão arterial, que precisam ser repetidas em dia 1.

[00262] Período de titulação (7 semanas): Como os pacientes do estudo parental descontinuaram o tratamento com deutetrabenazina por pelo menos 1 semana na conclusão do estudo parental ou receberam placebo no estudo parental, todos os pacientes serão submetidos à titulação da dose de deutetrabenazina neste estudo para manter o cego do estudo parental. Os pacientes receberão 6 mg de deutetrabenazina na manhã do dia 2. O esquema de titulação e a dose máxima seguem o do estudo parental.

[00263] Período de manutenção (46 semanas): No final do período de titulação, a dose inicial do paciente para o período de manutenção (semana 8 à semana 53) será estabelecida. Os ajustes de dose de deutetrabenazina (para cima ou para baixo) podem ser feitos durante o período de manutenção, se necessário, mas não mais frequentemente do que a cada 5 dias e apenas em incrementos de 6 mg. Como durante a titulação, os ajustes de dose devem ser feitos com base em todas as informações disponíveis. São permitidas reduções de dose de deutetrabenazina ou suspensões de pacientes por eventos adversos ou achados de tolerabilidade. Durante o período de manutenção, as visitas de estudo presenciais (na clínica) serão agendadas nas semanas 14, 27, 40 e 53 para avaliações de segurança e eficácia, e contatos telefônicos (com vídeo ao vivo sem gravação) serão agendados para semanas 21, 33 e 46 para avaliar eventos adversos e discinesia. Na semana 53/término precoce (ET), os pacientes serão submetidos a uma avaliação completa, incluindo sinais vitais e peso, exame físico e neurológico, medição de altura, ECG de 12 derivações, testes laboratoriais de segurança, exame de fármacos na urina e gonadotrofina coriônica beta-humana (β -HCG), quando aplicável, bem como o MD-CRS partes I e II, CaGI-I, CGI-I, CGI-S, PEDI-CAT, UHDRS-TMS, COPM, avaliações infantis C-SSRS, ESRS (subescalas I e II), CBCL e ESS.

[00264] Período de esmaecimento e acompanhamento : Todos os pacientes interromperão a deutetrabenazina na visita da semana 53 e retornarão

1 semana depois (semana 54) para avaliação de segurança. Os pacientes terão um contato telefônico de acompanhamento (sem transmissão de vídeo ao vivo) para avaliação de segurança 1 semana após o final do período de esmaecimento (2 semanas após a última dose de deutetrabenazina (semana 55).

[00265] Os objetivos primários e secundários do estudo e as medidas/pontos finais são os seguintes:

Objetivos	Medidas/pontos finais
O objetivo principal deste estudo é avaliar a segurança e tolerabilidade da terapia de longo prazo com deutetrabenazina em crianças e adolescentes com DCP.	As medidas de segurança/pontos finais são as seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • eventos adversos • sinais vitais • C-SSRS infantil • Parâmetros ECG • parâmetros laboratoriais clínicos (hematologia, química do soro e urinálise) • ESRS (subescalas I e II) • CBCL • ESS
O objetivo secundário deste estudo é avaliar a eficácia da terapia de longo prazo com deutetrabenazina na redução da gravidade da DCP	As medidas de eficácia/pontos finais são as seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Pontuação total do MD-CRS parte I (avaliação médica) • Pontuação total do MD-CRS parte II (avaliação médica) • Índice Global MD-CRS (calculado a partir das pontuações totais das partes I e II do MD-CRS) • CaGI-I (global, avaliação do cuidador) • CGI-I (global, avaliação médica) • CGI-S (global, avaliação médica) • PEDI-CAT (atividades da vida diária, cuidador concluído, versão com conteúdo balanceado) • UHDRS-TMS (avaliação médica)

Objetivos	Medidas/pontos finais
	<ul style="list-style-type: none"> • COPM (avaliação médica)

CaGI-I = Impressão Global Clínica da Escala de Melhora; CBCL = Child Behavior Checklist (para idades de 6 a 18); CGI-I = Impressão Global Clínica de Melhora; CGI-S = Impressão Global Clínica de Gravidade; COPM = Medida Canadense de Desempenho Ocupacional; C-SSRS = Escala de Classificação de Gravidade de Suicídio de Columbia; DCP = discinesia na paralisia cerebral; ECG = eletrocardiograma; ESRS = Escala de Classificação de Sintomas Extrapiramidais (subescalas I e II); ESS = Escala de Sonolência de Epworth (para crianças e adolescentes); MD-CRS = Escala de Classificação de Transtorno do Movimento-Infância; PEDI-CAT = Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade - Teste Adaptado por Computador; UHDRSTMS = Escala Unificada de Avaliação da Doença de Huntington - Pontuação Motor Total.

[00266] Os pacientes podem ser incluídos no estudo apenas se atenderem a todos os seguintes critérios:

1. O paciente completou o estudo parental (Exemplo 1, *supra*).
2. O paciente pesa pelo menos 12 kg (26 lb) no dia 1 deste estudo.
3. O paciente consegue engolir o comprimido de deutetrabenazina inteiro.
4. Paciente e cuidador estão dispostos a aderir ao regime de deutetrabenazina e cumprir todos os procedimentos do estudo.
5. O paciente encontra-se em bom estado geral de saúde, conforme indicado pela história médica e psiquiátrica, bem como pelo exame físico e neurológico.
6. Na opinião do investigador, o paciente e o cuidador têm a capacidade de compreender a natureza do estudo e seus procedimentos, e espera-se que o paciente conclua o estudo conforme planejado.

7. Para um paciente menor de idade, o (s) pai (s)/responsável (is) legal (is) fornecem consentimento informado por escrito e o paciente dá seu consentimento (de acordo com os regulamentos locais). Pacientes adultos (de acordo com os regulamentos locais) fornecem seu próprio consentimento informado por escrito.

8. Um cuidador fornece consentimento informado por escrito após a atribuição da função por um paciente adulto ou se essa função for delegada pelos pais/responsáveis legais de um paciente menor.

9. Mulheres pós-menarcas ou ≥ 12 anos de idade podem ser incluídas apenas se tiverem um teste β -HCG negativo no dia 1 ou se forem estéreis.

10. Mulheres pós-menarca ou ≥ 12 anos de idade cujos parceiros do sexo masculino são potencialmente férteis (ou seja, sem vasectomia) devem usar métodos anticoncepcionais altamente eficazes durante o estudo (ou seja, começando no dia 1) e por 30 dias após a última dose de deutetrabenazina. .

[00267] Os pacientes serão excluídos da participação neste estudo se atenderem a qualquer um dos seguintes critérios:

1. O paciente apresenta depressão clinicamente significativa no dia 1 deste estudo.

2. O paciente tem histórico de intenção suicida ou comportamentos relacionados:

- Intenção anterior de atuar na ideação suicida com um plano específico, independente do nível de ambivalência, no momento do pensamento suicida

3. O paciente tem história de tentativa anterior de suicídio real, interrompida ou abortada.

4. O paciente tem um parente de primeiro grau que cometeu suicídio.

5. Paciente que está recebendo atualmente ou que recebeu neurotoxina botulínica (BoNT) em um ensaio clínico.

6. O paciente recebeu qualquer um dos seguintes medicamentos concomitantes para distonia ou coreia dentro das janelas de exclusão especificadas do dia 1 deste estudo: - dentro de 3 meses: neurolépticos de depósito - dentro de 30 dias: tetrabenazina ou valbenazina - dentro de 21 dias: reserpina - dentro de 14 dias: neurolépticos (orais), antipsicóticos típicos e atípicos, metoclopramida, levodopa, agonistas da dopamina e inibidores da monoaminoxidase

7. O paciente recebeu tratamento com células-tronco, estimulação cerebral profunda, estimulação transmagnética ou estimulação transcraniana por corrente contínua para tratamento de movimentos anormais ou CP ou o paciente não está em uma condição clínica estável.

8. O paciente passou por procedimento cirúrgico recente ou está previsto que seja submetido a um procedimento cirúrgico durante o estudo que, na opinião do investigador, torna o paciente inadequado para o estudo.

9. O paciente tem uma deficiência mental grave ou uma doença médica instável ou grave (por exemplo, epilepsia) na opinião do investigador, poderia prejudicar ou comprometer a capacidade do paciente de participar deste estudo.

10. O paciente tem um intervalo QT (QTc) corrigido para frequência cardíaca usando o valor da fórmula de Fridericia (QTcF) > 450 msec no ECG de 12 derivações no dia 1 deste estudo.

11. Pacientes com história de torsade de pointes, síndrome congênita do QT longo, bradiarritmias, outras arritmias cardíacas ou insuficiência cardíaca descompensada.

12. O paciente apresenta evidência de insuficiência hepática, conforme indicado pelo seguinte: - aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) > 2,5 x o limite superior da faixa normal (ULN) no dia 1 deste estudo - fosfatase alcalina (ALP) ou bilirrubina total (Tbil) > 2 x ULN no dia 1 deste estudo

13. O paciente apresenta evidência de insuficiência renal clinicamente significativa, indicada por creatinina sérica > 1,5 x ULN no dia 1 deste estudo.

14. O paciente tem alergia conhecida a qualquer um dos componentes da deutetrabenazina.

15. O paciente participou de um estudo experimental de medicamento ou dispositivo diferente do Estudo original e recebeu IMP/intervenção em 30 dias ou 5 meias-vidas do medicamento no dia 1 deste estudo, o que for mais longo.

16. A paciente está grávida ou amamentando.

17. O paciente tem histórico de ou reconhece abuso de álcool ou substâncias, conforme definido no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição (DSM-V™).

18. O paciente apresenta um resultado positivo no teste de detecção de fármacos na urina ou não consegue evitar o abuso de substâncias durante o estudo.

Resultados

[00268] A administração a longo prazo de quantidades toleráveis de deutetrabenazina demonstrou reduzir os movimentos involuntários anormais associados à discinesia na paralisia cerebral, com um perfil de segurança favorável.

Exemplo 3: Estudo de eficácia em adultos

[00269] Um estudo de Fase 3 para avaliar a eficácia e segurança da deutetrabenazina é realizado em uma população que consiste em pacientes do sexo masculino e feminino, com diagnóstico de DCP. Os pacientes podem ser incluídos no estudo apenas se atenderem a todos os seguintes critérios:

1. O paciente tem mais de 18 anos de idade no início do estudo.
2. O paciente apresenta sintomas de paralisia cerebral (CP) desde a infância (≤ 2 anos).

3. O paciente tem diagnóstico de DCP de acordo com os critérios da Vigilância da Paralisia Cerebral na Europa.

4. O paciente tem uma pontuação total ≥ 10 nos itens MD-CRS parte II na consulta de linha de base, com base na pontuação do investigador de coreia.

5. Os sintomas do paciente estão causando problemas funcionais determinados por uma Impressão Global Clínica de Melhora da pontuação de Gravidade (CGI-S) de 4 ou mais com base na pontuação do investigador.

6. Coreiforme é o distúrbio de movimento predominante, conforme avaliado pelo EAB na triagem.

[00270] Os pacientes receberão de 6 mg a 48 mg de deutetrabenazina. O esquema de titulação e a dose máxima seguem o do estudo original, Exemplo 1, *supra*.

[00271] Resultados

[00272] A administração de quantidades toleráveis de deutetrabenazina a pacientes adultos demonstrou reduzir os movimentos involuntários anormais associados à discinesia na paralisia cerebral, com um perfil de segurança favorável.

Exemplo 4: Estudo de Eficácia

[00273] Um estudo de Fase 3 para avaliar a eficácia e segurança da deutetrabenazina é realizado em uma população que consiste em pacientes do sexo masculino e feminino, com diagnóstico de DCP. Os pacientes podem ser incluídos no estudo apenas se atenderem a todos os seguintes critérios:

1. O paciente tem de 6 a 18 anos de idade (inclusive) na linha de base do estudo.

2. O paciente apresenta sintomas de paralisia cerebral (CP) desde a infância (≤ 2 anos).

3. O paciente tem diagnóstico de DCP de acordo com os critérios da Vigilância da Paralisia Cerebral na Europa.

4. O paciente tem uma pontuação total ≥ 10 nos itens MD-CRS parte II na consulta de linha de base, com base na pontuação do investigador de coreia.

5. Os sintomas do paciente estão causando problemas funcionais determinados por uma Impressão Global Clínica de Melhora da pontuação de Gravidade (CGI-S) de 4 ou mais com base na pontuação do investigador.

6. Os sintomas motores predominantes do paciente são distônicos.

[00274] Os pacientes receberão de 6 mg a 48 mg de deutetrabenazina. O esquema de titulação e a dose máxima seguem o do estudo original, Exemplo 1, *supra*.

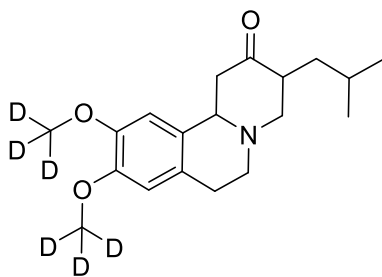
[00275] Resultados

[00276] A administração de quantidades toleráveis de deutetrabenazina a pacientes pediátricos demonstrou reduzir os movimentos involuntários anormais distônicos associados à discinesia na paralisia cerebral, com um perfil de segurança favorável.

[00277] Aqueles versados na técnica apreciarão que numerosas mudanças e modificações podem ser feitas nas modalidades preferidas da divulgação e que tais mudanças e modificações podem ser feitas sem se afastar do espírito da divulgação. Pretende-se, portanto, que as reivindicações anexas cubram todas as variações equivalentes que caiam dentro do verdadeiro alcance e escopo da divulgação.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de discinesia na paralisia cerebral em um paciente humano, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto tendo a Fórmula (I):



ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que cada posição representada como D tem enriquecimento de deutério inferior a cerca de 10%.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a administração ao paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz é administrar ao paciente uma quantidade diária de cerca de 6 mg/dia a cerca de 48 mg/dia, em uma ou duas doses.

3. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o tratamento resulta na manutenção ou redução dos movimentos involuntários anormais associados com discinesia na paralisia cerebral no paciente, em relação aos movimentos involuntários anormais do paciente na linha de base.

4. Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que os movimentos involuntários anormais associados com discinesia na paralisia cerebral são do tipo distônico.

5. Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que os movimentos involuntários anormais associados à discinesia na paralisia cerebral são do tipo coreiforme.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que o paciente humano é um paciente pediátrico.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 6, caracterizado pelo fato de que os movimentos involuntários anormais associados com discinesia na paralisia cerebral são medidos por pelo menos uma das escalas de avaliação:

- a) o MD-CRS parte II;
- b) o MD-CRS parte I;
- c) o CaGI-I; e
- d) o CGI-I.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que os movimentos involuntários anormais associados à discinesia na paralisia cerebral são reduzidos em pelo menos 20% em relação aos movimentos involuntários anormais do paciente na linha de base.

9. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe uma redução na pontuação total do MD-CRS parte II de pelo menos 0,5 pontos, em relação à linha de base.

10. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o paciente exibe uma redução na pontuação total do MD-CRS parte I de pelo menos 2 pontos, em relação à linha de base.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 10, caracterizado pelo fato de que o paciente pesa pelo menos 12kg na linha de base.

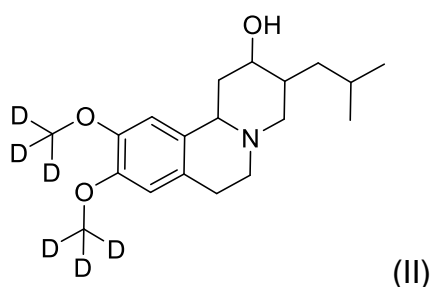
12. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o paciente pesa 12kg a <17kg na linha de base e em que a quantidade diária de deutetrabenazina administrada é inferior ou igual a cerca de 24mg se o paciente não tem um comprometimento de CYP2D6; ou inferior ou igual a cerca de 12mg se o paciente tiver um comprometimento de CYP2D6.

13. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o paciente pesa 17kg a <30kg na linha de base e em que a quantidade diária de deutetrabenazina administrada é inferior ou igual a cerca de 30mg, se o paciente não tem um comprometimento de CYP2D6; ou inferior ou igual a cerca de 18mg, se o paciente tiver um comprometimento de CYP2D6.

14. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o paciente pesa 30kg a <40kg na linha de base e em que a quantidade diária de deutetrabenazina administrada é inferior ou igual a cerca de 42mg, se o paciente não tem um comprometimento de CYP2D6; ou inferior ou igual a cerca de 24mg, se o paciente tiver um comprometimento de CYP2D6.

15. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o paciente pesa ≥ 40 kg na linha de base e em que a quantidade diária de deutetrabenazina administrada é inferior ou igual a cerca de 48mg, se o paciente não tem um comprometimento de CYP2D6; ou inferior ou igual a cerca de 36mg, se o paciente tiver um comprometimento de CYP2D6.

16. Método de tratamento de discinesia na paralisia cerebral em um paciente humano, caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto com a Fórmula (II):



ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que cada posição representada como D tem enriquecimento de deutério não inferior a cerca de 10%.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que cada posição representada como D

tem enriquecimento de deutério não inferior a cerca de 50%, não inferior a cerca de 90%, não inferior a cerca de 95%, não inferior a cerca de 98%, ou não inferior a cerca de 99%.

RESUMO

**“DEUTETRABENAZINA PARA O TRATAMENTO DA DISCINESIA
NA PARALISIA CEREBRAL”**

A divulgação é direcionada a métodos de tratamento de discinesia em paralisia cerebral em pacientes humanos usando deutetrabenazina e seus metabólitos ativos.