

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 025 836**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/451** (2006.01)

**A61P 25/14** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2017** **PCT/US2017/048461**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2018** **WO18039477**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2017** **E 17844433 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2025** **EP 3504187**

54 Título: **Uso de pridopidina para el tratamiento de la disminución funcional**

30 Prioridad:

**24.08.2016 US 201662379175 P**

**15.09.2016 US 201662395263 P**

**21.10.2016 US 201662411511 P**

**02.11.2016 US 201662416685 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.06.2025**

73 Titular/es:

**PRILENIA NEUROTHERAPEUTICS LTD.**  
**(100.00%)**

**Yakum Greenwork Business Park Mindspace**  
**Offices, Building D**  
**6097200 Yakum, IL**

72 Inventor/es:

**HAYDEN, MICHAEL;**  
**PAPAPETROPOULOS, SPYRIDON;**  
**SAVOLA, JUHA-MATTI;**  
**EYAL, ELI;**  
**BOROWSKY, BETH y**  
**GRACHEV, IGOR, D.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 3 025 836 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Uso de pridopidina para el tratamiento de la disminución funcional

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001] A lo largo de esta solicitud, se hace referencia a varias publicaciones por el primer autor y el año de publicación. Las citas completas de estas publicaciones se presentan en una sección de Referencias inmediatamente antes de las reivindicaciones.

10 Enfermedad de Huntington

[0002] La enfermedad de Huntington (HD) es un trastorno neurodegenerativo mortal con un modo de herencia autosómico dominante. La enfermedad se asocia a una tríada de síntomas motores, conductuales y cognitivos. Los trastornos motores son la característica definitoria de la enfermedad, siendo la corea el síntoma motor más evidente. Aunque es útil para el diagnóstico, la corea es un mal marcador de la gravedad de la enfermedad. Más bien, la discapacidad y la gravedad de la enfermedad se correlacionan mejor con las características motoras negativas, como la disminución de las habilidades motoras finas, la bradicinesia y las habilidades de coordinación motora gruesa, incluidas las dificultades del habla, la marcha y la disfunción postural (Mahant 2003).

[0003] La dopamina se considera un importante neurotransmisor que modula varios aspectos de las funciones cerebrales, incluida la función motora (Nieoullon 2003). Una señalización dopaminérgica alterada ha sido implicada en una serie de enfermedades neurológicas y psiquiátricas, (Zhan 2011, Dunlop 2007) y hay una considerable evidencia clínica y preclínica que sugiere que las funciones dopaminérgicas también están comprometidas en la HD (Kung 2007, Huot 2007).

[0004] Se prescriben varios medicamentos para mejorar los problemas motores y emocionales asociados a la HD; sin embargo, la evidencia científica sobre la utilidad de diversos fármacos en la HD es escasa (Mestre 2009, Mestre 2009). Sólo la tetrabenazina y la deutetabenazina, que reducen la disponibilidad y la transmisión de la dopamina, están registradas específicamente para el tratamiento de pacientes con HD para el manejo de la corea. No se dispone de fármacos registrados para el tratamiento de los síntomas polifacéticos de la HD que provocan una disminución inexorable de la capacidad funcional a lo largo de la enfermedad. Por lo tanto, existe una importante necesidad médica no cubierta de desarrollar medicamentos que retrasen o mejoren los déficits funcionales en la HD.

35 Pridopidina

[0005] La pridopidina (4-[3-(metilsulfonil)fenil]-1-propil-piperidina) (antes conocida como ACR16) es un fármaco en fase de desarrollo para el tratamiento de la enfermedad de Huntington. Se ha demostrado que la pridopidina modula la actividad motora suprimiendo la hiperactividad o potenciando la hipoactividad. Se sugiere que las propiedades neuroprotectoras de la pridopidina se atribuyen a su alta afinidad por el receptor sigma-1 (S1R, IC50 de unión ~ 100nM), mientras que la actividad motora de la pridopidina puede estar mediada principalmente por su actividad antagonista de baja afinidad por el receptor de dopamina D2 (D2R) (unión IC50 ~ 10µM) (Ponten 2010). La pridopidina muestra una unión de baja afinidad a receptores adicionales en el intervalo micromolar.

[0006] El S1R es una proteína chaperona del retículo endoplásmico (RE) implicada en la diferenciación celular, la neuroplasticidad, la neuroprotección y la función cognitiva del cerebro. Recientemente, el análisis transcriptómico del estriado de la rata demostró que el tratamiento con pridopidina activa la expresión del BDNF, el receptor de dopamina 1 (D1R), el receptor de glucocorticoides (GR) y las vías serina-treonina quinasa proteína quinasa B (Akt)/fosfoinositido 3 quinasa (PI3K), conocidas por promover la plasticidad neuronal y la supervivencia y por estar alteradas en la HD. Además, el perfil de expresión génica de la pridopidina mostró un patrón inverso al perfil de expresión génica de la enfermedad de Huntington en un modelo de ratón con HD Q175 knock-in (Q175 KI) (Geva 2016). La pridopidina también aumenta la secreción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) neuroprotector en una línea celular de neuroblastoma, de forma dependiente de S1R (Geva 2016).

[0007] El documento US 0007 divulga un método para tratar a un paciente aquejado de un trastorno neurodegenerativo, por ejemplo, la enfermedad de Huntington (HD), que comprende administrar al paciente laquinimod como terapia añadida a la pridopidina o en combinación con esta.

## BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

[0008] La presente invención proporciona una composición farmacéutica oral que comprende pridopidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en mantener la capacidad funcional, mejorar la capacidad funcional o disminuir la disminución de la capacidad funcional en un paciente humano afectado por la enfermedad de Huntington en estadio inicial que tenga una puntuación basal de Capacidad Funcional Total (TFC) de 0008 en la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS), en la que la composición tiene 7-13 mg de pridopidina en una dosis diaria.

**[0009]** En una realización, la disminución de la capacidad funcional se reduce en al menos un 20%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50% o al menos un 80%.

**[0010]** En una realización, la capacidad funcional es la capacidad funcional total (TFC). Opcionalmente, la capacidad funcional total se mide mediante la escala de Capacidad Funcional Total (TFC) de la Escala Unificada de Valoración de la Enfermedad de Huntington (UHDRS).

**[0011]** En una realización, la capacidad funcional medida por la Escala Unificada de Valoración de la Enfermedad de Huntington - Capacidad Funcional Total (UHDRS-TFC) se mantiene o mejora, en la que se administra al paciente humano una dosis de 0011 o 90 mg de pridopidina al día, y la composición farmacéutica se administra durante al menos 180 o 26 semanas.

**[0012]** En algunas realizaciones, se administra al paciente una dosis de 90 mg o 180 mg de pridopidina al día. En algunas realizaciones, se administra al paciente una dosis de 90 mg de pridopidina al día. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente con enfermedad de Huntington (HD).

**[0013]** En algunas realizaciones, la disminución funcional desde el valor basal en comparación con placebo (un sujeto en HD que no recibe pridopidina) disminuye al menos un 10%, al menos un 15%, al menos un 20%, al menos un 25%, al menos un 30%, al menos un 35% o al menos un 40%. En algunas realizaciones, la administración continúa durante al menos 26 semanas, al menos 52 semanas, unas 78 semanas o al menos 78 semanas. En algunas realizaciones, el paciente con HD es un paciente adulto. En una realización, un paciente en estadio inicial es, por ejemplo, un paciente en estadio 1 o 2 de HD (HD1 o HD2). En algunas realizaciones, el paciente tiene una puntuación basal de TFC de 7-13 o al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, 13 o 7-10 o 11-13. En algunas realizaciones, la capacidad funcional de un paciente se mide utilizando la escala de Capacidad Funcional Total (TFC) de la Escala Unificada de Valoración de la Enfermedad de Huntington (UHDRS), UHDRS-TFC o TFC. En algunas realizaciones, la capacidad funcional basal del paciente y una o más evaluaciones posteriores de la capacidad funcional se llevan a cabo para determinar cualquier cambio en la disminución funcional.

**[0014]** En una realización, un cambio reducido desde el valor basal en la puntuación UHDRS-TFC en un paciente humano con HD se consigue administrando periódicamente por vía oral al paciente una composición farmacéutica que comprende pridopidina de tal manera que se administra al paciente una dosis de 90-180 mg de pridopidina al día, de tal manera que se produce un cambio en la puntuación UHDRS-TFC en el paciente en comparación con un sujeto con HD que no recibe pridopidina. En algunas realizaciones, se administra al paciente una dosis de entre 90 mg y 180 mg de pridopidina al día. En algunas realizaciones, se administra al paciente una dosis de 90 mg de pridopidina al día. En algunas realizaciones, la administración continúa durante al menos 26 semanas, o al menos 52 semanas o alrededor de 78 semanas o al menos 78 semanas. En algunas realizaciones, el paciente con HD se clasifica como paciente con HD en estadio 1 o estadio 2 en función de la puntuación UHDRS-TFC del paciente. En algunas realizaciones, el paciente tiene una puntuación basal de TFC de al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, 13 o 7-10 o 11-13. En algunas realizaciones, la diferencia en el cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS-TFC, en comparación con un sujeto en HD que no recibe pridopidina, se reduce en al menos 0,2 puntos durante un periodo de 26 semanas o en al menos 0,3 puntos durante 52 semanas o en 0,5 durante 78 semanas. En algunas realizaciones, la diferencia en el cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS-TFC, en comparación con un sujeto en HD que no recibe pridopidina, es una disminución en la tasa de disminución de la TFC de al menos un 20%, de al menos un 30%, de al menos un 40% o de al menos un 50% a las 78 semanas.

**[0015]** En algunas realizaciones, la TFC incluye una o más de las siguientes actividades: mantener la ocupación, ocuparse de las finanzas, tareas domésticas, requerir un nivel bajo de cuidados y actividades de la vida diaria (ADL).

**[0016]** En una realización, se consigue una reducción del cambio respecto al valor basal en la prueba *Timed Up and Go* (TUG) en un paciente humano con HD administrando periódicamente por vía oral al paciente una composición farmacéutica que comprende pridopidina, de forma que se administra al paciente una dosis de 90-180 mg de pridopidina al día, para reducir así el cambio en la prueba TUG en el paciente en comparación con un sujeto con HD que no recibe pridopidina.

**[0017]** En una realización, un cambio reducido desde el valor basal en la prueba TUG en un paciente humano con HD se consigue administrando periódicamente por vía oral al paciente una composición farmacéutica que comprende pridopidina de tal manera que se administra al paciente una dosis de 90-180 mg de pridopidina al día, para reducir así el cambio en la prueba TUG en el paciente en comparación con un sujeto con HD que no recibe pridopidina.

**[0018]** En una realización, se consigue un cambio reducido respecto al valor basal en el Test de Símbolos y Dígitos (SDMT) en un paciente humano con HD administrando periódicamente por vía oral al paciente una composición farmacéutica que comprende pridopidina, de forma que se administra al paciente una dosis de 90-180 mg de pridopidina al día, para reducir así el cambio en la prueba SDMT en el paciente en comparación con un sujeto con HD que no recibe pridopidina.

**[0019]** En una realización, se consigue reducir el cambio en el test de la palabra de Stroop en un paciente humano con

HD administrando periódicamente por vía oral al paciente una composición farmacéutica que comprende pridopidina, de forma que se administra al paciente una dosis de 90-180 mg de pridopidina al día, para reducir así el cambio en el test de la palabra de Stroop en el paciente en comparación con un sujeto con HD que no recibe pridopidina.

**[0020]** En una realización, se consigue un cambio reducido desde el valor basal en la Escala de Independencia UHDRS (UHDRS-IS) en un paciente humano con HD administrando periódicamente por vía oral al paciente una composición farmacéutica que comprende pridopidina de forma que se administra al paciente una dosis de 90-180 mg de pridopidina al día, para reducir así el cambio en la UHDRS-IS en el paciente en comparación con un sujeto con HD que no recibe pridopidina.

**[0021]** En una realización, un cambio reducido respecto al valor basal en la puntuación de la marcha y el equilibrio, definido por la suma de los dominios de la marcha UHDRS-Puntuación motora total (UHDRS-TMS), la marcha en tándem y la prueba de tracción por retroimpulsión en un paciente humano con HD se consigue administrando periódicamente por vía oral al paciente una composición farmacéutica que comprende pridopidina, de forma que se administra al paciente una dosis de 90-180 mg de pridopidina al día, para reducir así el cambio en la puntuación de la marcha y el equilibrio en el paciente en comparación con un sujeto con HD que no recibe pridopidina.

**[0022]** En una realización, un cambio reducido desde el valor basal en la subpuntuación de corea UHDRS-TMS en un paciente humano con HD se consigue administrando periódicamente por vía oral al paciente una composición farmacéutica que comprende pridopidina, de forma que se administra al paciente una dosis de 90-180 mg de pridopidina al día, para reducir así el cambio en la subpuntuación de corea UHDRS-TMS en el paciente en comparación con un sujeto con HD que no recibe pridopidina.

**[0023]** En una realización, el mantenimiento o la mejora de la capacidad de un paciente humano para realizar actividades de la vida diaria se consigue administrando periódicamente por vía oral al paciente una composición farmacéutica que comprende pridopidina, de forma que se administra al paciente una dosis de 0023 mg de pridopidina al día, con el fin de mantener o mejorar la capacidad del paciente humano para realizar actividades de la vida diaria.

**[0024]** En algunas realizaciones, se ha diagnosticado que el paciente con HD tiene al menos 36 repeticiones CAG en el gen de la huntingtina. En algunas realizaciones, se ha diagnosticado que el paciente con HD tiene al menos 44 repeticiones en el gen de la huntingtina. En algunas realizaciones, el paciente con HD es un paciente adulto y tiene al menos 18 años o al menos 21 años.

**[0025]** En algunas realizaciones de las composiciones y usos descritos anteriormente, el paciente con HD es un paciente con HD1 o HD2 y no es un paciente con HD premanifestada.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS DIVERSAS VISTAS DE LOS DIBUJOS

**[0026]** En las siguientes descripciones breves de las figuras y las figuras correspondientes, se evaluó la eficacia a lo largo del periodo de 52 semanas mediante análisis de medidas repetidas con modelos mixtos (MMRM) del cambio respecto al valor basal (antes de la administración de pridopidina en la semana 0) en la UHDRS-TMS, UHDRS-Conductual, UHDRS-Cognitiva, TFC, UHDRS-Evaluación Funcional, UHDRS-Escala de Independencia, la Prueba de Rendimiento Físico modificada (mPPT), las subescalas individuales de TMS, la Batería de Evaluación Cognitiva de la HD (HD-CAB), la Forma Corta de Evaluación de Problemas de Conducta (PBA-s) y otros resultados.

**Figura 1:** Concentración de Pridopidina en la sangre del paciente (ng/mL; Media (+/-sd) valores medidos). "Pre" significa predosis y "post" significa posdosis. V2 significa visita 2, V3 significa visita 3, etc. Wk2 significa segunda semana, Wk3 significa tercera semana, etc.

**Figura 2:** Concentración de Pridopidina en la sangre del paciente (ng/mL). Post-dosis ("Cmax") (+/-sd) en estado estacionario.

Para las Figuras 1 y 2, un coeficiente de variación (CV) de alrededor del 40% para los valores medidos se considera adecuado para este contexto [1-2 horas después de la dosis, población de pacientes, muestreo disperso]. Se espera que la variabilidad disminuya cuando se tengan en cuenta los tiempos de muestreo reales.

**Figura 3:** Cambio de la puntuación motora total (TMS) respecto al valor inicial (BL) con la administración de pridopidina. La dosis de 90 mg bid (círculos) demostró el mayor efecto del tratamiento. Una disminución de la TMS indica una mejora. La tabla 1 muestra los valores P correspondientes a la Figura 3.

Tabla 1

| Semana | 45mg dos veces al día | 67.5mg dos veces al día | 90mg dos veces al día | 112.5mg dos veces al día |
|--------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|
| 4      | 0.0304                | 0.0004                  | <.0001                | <.0001                   |
| 8      | <.0001                | <.0001                  | <.0001                | <.0001                   |
| 12     | 0.0002                | 0.0003                  | <.0001                | 0.0002                   |
| 16     | <.0001                | <.0001                  | <.0001                | <.0001                   |
| 20     | <.0001                | <.0001                  | <.0001                | <.0001                   |
| 26     | 0.0013                | 0.0024                  | <.0001                | 0.0063                   |

**Figura 4:** Puntuación motora total (TMS) - Cambio desde el valor basal PRIDE-HD placebo frente a placebo histórico en los ensayos clínicos HART y MermaiHD. Una cifra más baja indica una mejora. Hay una diferencia de aproximadamente 6,5 puntos TMS en la semana 26.

**Figuras 5a y 5b:** Cambio respecto al valor basal en TMS. Figura 5a: Utilizando placebo histórico en los ensayos clínicos HART y MermaiHD, los resultados de TMS (cambio respecto al valor basal) son significativos tanto para 45 mg de pridopidina bid como para 90 mg de pridopidina bid. Una cifra más baja indica una mejora. Figura 5b: Cambio del conjunto de análisis completo UHDRS-TMS basal trazado a lo largo del tiempo. PRIDE-HD replica los datos anteriores en los cambios de TMS desde la línea de base, ya que los valores de cambio desde la línea de base fueron similares a los de HART y MermaiHD. En este gráfico, una disminución del cambio de TMS respecto al valor basal indica una mejora. La línea oscura con rombos representa el placebo, la línea con círculos abiertos representa la dosis de 45 mg, la línea gris con triángulos representa la dosis de 67,5 mg, la línea gris con rombos representa la dosis de 90 mg y la línea con cuadrados representa la dosis de 112,5 mg. La dosis de 90 mg bid demostró el mayor efecto del tratamiento.

**Figuras 6a, 6b y 6c:** Distonía total en la semana 12 (6a); en la semana 20 (6b); y en la semana 26 (6c) en grupos de pacientes a los que se administraron diferentes dosis de pridopidina. El eje Y es el cambio en la distonía respecto al valor basal. Todos los datos se refieren a medias ajustadas  $\pm$ SE de cambio en distonía en el conjunto de análisis completo. Una cifra más baja indica una mejora.

Las **Figuras 6d-6h** muestran datos relativos a diversos aspectos de la distonía.

**Figura 6d.** Comparación de pacientes con una puntuación de distonía basal (BL)  $\geq 4$  a las 52 semanas después de la administración de placebo, 45 mg de pridopidina por vía intravenosa, 67,5 mg de pridopidina por vía intravenosa, 90 mg de pridopidina por vía intravenosa o 112,5 mg de pridopidina por vía intravenosa. Dentro del conjunto de análisis completo, no se observaron cambios clínicamente significativos en la puntuación de distonía de los pacientes en la semana 26 o en la semana 52 en todos los grupos de placebo y en todos los grupos de tratamiento activo (no se muestra). En los pacientes con una puntuación basal total de distonía mayor o igual a 4 evaluada en la semana 52, se observó una mejoría clínica direccional de la distonía en todos los grupos de tratamiento, con las mayores disminuciones observadas en los grupos de tratamiento de 45, 67,5 y 90 mg bid. La tabla siguiente muestra el cambio desde el valor basal en la puntuación de UHDRS distonía a lo largo del tiempo.

| Semana                | 4      | 8      | 12     | 16     | 20     | 26     | 52     |
|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Placebo<br>n=         | 115    | 90     | 111    | 98     | 37     | 83     | 33     |
| Pridop<br>n=          | 109    | 82     | 102    | 25     | 24     | 81     | 21     |
| $\Delta$ para placebo | -0.35  | -0.24  | -0.96  | -0.35  | -1.09  | -1.01  | -1.54  |
| Valor p               | 0.3414 | 0.5783 | 0.0232 | 0.5515 | 0.0722 | 0.0326 | 0.0571 |

**Figuras 6e-6f:** Las columnas negras se refieren a respondedores: sujetos con mejoría o sin cambios en la puntuación de UHDRS distonía. Las columnas grises se refieren a los no respondedores: sujetos que mostraron un empeoramiento en la puntuación de UHDRS distonía. El número que figura en la base de cada columna se refiere al número de sujetos. La mejora o la ausencia de cambios se reflejan en una puntuación mayor o igual a 0, respectivamente.

**Figura 6e:** Porcentaje de sujetos con UHDRS TMS distonía ( $\geq 0$ ) que recibieron placebo o 45 mg de pridopidina b.i.d. que respondieron o no respondieron. De los pacientes con una puntuación de distonía basal (BL) de  $\geq 4$  que completaron 52 semanas de tratamiento con placebo o 45 mg de pridopidina b.i.d., el porcentaje que se clasificó en función del cambio en la UHDRS TMS distonía de BL a 52 semanas como respondedores (mejoría o ningún cambio, por ejemplo, cambio  $\geq 0$ ) o no respondedores (empeoramiento, cambio  $< 0$ ).

**Figura 6f:** De aquellos pacientes con puntuación de distonía basal (BL) de  $\geq 4$  que completaron 52 semanas de tratamiento con placebo o 45 mg de prídopidina b.i.d., el porcentaje que se clasificó en función del cambio en la UHDRS TMS distonía desde BL hasta 52 semanas como respondedores (mejoría, por ejemplo, cambio  $\geq 1$ ) o no respondedores (empeoramiento o ningún cambio  $< 1$ ). Los resultados del Análisis de Respondedores para los ítems de distonía apoyan aún más esta

tendencia hacia la mejoría al mostrar que un mayor porcentaje de pacientes fueron categorizados como Respondedores dentro de los ítems de distonía en el grupo de tratamiento de 45 mg bid en comparación con el grupo placebo (14 pacientes [77,8%] y 18 pacientes [60,0%], respectivamente) y los ítems de corea + distonía en el grupo de tratamiento de 45 mg bid en comparación con el grupo placebo (14 pacientes [77,8%] y 20 pacientes [66,7%], respectivamente) (no mostrado).

**Figura 6g:** Gráfico de cambio en la puntuación de UHDRS distonía a lo largo del tiempo para sujetos agrupados de los estudios MermaiHD, HART y Pride-HD con distonía basal (BL) ( $\geq 4$ ) que recibieron placebo o 45 mg de prídopidina b.i.d. En la semana 26, los pacientes que tomaban 45 mg de prídopidina b.i.d mostraron una mejora estadísticamente significativa en la puntuación de distonía en comparación con los que tomaban placebo. La tendencia a esta mejora se mantuvo en la semana 52.

**Figura 6h:** De aquellos pacientes PRIDE-HD con puntuación de distonía basal (BL) de  $\geq 4$  que completaron 52 semanas de tratamiento con placebo o 45 mg de prídopidina b.i.d., el porcentaje que se clasificó en función del cambio en la distonía de las extremidades UHDRS desde BL hasta 52 semanas como respondedores (mejoría, por ejemplo, cambio  $\geq 1$ ) o no respondedores (empeoramiento o ningún cambio  $< 1$ ).

En el grupo de tratamiento con 45 mg bid de prídopidina, un porcentaje estadísticamente significativo de pacientes se clasificaron como respondedores en el ítem Distonía de las extremidades de la UHDRS en comparación con el grupo placebo (77,2% y 36,7%, respectivamente).

**Figura 7a:** Cambio en la distonía en las extremidades (UHDRS-distonía extremidades) en la semana 12;

**Figura 7b:** Golpes con los dedos y manos pronado-supinadas (P/S) en la semana 20;

**Figura 7c:** Golpes con el Dedo y manos P/S en la semana 26. Los golpes con los dedos y las manos pronadas/supinadas (P/S) son una combinación de *tapping* de los dedos (la capacidad de golpear con los dedos de ambas manos en la que 15 repeticiones en 5 segundos se considera normal) con pronación/supinación (la capacidad de girar el antebrazo y la mano de forma que la palma esté hacia abajo (pronación) y de girar el antebrazo y la mano de forma que la palma esté hacia arriba (supinación) a ambos lados del cuerpo). Las manos pronado-supinadas también se conocen como "motor Q": Pro-Sup-Frecuencia-MN-Manos (Hz)". Todos los datos muestran las medias ajustadas +SE del cambio en distonía en el conjunto de análisis completo de las figuras 7a-7c. En los cuadros siguientes se ofrecen los datos y los valores P correspondientes a las cifras. N se refiere al número de pacientes. Wk26 se refiere a la puntuación relevante en la semana 26. Wk52 se refiere a la puntuación relevante en la semana 52. " $\Delta$  a placebo" se refiere a la diferencia de puntuación en comparación con el placebo, en concreto, el cambio medio desde el valor basal en el grupo placebo en comparación con el cambio medio desde el valor basal del grupo pertinente. "TODOS" se refiere a los pacientes tratados con prídopidina independientemente del estadio de la enfermedad. Los ejes Y son los cambios respecto al valor basal de las características enumeradas encima de la tabla. Los ejes X son las dosis: P significa "placebo", 45 significa "45 mg por dosis", 67,5 significa "67,5 mg por dosis", 90 significa "90 mg por dosis" y 112,5 significa "112,5 mg por dosis". En las figuras, la mejora se produce en la dirección que va de la parte inferior del gráfico a la parte superior. Por ejemplo, la figura 8b muestra la diferencia media en la puntuación UHDRS TMS del grupo de pacientes indicado (es decir, pacientes con una puntuación TFC de 11-13 en la situación basal, es decir, HD1) entre la puntuación en la situación basal y la puntuación tras 26 semanas de administración de prídopidina (en la semana 26). En esta figura, la dosis de 90 mg bid muestra la mayor mejoría porque su punto de datos es el punto de datos más alto de la figura, mostrando una mejoría de aproximadamente 8 puntos en comparación con el valor basal (es decir, una puntuación UHDRS TMS de -8 en la semana 26 en comparación con el valor basal). La tabla bajo la descripción de la figura 8b muestra que el grupo de 90 mg bid tenía 11 pacientes (fila "N") y una puntuación media UHDRS TMS de 39,1 al valor basal (fila "valor basal"). La tabla debajo de la descripción de la figura 8b también muestra que el cambio del grupo de 90 mg bid desde el valor basal (aproximadamente -8, mostrado en la figura, no mostrado en la tabla) es 6,15 puntos mejor (-6,15) que el cambio del grupo placebo (aproximadamente -2, mostrado en la figura, no mostrado en la tabla)(fila " $\Delta$  a placebo"). Además, la tabla debajo de la descripción de la figura 8b muestra un valor p de 0,0361 para el grupo de 90 mg bid (fila "valor p"). HD1 se refiere a un paciente con HD en estadio inicial con una puntuación TFC basal de 11-13. HD2 se refiere a un paciente con HD en estadio inicial con una puntuación TFC basal de 7-10.

**Figura 8a: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Semana 26 TODOS** La tabla siguiente y la figura 8a no muestran ninguna mejora significativa en UHDRS TMS en todos los pacientes tratados con prídopidina a las 26 semanas en comparación con placebo. La mejoría se evidencia por un valor más negativo en la puntuación UHDRS TMS.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg al día |
|--------------------|---------|------------------------|----------------|------------------------|-----------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79             | 81                     | 81              |
| Línea de base      | 46.9    | 44.5                   | 46.9           | 47                     | 46.7            |
| $\Delta$ a placebo |         | 1.42                   | 1.71           | 0.67                   | 2.1             |
| Valor p            |         | 0.3199                 | 0.2235         | 0.6282                 | 0.1337          |

**Figura 8b: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13.** (La puntuación UHDRS TMS en la semana 26 de los pacientes tratados con pridopidina con una puntuación basal de Capacidad Funcional Total (BL TFC) de 11 a 13). Los pacientes con HD con una puntuación basal de TFC de 11-13 se consideran generalmente pacientes con HD en primer estadio (estadio 1). La tabla siguiente y la figura 8b muestran la tendencia a la mejoría en la UHDRS TMS en los pacientes tratados con pridopidina HD1 a las 26 semanas en comparación con placebo.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base      | 37.3    | 35.4                   | 36.4                     | 39.1                   | 38.7                      |
| $\Delta$ a placebo |         | -4.47                  | -3                       | -6.15                  | -4.79                     |
| Valor p            |         | 0.0976                 | 0.2505                   | 0.0361                 | 0.0676                    |

**Figura 8c: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Semana 52 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 8c no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS TMS en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 52 semanas, en comparación con placebo.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 46.9    | 44.5                   | 46.9                     | 47                     | 46.7                      |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.59                   | 2.55                     | 1.78                   | 2.71                      |
| Valor p            |         | 0.7468                 | 0.1591                   | 0.3144                 | 0.137                     |

**Figura 8d: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Semana 52 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 8d muestran una tendencia a la mejoría en la UHDRS TMS en los pacientes tratados con pridopidina HD1 a las 52 semanas.

|                         | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|-------------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                       | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base           | 37.3    | 35.4                   | 36.4                     | 39.1                   | 38.7                      |
| Wk52 $\Delta$ a placebo |         | -5.32                  | -0.84                    | -7.1                   | -0.92                     |
| Valor p                 |         | 0.1065                 | 0.7918                   | 0.047                  | 0.7765                    |

**Figura 8e: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Marcha y Equilibrios Semana 52.** La tabla siguiente y la figura 8e no muestran ninguna mejora significativa en la marcha y los equilibrios UHDRS TMS en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al día | 90 mg<br>dos<br>veces<br>al día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al día |
|--------------------|---------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| N                  | 81      | 75                              | 79                                | 81                              | 81                                 |
| Línea de base      | 3.8     | 4.1                             | 4.1                               | 4                               | 3.8                                |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.09                           | -0.05                             | -0.01                           | 0.04                               |
| Valor p            |         | 0.7404                          | 0.8532                            | 0.9747                          | 0.8923                             |

**Figura 8f: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Marcha y Equilibrios Semana 52 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 8f muestran una tendencia hacia la mejora de la marcha y el equilibrio en la UHDRS TMS en los pacientes tratados con pridopidina HD1 a las 52 semanas, con significación para los pacientes que recibieron 45 mg bid de pridopidina.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al día | 90 mg<br>dos<br>veces<br>al día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al día |
|--------------------|---------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| N                  | 12      | 17                              | 17                                | 11                              | 18                                 |
| Línea de base      | 2.3     | 2.8                             | 2.6                               | 2.6                             | 2.4                                |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.94                           | -0.53                             | -0.49                           | -0.4                               |
| Valor p            |         | 0.0445                          | 0.2294                            | 0.3056                          | 0.3797                             |

**Figura 8g: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Corea Semana 26 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 8g no muestran ninguna mejora significativa en la corea UHDRS TMS en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al día | 90 mg<br>dos<br>veces<br>al día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al día |
|--------------------|---------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| N                  | 81      | 75                              | 79                                | 81                              | 81                                 |
| Línea de base      | 11.4    | 10.9                            | 11                                | 11.2                            | 10.9                               |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.92                            | 0.81                              | 0.36                            | 1.05                               |
| Valor p            |         | 0.1083                          | 0.1501                            | 0.5185                          | 0.0609                             |

**Figura 8h: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Corea Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 8h muestran una tendencia a la mejora en la corea UHDRS TMS en los pacientes tratados con pridopidina HD1 a las 26 semanas, con significación para los pacientes que recibieron 90 mg bid de pridopidina.

|                         | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al día | 90 mg<br>dos<br>veces<br>al día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al día |
|-------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| N                       | 17                              | 17                                | 11                              | 18                                 |
| Wk26 $\Delta$ a placebo | -1.4                            | -2.07                             | -2.52                           | -1.08                              |
| Valor p                 | 0.1805                          | 0.0438                            | 0.0271                          | 0.2932                             |

**Figura 8i: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Distonía Semana 26 TODOS.** La tabla siguiente y la

figura 8i muestran una tendencia a la mejoría de la UHDRS TMS distonía en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 4.1     | 3.6                    | 4.1                      | 4.9                    | 4.5                       |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.06                  | -0.34                    | -0.33                  | -0.29                     |
| Valor p            |         | 0.8711                 | 0.3778                   | 0.3845                 | 0.4507                    |

**Figura 8j Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Distonía Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 8j muestran una tendencia a la mejoría en la UHDRS TMS distonía en los pacientes tratados con pridopidina HD1 a las 26 semanas, con significación para los pacientes que recibieron 90 mg bid de pridopidina.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base      | 2.8     | 2.1                    | 2.2                      | 3.2                    | 2.4                       |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.99                  | -0.89                    | -1.56                  | -0.53                     |
| Valor p            |         | 0.1569                 | 0.1082                   | 0.0396                 | 0.4303                    |

**Figura 8k: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Distonía Semana 52** La tabla siguiente y la figura 8k muestran una tendencia a la mejoría en la UHDRS TMS Distonía en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 4.1     | 3.6                    | 4.1                      | 4.9                    | 4.5                       |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.39                  | -0.35                    | -0.27                  | -0.24                     |
| Valor p            |         | 0.4358                 | 0.4795                   | 0.5858                 | 0.6382                    |

**Figura 8l: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Distonía Semana 52 Estadio 1 BL TFC 11-13** La tabla siguiente y la figura 8l muestran una tendencia a la mejoría de la UHDRS TMS distonía en los pacientes tratados con pridopidina HD1 a las 52 semanas, con significación para los pacientes que recibieron 45 mg bid de pridopidina.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base      | 2.8     | 2.1                    | 2.2                      | 3.2                    | 2.4                       |
| $\Delta$ a placebo |         | -1.65                  | -0.1                     | -1.46                  | -0.46                     |
| Valor p            |         | 0.0243                 | 0.8848                   | 0.0575                 | 0.5228                    |

**Figura 8m: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Movimientos Involuntarios Semana 26 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 8m no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS TMS Movimientos Involuntarios en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| N             | 81      | 75                                 | 79                                   | 81                                 | 81                                    |
| Línea de base | 15.6    | 14.4                               | 15.1                                 | 16                                 | 15.4                                  |
| Δ a placebo   |         | 0.89                               | 0.48                                 | 0.01                               | 0.76                                  |
| Valor p       |         | 0.2594                             | 0.5328                               | 0.9873                             | 0.3268                                |

**Figura 8n: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Movimientos Involuntarios Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 8n muestran una mejoría significativa en los Movimientos Involuntarios UHDRS TMS a las 26 semanas en los pacientes tratados con pridopidina HD1 que recibieron 45 mg bid, 67,5 mg bid y 90 mg bid de pridopidina.

|               | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| N             | 12      | 17                                 | 17                                   | 11                                 | 18                                    |
| Línea de base | 11.5    | 12                                 | 12.2                                 | 12.9                               | 13.2                                  |
| Δ a placebo   |         | -2.49                              | -3.07                                | -4                                 | -1.64                                 |
| Valor p       |         | 0.0469                             | 0.0117                               | 0.0033                             | 0.1731                                |

**Figura 8o: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Movimientos Involuntarios Semana 52.** La tabla siguiente y la figura 8o no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS TMS Movimientos Involuntarios en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| N             | 81      | 75                                 | 79                                   | 81                                 | 81                                    |
| Línea de base | 15.6    | 14.4                               | 15.1                                 | 16                                 | 15.4                                  |
| Δ a placebo   |         | 0.02                               | 0.8                                  | -0.26                              | 0.57                                  |
| Valor p       |         | 0.9867                             | 0.4196                               | 0.7893                             | 0.5648                                |

**Figura 8p: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Movimientos Involuntarios Semana 52 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 8p muestran una tendencia a la mejoría de los Movimientos Involuntarios UHDRS TMS en los pacientes tratados con pridopidina HD1 a las 52 semanas, en particular en los pacientes tratados con 45 mg bid y 90 mg bid.

|                  | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>dos veces<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>dos veces<br>al día |
|------------------|---------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| N                | 12      | 17                           | 17                             | 11                           | 18                              |
| Línea de<br>base | 11.5    | 12                           | 12.2                           | 12.9                         | 13.2                            |
| Δ a placebo      |         | -2.73                        | -0.2                           | -3.8                         | 0.8                             |
| Valor p          |         | 0.1487                       | 0.9111                         | 0.0643                       | 0.6751                          |

**Figura 8q: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Excluyendo Corea Semana 52.** La tabla siguiente y la figura 8q no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS TMS excluyendo la corea en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 52 semanas.

|                  | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>dos veces<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>dos veces<br>al día |
|------------------|---------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| N                | 81      | 75                           | 79                             | 81                           | 81                              |
| Línea de<br>base | 35.5    | 33.6                         | 35.9                           | 35.8                         | 35.8                            |
| Δ a placebo      |         | 0.05                         | 1.31                           | 1.67                         | 1.94                            |
| Valor p          |         | 0.9693                       | 0.3495                         | 0.2234                       | 0.1704                          |

**Figura 8r: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Excluyendo Corea Semana 52 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 8r muestran una tendencia a la mejoría en la UHDRS TMS excluyendo la corea en los pacientes tratados con pridopidina HD1 a las 52 semanas, en particular en los pacientes tratados con 45 mg bid y 90 mg bid.

|               | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>dos veces<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>dos veces<br>al día |
|---------------|---------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| N             | 12      | 17                           | 17                             | 11                           | 18                              |
| Línea de base | 28.6    | 25.5                         | 26.4                           | 29.4                         | 27.8                            |
| Δ a placebo   |         | -4.09                        | -0.18                          | -4.92                        | -1.59                           |
| Valor p       |         | 0.083                        | 0.9358                         | 0.0505                       | 0.4924                          |

**Figura 8s: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Excluyendo Distonía Semana 26 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 8s no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS TMS excluyendo la distonía en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces al<br>día | 90 mg<br>dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces al<br>día |
|---------------|---------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| N             | 81      | 75                              | 79                                | 81                              | 81                                 |
| Línea de base | 42.7    | 40.9                            | 42.8                              | 42.1                            | 42.2                               |
| Δ a placebo   |         | 1.39                            | 1.97                              | 1.2                             | 2.4                                |
| Valor p       |         | 0.2733                          | 0.1137                            | 0.3314                          | 0.0539                             |

**Figura 8t: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Excluyendo Distonía Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 8t muestran una tendencia a la mejoría en la UHDRS TMS excluyendo la distonía en

los pacientes tratados con pridopidina HD1, a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base | 34.6    | 33.4                   | 34.1                     | 35.9                   | 36.3                      |
| Δ a placebo   |         | -3.6                   | -2.2                     | -4.35                  | -4.31                     |
| Valor p       |         | 0.1594                 | 0.376                    | 0.1167                 | 0.0842                    |

**Figura 9a: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Evaluación Funcional Total Semana 26 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 9a no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS TFC en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas. La mejora se evidencia en una puntuación TFC más alta.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 18.6    | 19                     | 18.6                     | 18.8                   | 19.1                      |
| Δ a placebo   |         | 0.02                   | 0.09                     | -0.41                  | -0.1                      |
| Valor p       |         | 0.9511                 | 0.8211                   | 0.277                  | 0.7979                    |

**Figura 9b: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Evaluación Funcional Total Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 9b muestran una tendencia a la mejora de la TFC UHDRS en los pacientes tratados con pridopidina HD1, a las 52 semanas, en particular en los pacientes tratados con 45 mg bid.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base | 22.8    | 23.9                   | 23                       | 23.1                   | 22.9                      |
| Δ a placebo   |         | 1.23                   | 1.08                     | 0.87                   | 1.33                      |
| Valor p       |         | 0.0516                 | 0.0696                   | 0.1899                 | 0.0273                    |

**Figura 9c: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Escala de Independencia Semana 26 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 9c muestran una mejora significativa en la UHDRS IS en todos los pacientes tratados con 45 mg de pridopidina a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 76.4    | 76.1                   | 74.6                     | 76.3                   | 75.6                      |
| Δ a placebo   |         | 1.79                   | 0.3                      | 0.78                   | 1.41                      |
| Valor p       |         | 0.0328                 | 0.7124                   | 0.341                  | 0.0887                    |

**Figura 9d: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Escala de Independencia Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 9d muestran la mejoría en la UHDRS IS en pacientes con HD1 tratados con 45 mg bid, después de 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base | 83.8    | 84.1                   | 81.5                     | 84.1                   | 83.1                      |
| Δ a placebo   |         | 4.94                   | 2.27                     | 1.73                   | 2.38                      |
| Valor p       |         | 0.001                  | 0.1126                   | 0.2738                 | 0.0958                    |

**Figura 9e: Cambio respecto al valor basal en la 9e UHDRS Escala de Independencia Semana 52 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 9e no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS IS en todos los pacientes tratados después de 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 76.4    | 76.1                   | 74.6                     | 76.3                   | 75.6                      |
| Δ a placebo   |         | 0.86                   | 0.25                     | -0.07                  | 0.18                      |
| Valor p       |         | 0.5082                 | 0.8431                   | 0.9558                 | 0.8871                    |

**Figura 9f: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Escala de Independencia Semana 52 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 9f muestran una tendencia a la mejoría en la UHDRS IS en los pacientes con HD1 tratados con 45 mg bid, después de 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base | 83.8    | 84.1                   | 81.5                     | 84.1                   | 83.1                      |
| Δ a placebo   |         | 3.05                   | 0.91                     | 1.16                   | -1.61                     |
| Valor p       |         | 0.1289                 | 0.6415                   | 0.5899                 | 0.4193                    |

**Figura 9g: Tareas domésticas a las 52 semanas, HD en estadio inicial (TFC>7).** En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 9g. Se observó una mejoría significativa en las tareas domésticas TFC en los pacientes HD1 y HD2 administrados con 45 mg bid de pridopidina, durante 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 62      | 59                     | 54                       | 56                     | 58                        |
| Línea de base | 1.4     | 1.5                    | 1.4                      | 1.4                    | 1.4                       |
| Δ a placebo   |         | 0.24                   | 0.09                     | 0.16                   | 0.04                      |
| Valor p       |         | 0.0196                 | 0.3829                   | 0.1155                 | 0.7145                    |

**Figura 9h: Nivel asistencial a las 52 semanas, HD en estadio inicial (TFC>7).** En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 9h. Se observó una mejora significativa en TFC nivel de atención en los pacientes HD1 y HD2 administrados con 45 mg bid a 90 mg bid de pridopidina durante 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 62      | 59                     | 54                       | 56                     | 58                        |
| Línea de base      | 2       | 1.9                    | 2                        | 2                      | 2                         |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.12                   | 0.09                     | 0.08                   | 0.04                      |
| Valor p            |         | 0.0044                 | 0.0319                   | 0.0411                 | 0.403                     |

**Figura 10a: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Capacidad Funcional Total Semana 26 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 10a muestran una tendencia a la mejoría de la UHDRS TFC en todos los pacientes tratados con pridopidina después de 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 7.9     | 8.1                    | 7.8                      | 7.8                    | 8                         |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.34                   | 0.21                     | 0.33                   | 0.42                      |
| Valor p            |         | 0.1474                 | 0.3639                   | 0.1465                 | 0.0676                    |

**Figura 10b: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Capacidad Funcional Total Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 10b muestran la mejoría en la UHDRS IS en pacientes tratados con 45 mg bid y 90 mg bid de pridopidina HD1, durante 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base      | 11.8    | 11.5                   | 11.5                     | 11.7                   | 11.8                      |
| $\Delta$ a placebo |         | 1.65                   | 0.84                     | 1.43                   | 1.75                      |
| Valor p            |         | 0.004                  | 0.1245                   | 0.0191                 | 0.0019                    |

**Figura 10c: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Capacidad Funcional Total en la semana 52.** La tabla siguiente y la figura 10c muestran la reducción de la disminución funcional medida por la puntuación TFC en todos los pacientes que recibieron 45 mg bid de pridopidina durante 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 7.9     | 8.1                    | 7.8                      | 7.8                    | 8                         |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.87                   | 0.11                     | 0.19                   | 0.24                      |
| Valor p            |         | 0.0032                 | 0.7042                   | 0.5099                 | 0.4061                    |

**Figura 10d: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Capacidad Funcional Total Semana 52 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 10d muestran una reducción estadísticamente significativa de la disminución funcional medida por la TFC en el paciente HD1, que recibió 45 mg bid de pridopidina durante 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base      | 11.8    | 11.5                   | 11.5                     | 11.7                   | 11.8                      |
| $\Delta$ a placebo |         | 1.89                   | -0.03                    | 0.99                   | 1.06                      |
| Valor p            |         | 0.0059                 | 0.9588                   | 0.1678                 | 0.1154                    |

**Figura 10e: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Capacidad Funcional Total Semana 52 Estadio 2 BL TFC 7-10.** La tabla siguiente y la figura 10e muestran una reducción estadísticamente significativa de la disminución funcional medida por la TFC en los pacientes con HD2 que recibieron 45 mg bid de pridopidina durante 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 50      | 42                     | 37                       | 45                     | 40                        |
| Línea de base      | 8.3     | 8.2                    | 8.4                      | 8.5                    | 8.2                       |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.94                   | 0.64                     | 0.51                   | 0.03                      |
| Valor p            |         | 0.009                  | 0.0924                   | 0.1448                 | 0.9331                    |

**Figura 11a: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas ADL Semana 26 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 11a muestran una tendencia a la mejora en ADL finanzas medida como parte de la puntuación UHDRS TFC en todos los pacientes que recibieron pridopidina durante 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 4       | 4.1                    | 3.9                      | 4                      | 4                         |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.22                   | 0.16                     | 0.31                   | 0.38                      |
| Valor p            |         | 0.1782                 | 0.3184                   | 0.0543                 | 0.0168                    |

**Figura 11b: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas ADL Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 11b muestran una mejoría estadísticamente significativa en ADL finanzas medida como parte de la puntuación TFC en los pacientes con HD1 que recibieron todas las dosis de pridopidina durante 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base      | 5.8     | 5.7                    | 5.8                      | 5.9                    | 5.9                       |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.92                   | 0.65                     | 0.97                   | 1.12                      |
| Valor p            |         | 0.0012                 | 0.0168                   | 0.0017                 | <.0001                    |

**Figura 11c: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas ADL Semana 26 Estadio 2 BL TFC 7-10.** La tabla siguiente y la figura 11c muestran una mejoría estadísticamente significativa en ADL finanzas medida como parte de la puntuación TFC en los pacientes HD2, que recibieron la dosis más alta de pridopidina durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 50      | 42                     | 37                       | 45                     | 40                        |
| Línea de base | 4.4     | 4.3                    | 4.4                      | 4.5                    | 4.2                       |
| Δ a placebo   |         | 0.33                   | 0.26                     | 0.3                    | 0.46                      |
| Valor p       |         | 0.1492                 | 0.2634                   | 0.1674                 | 0.0459                    |

**Figura 11d: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas ADL Semana 52 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 11d muestran una mejora estadísticamente significativa en ADL finanzas medida como parte de la puntuación UHDRS TFC en todos los pacientes que recibieron 45 mg bid de pridopidina durante 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 4       | 4.1                    | 3.9                      | 4                      | 4                         |
| Δ a placebo   |         | 0.46                   | 0.1                      | 0.17                   | 0.1                       |
| Valor p       |         | 0.0164                 | 0.5831                   | 0.3558                 | 0.6018                    |

**Figura 11e: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas ADL Semana 52 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 11e muestran una mejora estadísticamente significativa en ADL finanzas medida como parte de la puntuación TFC en pacientes con HD1, que recibieron 45 mg bid de pridopidina durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base | 5.8     | 5.7                    | 5.8                      | 5.9                    | 5.9                       |
| Δ a placebo   |         | 0.77                   | -0.18                    | 0.4                    | 0.64                      |
| Valor p       |         | 0.0277                 | 0.5997                   | 0.2805                 | 0.0697                    |

**Figura 11f: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas ADL Semana 26 Estadio 2 BL TFC 7-10.** La tabla siguiente y la figura 11f muestran una mejora estadísticamente significativa en ADL finanzas medida como parte de la puntuación TFC en los pacientes HD2, que recibieron 45 -90 mg bid de pridopidina durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 50      | 42                     | 37                       | 45                     | 40                        |
| Línea de base | 4.4     | 4.3                    | 4.4                      | 4.5                    | 4.2                       |
| Δ a placebo   |         | 0.7                    | 0.54                     | 0.56                   | 0.18                      |
| Valor p       |         | 0.0045                 | 0.0407                   | 0.0199                 | 0.4962                    |

**Figura 12a: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas Semana 26 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 12a no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS TFC finanzas en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 1.6     | 1.8                    | 1.7                      | 1.7                    | 1.7                       |
| Δ a placebo   |         | 0.1                    | 0.05                     | 0.15                   | 0.21                      |
| Valor p       |         | 0.3629                 | 0.6131                   | 0.1389                 | 0.0449                    |

**Figura 12b: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 12b muestran una mejoría estadísticamente significativa en las finanzas UHDRS TFC en los pacientes HD1, que recibieron  $\geq 67,5$  mg bid de pridopidina durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base | 2.8     | 2.9                    | 2.8                      | 2.9                    | 2.9                       |
| Δ a placebo   |         | 0.25                   | 0.31                     | 0.43                   | 0.44                      |
| Valor p       |         | 0.1183                 | 0.0494                   | 0.0162                 | 0.0062                    |

**Figura 12c: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas Semana 52.** La tabla siguiente y la figura 12c muestran una mejoría estadísticamente significativa en TFC finanzas en los pacientes con HD1, que recibieron 45 mg bid de pridopidina durante 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 1.6     | 1.8                    | 1.7                      | 1.7                    | 1.7                       |
| Δ a placebo   |         | 0.31                   | 0.05                     | 0.16                   | 0.05                      |
| Valor p       |         | 0.0143                 | 0.6644                   | 0.1976                 | 0.7059                    |

**Figura 12d: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas Semana 52 Estadio 2 BL TFC 7-10.** La tabla siguiente y la figura 12b muestran una mejoría estadísticamente significativa en la UHDRS TFC finanzas en los pacientes HD2, que recibieron 45 y 90 mg bid de pridopidina durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 50      | 42                     | 37                       | 45                     | 40                        |
| Línea de base | 1.8     | 1.9                    | 1.9                      | 1.9                    | 1.8                       |
| Δ a placebo   |         | 0.39                   | 0.23                     | 0.4                    | 0.01                      |
| Valor p       |         | 0.0336                 | 0.24                     | 0.0248                 | 0.9559                    |

**Figura 13a: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Tareas domésticas Semana 26 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 13a no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS TFC tareas domésticas en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 1.2     | 1.3                    | 1.3                      | 1.2                    | 1.2                       |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.01                  | 0.02                     | 0                      | 0.06                      |
| Valor p            |         | 0.9015                 | 0.8331                   | 0.977                  | 0.438                     |

**Figura 13b: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Tareas Domésticas Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 13b muestran una tendencia a la mejoría en TFC tareas domésticas en los pacientes HD1 que recibieron pridopidina durante 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base      | 2       | 1.8                    | 1.9                      | 1.7                    | 1.9                       |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.34                   | 0.21                     | 0.34                   | 0.47                      |
| Valor p            |         | 0.0589                 | 0.2169                   | 0.0872                 | 0.0079                    |

**Figura 13c: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Tareas domésticas Semana 52 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 13c no muestran ninguna mejora significativa en las tareas domésticas UHDRS TFC en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 59      | 56                     | 59                       | 62                     | 67                        |
| Línea de base      | 1.3     | 1.3                    | 1.3                      | 1.2                    | 1.2                       |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.23                   | -0.03                    | 0.05                   | 0.04                      |
| Valor p            |         | 0.0647                 | 0.7825                   | 0.6869                 | 0.7093                    |

**Figura 13d: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Tareas Domésticas Semana 52 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 13d muestran una mejoría estadísticamente significativa en las tareas domésticas TFC en los pacientes HD1 que recibieron 45 mg bid de pridopidina durante 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base      | 2       | 1.8                    | 1.9                      | 1.7                    | 1.9                       |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.49                   | 0.05                     | 0.1                    | 0.23                      |
| Valor p            |         | 0.0161                 | 0.7793                   | 0.6442                 | 0.2463                    |

**Figura 14a: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC ADL Semana 26 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 14a no muestran ninguna mejora significativa en la TFC ADL en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 2.4     | 2.3                    | 2.2                      | 2.3                    | 2.3                       |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.12                   | 0.09                     | 0.14                   | 0.17                      |
| Valor p            |         | 0.205                  | 0.3427                   | 0.1296                 | 0.0773                    |

**Figura 14b: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC ADL Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 14b muestran una mejora estadísticamente significativa en la TFC ADL de la UHDRS en los pacientes con HD1 que recibieron 45 mg bid, 90 mg bid y 112,5 mg bid de pridopidina durante 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base      | 2.9     | 2.8                    | 2.9                      | 3                      | 3                         |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.65                   | 0.34                     | 0.58                   | 0.7                       |
| Valor p            |         | 0.0011                 | 0.0715                   | 0.0062                 | 0.0003                    |

**Figura 14c: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC ADL Semana 52 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 14c no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS TFC ADL en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 2.4     | 2.3                    | 2.2                      | 2.3                    | 2.3                       |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.14                   | 0.03                     | -0.01                  | 0.03                      |
| Valor p            |         | 0.2216                 | 0.7943                   | 0.9318                 | 0.7868                    |

**Figura 14d: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC ADL Semana 52 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 14d muestran una mejora estadísticamente significativa en la TFC ADL de la UHDRS en los pacientes con HD1 que recibieron 45 mg bid o 112,5 mg bid de pridopidina durante 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base      | 2.9     | 2.8                    | 2.9                      | 3                      | 3                         |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.62                   | 0.21                     | 0.42                   | 0.46                      |
| Valor p            |         | 0.0044                 | 0.3054                   | 0.0646                 | 0.0345                    |

**Figura 14e: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC ADL Semana 52 Estadio 2 BL TFC 7-10.** La tabla siguiente y la figura 14e muestran una mejora estadísticamente significativa en la TFC ADL de la UHDRS en los pacientes con HD2 que recibieron 45 mg bid de pridopidina durante 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día |
|--------------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| N                  | 50      | 42                                 | 37                                         | 45                                       | 40                                          |
| Línea de base      | 2.6     | 2.5                                | 2.5                                        | 2.5                                      | 2.4                                         |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.27                               | 0.31                                       | 0.16                                     | 0.15                                        |
| Valor p            |         | 0.0356                             | 0.0244                                     | 0.1894                                   | 0.2776                                      |

**Figura 15a: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Nivel de Atención Semana 52 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 15a no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS TFC nivel de atención en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 90 mg dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día |
|--------------------|---------|---------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|
| N                  | 59      | 56                              | 59                                         | 62                              | 67                                          |
| Línea de base      | 1.9     | 1.9                             | 1.9                                        | 1.9                             | 1.9                                         |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.09                            | 0                                          | -0.08                           | -0.03                                       |
| Valor p            |         | 0.1153                          | 0.9365                                     | 0.1509                          | 0.5713                                      |

**Figura 15b: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Nivel de Atención Semana 52 Estadio 2 BL TFC 7-10.** La tabla siguiente y la figura 15b muestran una mejoría estadísticamente significativa en la UHDRS TFC nivel de atención en los pacientes HD2 que recibieron 45 mg bid de pridopidina durante 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día |
|--------------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| N                  | 50      | 42                                 | 37                                         | 45                                       | 40                                          |
| Línea de base      | 1.9     | 1.9                                | 2                                          | 2                                        | 2                                           |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.13                               | 0.12                                       | 0.1                                      | 0.03                                        |
| Valor p            |         | 0.0156                             | 0.0395                                     | 0.0585                                   | 0.6168                                      |

**Figura 16a: Cambio respecto al valor basal en la Puntuación total del participante en HD-QoL Semana 26 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 16a no muestran una mejora significativa de la HD-QoL en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día |
|--------------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| N                  | 81      | 75                                 | 79                                         | 81                                       | 81                                          |
| Línea de base      | 68.1    | 67.3                               | 76.5                                       | 73.3                                     | 69.9                                        |
| $\Delta$ a placebo |         | 1.91                               | 8.7                                        | 6.95                                     | -1.36                                       |
| Valor p            |         | 0.6775                             | 0.0572                                     | 0.1251                                   | 0.7663                                      |

**Figura 16b: Cambio respecto al valor basal en la Puntuación Total del Participante en HD-QoL Semana 26 Estadio 2 BL TFC 7-10.** La tabla siguiente y la figura 16b muestran una mejoría significativa de la HD-QoL en los pacientes con HD2 tratados con 67,5 mg bid de pridopidina a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 50      | 42                     | 37                       | 45                     | 40                        |
| Línea de base | 62.5    | 64.3                   | 82.8                     | 74.3                   | 78                        |
| Δ a placebo   |         | 3.22                   | 16.33                    | 10.64                  | 4.29                      |
| Valor p       |         | 0.5601                 | 0.0054                   | 0.0566                 | 0.4577                    |

**Figura 17a: Cambio respecto al valor basal en PBA Puntuación total Semana 26 TODOS, conjunto de análisis completo.** La tabla siguiente y la figura 17a muestran el cambio en el valor basal de la puntuación total de la PBA en los pacientes tratados con pridopidina a las 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 12      | 10.9                   | 13.8                     | 11.2                   | 11.8                      |
| Δ a placebo   |         | -0.46                  | -1.83                    | 0.51                   | -1.85                     |
| Valor p       |         | 0.7838                 | 0.2748                   | 0.7567                 | 0.2659                    |

**Figura 17b: Cambio respecto al valor basal en la Puntuación Total PBA Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 17b muestran una tendencia a la mejora en la puntuación total de la PBA en los pacientes HD1 que recibieron pridopidina durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base | 8.8     | 8.1                    | 10.2                     | 4                      | 7.7                       |
| Δ a placebo   |         | -4.83                  | -9.22                    | -4.74                  | -7.08                     |
| Valor p       |         | 0.319                  | 0.0533                   | 0.3721                 | 0.1351                    |

**Figura 17c: Cambio respecto al valor basal en PBA Estado de Ánimo Depresivo, Gravedad x Frecuencia Semana 26 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 17c no muestran ninguna mejora significativa en el estado de ánimo depresivo PBD en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 1.5     | 1.8                    | 1.9                      | 1.2                    | 1.3                       |
| Δ a placebo   |         | -0.29                  | -0.65                    | -0.34                  | -0.52                     |
| Valor p       |         | 0.4015                 | 0.0583                   | 0.3174                 | 0.1237                    |

**Figura 17d: Cambio respecto al valor basal en PBA Estado de Ánimo Depresivo, Gravedad x Frecuencia Semana**

**26 Estadío 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 17d no muestran ninguna mejora significativa en el estado de PBA ánimo depresivo en los pacientes tratados con pridopidina HD1 a las 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día |
|--------------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| N                  | 12      | 17                                 | 17                                   | 11                                 | 18                                    |
| Línea de base      | 1.9     | 1.3                                | 2.2                                  | 0.8                                | 1.1                                   |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.63                              | -2.01                                | -0.84                              | -1.43                                 |
| Valor p            |         | 0.5782                             | 0.0704                               | 0.4957                             | 0.1942                                |

**Figura 17e: PBA Cambio respecto al valor basal en la puntuación total Semana 52 Conjunto de análisis completo.** La tabla siguiente y la figura 17e muestran la tendencia a la mejora en la puntuación total PBA en los pacientes tratados con 45 mg bid de pridopidina a las 52 semanas.

|                    |    |        |        |       |        |
|--------------------|----|--------|--------|-------|--------|
| N                  | 81 | 75     | 79     | 81    | 81     |
| Línea de base      | 12 | 10.9   | 13.8   | 11.2  | 11.8   |
| $\Delta$ a placebo |    | -3.98  | -0.63  | -0.38 | 0.3    |
| Valor p            |    | 0.0603 | 0.7602 | 0.851 | 0.8845 |

**Figura 17f: Cambio respecto al valor basal en la Puntuación Total PBA Semana 52 Conjunto de análisis completo BL TFC  $\geq 7$ .** La tabla siguiente y la figura 17f muestran la tendencia a la mejoría en la puntuación total PBA en los pacientes tratados con 45 mg bid de pridopidina HD1 y HD2 a las 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día |
|--------------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| N                  | 62      | 59                                 | 54                                   | 56                                 | 58                                    |
| Línea de base      | 11.4    | 10.1                               | 14.4                                 | 10.9                               | 10.4                                  |
| $\Delta$ a placebo |         | -2.74                              | 0.61                                 | 0.9                                | 1.4                                   |
| Valor p            |         | 0.1911                             | 0.7785                               | 0.6653                             | 0.5171                                |

**Figura 17g: Cambio respecto al valor basal PBA Irritabilidad, Gravedad x Frecuencia Semana 52 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 17g muestran una mejoría significativa de la PBA irritabilidad en la mayoría de los pacientes tratados con pridopidina (excluidos los tratados con 67,5 mg bid) a las 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día |
|--------------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| N                  | 81      | 75                                 | 79                                   | 81                                 | 81                                    |
| Línea de base      | 2       | 1.6                                | 1.7                                  | 1.4                                | 1.5                                   |
| $\Delta$ a placebo |         | -1.03                              | -0.63                                | -1.01                              | -0.84                                 |
| Valor p            |         | 0.0126                             | 0.1176                               | 0.0108                             | 0.0419                                |

**Figura 17h: Cambio respecto al valor basal en PBA Irritabilidad, Gravedad x Frecuencia Semana 52 Estadío 3-5 BL TFC 0-6.** La tabla siguiente y la figura 17h muestran una mejora significativa de la PBA irritabilidad en los pacientes tratados con pridopidina con TFC basal 0-6 a las 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 19      | 16                     | 25                       | 25                     | 23                        |
| Línea de base | 1.3     | 0.9                    | 0.9                      | 1.3                    | 1.6                       |
| Δ a placebo   |         | -2.42                  | -1.78                    | -1.79                  | -1.71                     |
| Valor p       |         | 0.0165                 | 0.0429                   | 0.0422                 | 0.0542                    |

**Figura 17i: Cambio respecto al valor basal en PBA Falta de iniciativa (apatía), Gravedad x Frecuencia Semana 26 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 17i no muestran ninguna mejora significativa de la PBA apatía en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 2.6     | 2.5                    | 3.1                      | 2.9                    | 3                         |
| Δ a placebo   |         | -0.87                  | -0.53                    | -0.2                   | -0.26                     |
| Valor p       |         | 0.1235                 | 0.3437                   | 0.7198                 | 0.6445                    |

**Figura 17j: Cambio respecto al valor basal en PBA Falta de Iniciativa (Apatía), Gravedad x Frecuencia Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 17j muestran la tendencia a la mejoría de la PBA apatía en los pacientes HD1 que recibieron pridopidina durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base | 1.2     | 1                      | 1.3                      | 0.4                    | 1.5                       |
| Δ a placebo   |         | -1.85                  | -1.51                    | -1.46                  | -2.62                     |
| Valor p       |         | 0.0703                 | 0.1267                   | 0.1822                 | 0.0089                    |

**Figura 17k: Cambio respecto al valor basal en PBA Falta de Iniciativa (Apatía), Gravedad x Frecuencia Semana 52 Conjunto de análisis completo.** La tabla siguiente y la figura 17k muestran la tendencia a la mejoría de la PBA apatía en los pacientes en estadio 1 de BL que recibieron pridopidina durante 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 2.6     | 2.5                    | 3.1                      | 2.9                    | 3                         |
| Δ a placebo   |         | -1.27                  | 0.26                     | -0.12                  | -0.04                     |
| Valor p       |         | 0.0704                 | 0.7052                   | 0.8599                 | 0.9523                    |

**Figura 17l: PBA Cambio respecto al valor basal en PBA Falta de Iniciativa (Apatía), Gravedad x Frecuencia Semana 52 1 BL TFC >7.** La tabla siguiente y la figura 17l muestran la tendencia a la mejoría de la PBA apatía en los pacientes tratados con pridopidina HD1 y HD2 durante 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día | Placebo |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|---------|
| N             |         | 62                     | 59                       | 54                     | 56                        | 58      |
| Línea de base |         | 2.5                    | 2                        | 3                      | 2.7                       | 2.8     |
| Δ a placebo   |         |                        | -1.39                    | -0.29                  | -0.02                     | 0.26    |
| Valor p       |         |                        | 0.0608                   | 0.703                  | 0.9734                    | 0.7346  |

**Figura 17m: Cambio respecto al valor basal en PBA Obsesivo-Compulsivo, Severidad x Frecuencia Semana 26 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 17m no muestran ninguna mejora significativa de la PBA O-C en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 1.2     | 1.1                    | 1.3                      | 1.1                    | 1                         |
| Δ a placebo   |         | 0.1                    | -0.45                    | -0.12                  | -0.63                     |
| Valor p       |         | 0.8081                 | 0.2512                   | 0.7541                 | 0.1061                    |

**Figura 17n: Cambio respecto al valor basal en PBA Obsesivo-Compulsivo, Gravedad x Frecuencia Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 17n muestran una mejora estadísticamente significativa de la PBA O-C en los pacientes con HD1 que recibieron pridopidina durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base | 0       | 1                      | 0.4                      | 0.1                    | 0.1                       |
| Δ a placebo   |         | -2.11                  | -2.03                    | -1.71                  | -1.73                     |
| Valor p       |         | 0.0035                 | 0.0035                   | 0.0251                 | 0.0114                    |

**Figura 17o: Cambio respecto al valor basal en PBA Obsesivo-Compulsivo, Severidad x Frecuencia Semana 52 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 17o no muestran ninguna mejora significativa de la PBA O-C en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 1.2     | 1.1                    | 1.3                      | 1.1                    | 1                         |
| Δ a placebo   |         | -0.24                  | -0.28                    | -0.13                  | -0.12                     |
| Valor p       |         | 0.5733                 | 0.5068                   | 0.7508                 | 0.7789                    |

**Figura 17p: Cambio respecto al valor basal en PBA Obsesivo-Compulsivo, Gravedad x Frecuencia Semana 52 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 17p muestran una mejora estadísticamente significativa de la PBA

O-C en los pacientes con HD1 que recibieron pridopidina durante 52 semanas

|                    | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día |
|--------------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| N                  | 12      | 17                                 | 17                                   | 11                                 | 18                                    |
| Línea de base      | 0       | 1                                  | 0.4                                  | 0.1                                | 0.1                                   |
| $\Delta$ a placebo |         | -2.73                              | -3.24                                | -2.47                              | -2.73                                 |
| Valor p            |         | 0.007                              | 0.0011                               | 0.021                              | 0.005                                 |

**Figura 17q: Cambio respecto al valor basal en PBA Comportamiento Desorientado, Gravedad x Frecuencia Semana 26 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 17q no muestran ninguna mejora significativa en la PBA Comportamiento Desorientado en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día |
|--------------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| N                  | 81      | 75                                 | 79                                   | 81                                 | 81                                    |
| Línea de base      | 0.6     | 0.4                                | 0.8                                  | 0.6                                | 0.6                                   |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.2                               | -0.28                                | -0.09                              | -0.08                                 |
| Valor p            |         | 0.2864                             | 0.1357                               | 0.607                              | 0.6771                                |

**Figura 17r: Cambio respecto al valor basal en PBA Comportamiento Desorientado, Gravedad x Frecuencia Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 17r muestran una mejoría significativa en la PBA Comportamiento Desorientado en los pacientes con HD1 que recibieron 45 mg bid o 112,5 mg bid de pridopidina a las 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día |
|--------------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| N                  | 12      | 17                                 | 17                                   | 11                                 | 18                                    |
| Línea de base      | 0.1     | 0                                  | 0.3                                  | 0                                  | 0.3                                   |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.19                              | -0.16                                | -0.16                              | -0.18                                 |
| Valor p            |         | 0.0381                             | 0.0615                               | 0.093                              | 0.0357                                |

**Figura 18a: Cambio respecto al valor basal en la prueba *Timed Up and Go* (seg) Semana 26 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 18a no muestran ninguna mejora significativa en la prueba *Timed Up and Go* en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día |
|--------------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| N                  | 81      | 75                                 | 79                                   | 81                                 | 81                                    |
| Línea de base      | 12.1    | 12.1                               | 10.4                                 | 10.3                               | 11.6                                  |
| $\Delta$ a placebo |         | -2.16                              | -0.09                                | -1.54                              | -2.33                                 |
| Valor p            |         | 0.1765                             | 0.9571                               | 0.3255                             | 0.1456                                |

**Figura 18b: Cambio respecto al valor basal en la prueba *Timed Up and Go* (seg) Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-**

13. La tabla siguiente y la figura 18b muestran una tendencia a la mejora en la prueba *Timed Up and Go* en los pacientes con HD1 tratados con pridopidina a las 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base      | 9.7     | 8.6                    | 8.7                      | 9.6                    | 9.4                       |
| $\Delta$ a placebo |         | -6.98                  | -5.59                    | -5.87                  | -7.24                     |
| Valor p            |         | 0.0612                 | 0.1259                   | 0.1498                 | 0.0482                    |

**Figura 18c: Cambio respecto al valor basal en la prueba *Timed Up and Go* (seg) Semana 52.** La tabla siguiente y la figura 18c no muestran ninguna mejora estadísticamente significativa en la prueba *Timed Up and Go* en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 12.1    | 12.1                   | 10.4                     | 10.3                   | 11.6                      |
| $\Delta$ a placebo |         | -1.49                  | -0.74                    | 0.22                   | -0.47                     |
| Valor p            |         | 0.0899                 | 0.4022                   | 0.7918                 | 0.595                     |

**Figura 18d: Cambio respecto al valor basal en la prueba *Timed Up and Go* (seg) Semana 52 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 18d muestran la tendencia a la mejoría en la prueba *Timed Up and Go* en pacientes con HD1 tratados con pridopidina a las 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base      | 9.7     | 8.6                    | 8.7                      | 9.6                    | 9.4                       |
| $\Delta$ a placebo |         | -5.26                  | -4.65                    | -4.02                  | -5.13                     |
| Valor p            |         | 0.0627                 | 0.0921                   | 0.1859                 | 0.0652                    |

**Figura 19a: Cambio respecto al valor basal en la Puntuación Total Walk-12 Semana 26 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 19a no muestran ninguna mejora significativa en el TS Walk-12 en todos los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 31.5    | 32.1                   | 32.8                     | 29.7                   | 29.7                      |
| $\Delta$ a placebo |         | -2.45                  | 0.13                     | 1.7                    | -4.71                     |
| Valor p            |         | 0.3359                 | 0.9604                   | 0.4931                 | 0.0622                    |

**Figura 19b: Cambio respecto al valor basal en la Puntuación Total Walk-12 Semana 26 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 19b muestran una mejoría estadísticamente significativa en el TS Walk-12 en los pacientes con HD1 tratados con pridopidina a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base | 21.2    | 6.3                    | 12.3                     | 17.7                   | 13                        |
| Δ a placebo   |         | -9.63                  | -7.45                    | -10.88                 | -9.38                     |
| Valor p       |         | 0.0241                 | 0.054                    | 0.0116                 | 0.0173                    |

**Figura 19c: Cambio respecto al valor basal en la Puntuación Total Walk-12 Semana 26 Estadio 3-5 BL TFC 0-6.** La tabla siguiente y la figura 19c no muestran ninguna mejora significativa en el ST Walk-12 en los pacientes en fase tardía tratados con pridopidina (BL TFC 0-6) a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 19      | 16                     | 25                       | 25                     | 23                        |
| Línea de base | 56.6    | 55.4                   | 48.3                     | 39.6                   | 45.9                      |
| Δ a placebo   |         | -1.97                  | -4.7                     | -3.18                  | -14.22                    |
| Valor p       |         | 0.7524                 | 0.4242                   | 0.5934                 | 0.0151                    |

**Figura 19d: Cambio respecto al valor basal en la Puntuación Total Walk-12 Semana 52 TODOS.** La tabla siguiente y la figura 19d no muestran ninguna mejora estadísticamente significativa en el TS Walk-12 en los pacientes tratados con pridopidina a las 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 31.5    | 32.1                   | 32.8                     | 29.7                   | 29.7                      |
| Δ a placebo   |         | 1.62                   | 3.01                     | 2.53                   | 0.56                      |
| Valor p       |         | 0.6486                 | 0.3891                   | 0.4587                 | 0.8738                    |

**Figura 19e: Cambio respecto al valor basal en la Puntuación Total Walk-12 Semana 52 Estadio 1 BL TFC 11-13.** La tabla siguiente y la figura 19e muestran una mejoría estadísticamente significativa en el TS Walk-12 en pacientes con HD1 tratados con 90 mg bid de pridopidina a las 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base | 21.2    | 6.3                    | 12.3                     | 17.7                   | 13                        |
| Δ a placebo   |         | -5.86                  | -8.57                    | -13.6                  | -4.13                     |
| Valor p       |         | 0.3018                 | 0.1032                   | 0.0193                 | 0.4534                    |

**Figura 20a: Cambio respecto al valor basal en la escala de independencia UHDRS Semana 26 BL TFC <7.** La tabla siguiente y la figura 20a no muestran ninguna mejoría significativa en la UHDRS IS en los pacientes tratados con pridopidina que tenían BL TFC inferior a 7, a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 19      | 16                     | 25                       | 25                     | 23                        |
| Línea de base | 65.5    | 63.8                   | 64.8                     | 68.2                   | 66.3                      |
| Δ a placebo   |         | 0.3                    | -0.44                    | 0.2                    | 1.65                      |
| Valor p       |         | 0.8796                 | 0.8027                   | 0.9116                 | 0.3578                    |

**Figura 20b: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Escala de Independencia Semana 26 BL TFC ≥7.** La tabla siguiente y la figura 20b muestran una mejoría estadísticamente significativa en la UHDRS IS en los pacientes tratados con 45 mg bid de pridopidina HD1 y HD2, a las 26 semanas.

|                  | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                | 59                     | 54                       | 56                     | 58                        |
| Wk26 Δ a placebo | 2.22                   | 0.99                     | 1.48                   | 1.51                      |
| Valor p          | 0.0128                 | 0.2755                   | 0.0949                 | 0.0919                    |

**Figura 20c: Cambio respecto al valor basal en la escala de independencia UHDRS Semana 52 BL TFC <7.** La tabla siguiente y la figura 20a no muestran ninguna mejoría significativa en la UHDRS IS en los pacientes tratados con pridopidina con TFC basal inferior a 7, a las 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 19      | 16                     | 25                       | 25                     | 23                        |
| Línea de base | 65.5    | 63.8                   | 64.8                     | 68.2                   | 66.3                      |
| Δ a placebo   |         | -1.85                  | -3.46                    | -5.25                  | -0.52                     |
| Valor p       |         | 0.5799                 | 0.2415                   | 0.0779                 | 0.8613                    |

**Figura 20d: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Escala de Independencia Semana 52 BL TFC ≥7.** La tabla siguiente y la figura 20d muestran una mejoría estadísticamente significativa en la UHDRS IS en los pacientes tratados con 90 mg bid de pridopidina HD1 y HD2 a las 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 62      | 59                     | 54                       | 56                     | 58                        |
| Línea de base | 79.8    | 79.4                   | 79.2                     | 79.9                   | 79.3                      |
| Δ a placebo   |         | 1.99                   | 2.22                     | 2.79                   | 0.44                      |
| Valor p       |         | 0.1047                 | 0.0788                   | 0.0228                 | 0.7301                    |

Las Figuras 21a-21p, 22a-22b, 23a-23b, 24a-24b son gráficos que comparan las características en pacientes con HD en estadio temprano (TFC≥7, HD1 y HD2) o tardío (TFC<7).

**Figura 21a: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Capacidad Funcional Total Semana 26 BL TFC <7.** La tabla siguiente y la figura 21a no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS TFC en los pacientes en estadio avanzado tratados con pridopidina, a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| N             | 62      | 59                                 | 54                                         | 56                                       | 58                                          |
| Línea de base | 8.9     | 9.2                                | 9.4                                        | 9.1                                      | 9.3                                         |
| Δ a placebo   |         | 0.56                               | 0.33                                       | 0.61                                     | 0.67                                        |
| Valor p       |         | 0.0359                             | 0.215                                      | 0.0199                                   | 0.0125                                      |

**Figura 21b: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Capacidad Funcional Total Semana 26 BL TFC ≥7.** La tabla siguiente y la figura 21b muestran una mejoría estadísticamente significativa en UHDRS TFC en los pacientes tratados con 45 mg bid y 90 mg bid y más de pridopidina HD1 y HD2, a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| N             | 62      | 59                                 | 54                                         | 56                                       | 58                                          |
| Línea de base | 8.9     | 9.2                                | 9.4                                        | 9.1                                      | 9.3                                         |
| Δ a placebo   |         | 0.56                               | 0.33                                       | 0.61                                     | 0.67                                        |
| Valor p       |         | 0.0359                             | 0.215                                      | 0.0199                                   | 0.0125                                      |

**Figura 21c: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas ADL Semana 26 BL TFC <7.** La tabla siguiente y la figura 21c no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS TFC Finanzas ADL en los pacientes en estadio avanzado tratados con pridopidina, a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| N             | 19      | 16                                 | 25                                         | 25                                       | 23                                          |
| Línea de base | 2       | 2                                  | 1.9                                        | 2.2                                      | 2.3                                         |
| Δ a placebo   |         | -0.34                              | -0.06                                      | 0.28                                     | 0.03                                        |
| Valor p       |         | 0.3239                             | 0.8408                                     | 0.3747                                   | 0.9361                                      |

**Figura 21d: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas ADL semana 26 BL TFC ≥7.** La tabla siguiente y la figura 21d muestran una mejoría estadísticamente significativa en la UHDRS Finanzas ADL en los pacientes tratados con 45 mg bid y 90 mg bid y superior de pridopidina HD1 y HD2, a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| N             | 62      | 59                                 | 54                                         | 56                                       | 58                                          |
| Línea de base | 4.6     | 4.7                                | 4.9                                        | 4.8                                      | 4.7                                         |
| Δ a placebo   |         | 0.46                               | 0.32                                       | 0.47                                     | 0.62                                        |
| Valor p       |         | 0.0114                             | 0.0817                                     | 0.0093                                   | 0.0007                                      |

**Figura 21e: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas Semana 26 BL TFC <7.** La tabla siguiente y la figura 21e no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS ITFC finanzas en los pacientes en estadio avanzado tratados con pridopidina, a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 19      | 16                     | 25                       | 25                     | 23                        |
| Línea de base | 0.5     | 0.5                    | 0.5                      | 0.7                    | 0.7                       |
| Δ a placebo   |         | -0.19                  | -0.1                     | 0.05                   | 0.03                      |
| Valor p       |         | 0.3508                 | 0.5934                   | 0.774                  | 0.8925                    |

**Figura 21f: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas Semana 26 BL TFC ≥7.** La tabla siguiente y la figura 21f muestran una mejora estadísticamente significativa en la UHDRS TFC finanzas en los pacientes tratados con pridopidina 90 mg bid y HD1 y HD2 superiores, a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 62      | 59                     | 54                       | 56                     | 58                        |
| Línea de base | 2       | 2.2                    | 2.2                      | 2.1                    | 2.2                       |
| Δ a placebo   |         | 0.2                    | 0.16                     | 0.27                   | 0.33                      |
| Valor p       |         | 0.0853                 | 0.1865                   | 0.0236                 | 0.0061                    |

**Figura 21g: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC ADL Semana 26 BL TFC <7.** La tabla siguiente y la figura 21g no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS TFC ADL en los pacientes en estadio avanzado tratados con pridopidina, a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 19      | 16                     | 25                       | 25                     | 23                        |
| Línea de base | 1.5     | 1.5                    | 1.4                      | 1.5                    | 1.7                       |
| Δ a placebo   |         | -0.19                  | -0.04                    | 0.18                   | -0.04                     |
| Valor p       |         | 0.3596                 | 0.8518                   | 0.3507                 | 0.8438                    |

**Figura 21h: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC ADL Semana 26 BL TFC ≥7.** La tabla siguiente y la figura 21h muestran una mejoría estadísticamente significativa en la UHDRS TFC ADL en los pacientes tratados con 45 mg bid y 90 mg bid y más de pridopidina HD1 y HD2, a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 62      | 59                     | 54                       | 56                     | 58                        |
| Línea de base | 2.6     | 2.6                    | 2.6                      | 2.6                    | 2.6                       |
| Δ a placebo   |         | 0.24                   | 0.16                     | 0.19                   | 0.27                      |
| Valor p       |         | 0.0176                 | 0.1132                   | 0.0526                 | 0.0076                    |

**Figura 21i: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Capacidad Funcional Total Semana 52 BL TFC <7.** La tabla siguiente y la figura 21i no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS IS en los pacientes en estadio avanzado tratados con pridopidina, a las 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>dos veces<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>dos veces<br>al día |
|--------------------|---------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| N                  | 19      | 16                           | 25                             | 25                           | 23                              |
| Línea de base      | 4.5     | 4.1                          | 4.5                            | 4.9                          | 4.7                             |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.07                         | -0.5                           | -0.64                        | 0.1                             |
| Valor p            |         | 0.9108                       | 0.3933                         | 0.2828                       | 0.8605                          |

**Figura 21j: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Capacidad Funcional Total Semana 52 BL TFC  $\geq 7$ .** La tabla siguiente y la figura 21j muestran la ralentización de la disminución funcional medida por la UHDRS TFC en pacientes con HD1 y HD2 tratados con 45 mg bid y 90 mg bid de pridopidina, a las 52 semanas.

|                         | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>dos veces<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>dos veces<br>al día |
|-------------------------|---------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| N                       | 62      | 59                           | 54                             | 56                           | 58                              |
| Línea de base           | 8.9     | 9.2                          | 9.4                            | 9.1                          | 9.3                             |
| Sm52 $\Delta$ a placebo |         | 1.16                         | 0.36                           | 0.71                         | 0.27                            |
| Valor p                 |         | 0.0003                       | 0.2704                         | 0.0239                       | 0.4144                          |

**Figura 21k: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas ADL Semana 52 BL TFC  $< 7$ .** La tabla siguiente y la figura 21k no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS TFC finanzas ADL en los pacientes en estadio avanzado tratados con pridopidina, a las 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>dos veces<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>dos veces<br>al día |
|--------------------|---------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| N                  | 19      | 16                           | 25                             | 25                           | 23                              |
| Línea de base      | 2       | 2                            | 1.9                            | 2.2                          | 2.3                             |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.01                         | -0.25                          | -0.29                        | -0.22                           |
| Valor p            |         | 0.9863                       | 0.497                          | 0.4368                       | 0.5626                          |

**Figura 21l: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas ADL semana 52 BL TFC  $\geq 7$ .** La tabla siguiente y la figura 21l muestran una mejoría estadísticamente significativa en la UHDRS TFC finanzas ADL en los pacientes con HD1 y HD2 tratados con 45 mg bid y 90 mg bid de pridopidina, a las 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>dos veces<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>dos veces<br>al día |
|--------------------|---------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| N                  | 62      | 59                           | 54                             | 56                           | 58                              |
| Línea de base      | 4.6     | 4.7                          | 4.9                            | 4.8                          | 4.7                             |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.72                         | 0.27                           | 0.53                         | 0.36                            |
| Valor p            |         | 0.0004                       | 0.1926                         | 0.0088                       | 0.0841                          |

**Figura 21m: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas Semana 52 BL TFC  $< 7$ .** La tabla siguiente y la figura 21m no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS TFC finanzas en los pacientes en estadio avanzado tratados con pridopidina, a las 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 19      | 16                     | 25                       | 25                     | 23                        |
| Línea de base | 0.5     | 0.5                    | 0.5                      | 0.7                    | 0.7                       |
| Δ a placebo   |         | 0.29                   | 0.07                     | 0.02                   | 0.04                      |
| Valor p       |         | 0.2468                 | 0.7631                   | 0.9318                 | 0.8543                    |

**Figura 21n: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas Semana 52 BL TFC  $\geq 7$ .** La tabla siguiente y la figura 21n muestran una mejoría estadísticamente significativa en la UHDRS IS en los pacientes con HD1 y HD2 tratados con 45 mg bid y 90 mg bid de pridopidina, a las 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 62      | 59                     | 54                       | 56                     | 58                        |
| Línea de base | 2       | 2.2                    | 2.2                      | 2.1                    | 2.2                       |
| Δ a placebo   |         | 0.35                   | 0.07                     | 0.31                   | 0.12                      |
| Valor p       |         | 0.0171                 | 0.6373                   | 0.0332                 | 0.4466                    |

**Figura 21o: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC ADL Semana 52 BL TFC  $< 7$ .** La tabla siguiente y la figura 21o no muestran ninguna mejora significativa en la UHDRS TFC ADL en los pacientes en estadio avanzado tratados con pridopidina, a las 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 19      | 16                     | 25                       | 25                     | 23                        |
| Línea de base | 1.5     | 1.5                    | 1.4                      | 1.5                    | 1.7                       |
| Δ a placebo   |         | -0.33                  | -0.4                     | -0.39                  | -0.32                     |
| Valor p       |         | 0.178                  | 0.0671                   | 0.073                  | 0.1393                    |

**Figura 21p: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC ADL Semana 52 BL TFC  $\geq 7$ .** La tabla siguiente y la figura 21p muestran una mejoría estadísticamente significativa en la UHDRS TFC ADL en los pacientes HD1 y HD2 tratados con 45 mg bid de pridopidina, a las 52 semanas.

|                  | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                | 62      | 59                     | 54                       | 56                     | 58                        |
| Línea de base    | 2.6     | 2.6                    | 2.6                      | 2.6                    | 2.6                       |
| Sm52 Δ a placebo |         | 0.35                   | 0.22                     | 0.21                   | 0.23                      |
| Valor p          |         | 0.0019                 | 0.0598                   | 0.0545                 | 0.0493                    |

**Figura 22a: Cambio respecto al valor basal en PBA Irritabilidad, Gravedad x Frecuencia Semana 52 BL TFC  $< 7$ .** La tabla siguiente y la figura 22a muestran una mejora estadísticamente significativa de la PBA Irritabilidad en los pacientes en estadio avanzado tratados con pridopidina, a las 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>dos veces<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>dos veces<br>al día |
|--------------------|---------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| N                  | 19      | 16                           | 25                             | 25                           | 23                              |
| Línea de base      | 1.3     | 0.9                          | 0.9                            | 1.3                          | 1.6                             |
| $\Delta$ a placebo |         | -2.42                        | -1.78                          | -1.79                        | -1.71                           |
| Valor p            |         | 0.0165                       | 0.0429                         | 0.0422                       | 0.0542                          |

**Figura 22b: Cambio respecto al valor basal en Irritabilidad PBA, Gravedad x Frecuencia Semana 52 BL TFC  $\geq 7$ .** La tabla siguiente y la figura 22b muestran una mejoría estadísticamente significativa en la PBA Irritabilidad en los pacientes tratados con 90 mg bid de pridopidina HD1 y HD2, a las 52 semanas.

|                         | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>dos veces<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>dos veces<br>al día |
|-------------------------|---------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| N                       | 62      | 59                           | 54                             | 56                           | 58                              |
| Línea de base           | 2.1     | 1.8                          | 2.1                            | 1.4                          | 1.4                             |
| Sm52 $\Delta$ a placebo |         | -0.59                        | -0.33                          | -0.95                        | -0.6                            |
| Valor p                 |         | 0.1789                       | 0.466                          | 0.0311                       | 0.1927                          |

**Figura 23a: Cambio respecto al valor basal en la prueba *Timed Up and Go* (seg) Semana 26 BL TFC  $< 7$ .** La tabla siguiente y la figura 23a no muestran ninguna mejora significativa en la prueba *Timed Up and Go* en los pacientes en estadio avanzado tratados con pridopidina, a las 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>dos veces<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>dos veces<br>al día |
|--------------------|---------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| N                  | 19      | 16                           | 25                             | 25                           | 23                              |
| Línea de base      | 18.9    | 13.8                         | 11.9                           | 11.5                         | 16.2                            |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.5                          | 6.24                           | 1.23                         | -0.99                           |
| Valor p            |         | 0.9181                       | 0.1715                         | 0.7846                       | 0.8295                          |

**Figura 23b: Cambio respecto al valor basal en la prueba *Timed Up and Go* (seg) Semana 26 BL TFC  $\geq 7$ .** La tabla siguiente y la figura 23b muestran una mejoría estadísticamente significativa en la PBA Irritabilidad en los pacientes tratados con 112,5 mg bid de pridopidina HD1 y HD2, a las 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>dos veces<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>dos veces<br>al día |
|--------------------|---------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| N                  | 62      | 59                           | 54                             | 56                           | 58                              |
| Línea de base      | 10      | 11.7                         | 9.7                            | 9.8                          | 9.8                             |
| $\Delta$ a placebo |         | -2.09                        | -2.41                          | -2.37                        | -2.84                           |
| Valor p            |         | 0.1397                       | 0.0933                         | 0.0896                       | 0.0478                          |

**Figura 24a: Cambio respecto al valor basal en la Puntuación total del participante en HD-QoL Semana 26 BL TFC  $< 7$ .** La tabla siguiente y la figura 24a no muestran una mejora significativa de la HD-QoL en los pacientes en estadio avanzado tratados con pridopidina, a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| N             | 19      | 16                                 | 25                                   | 25                                 | 23                                    |
| Línea de base | 94.7    | 113.1                              | 86.3                                 | 93                                 | 79.5                                  |
| Δ a placebo   |         | 4.87                               | 1                                    | 2.61                               | -4.33                                 |
| Valor p       |         | 0.6958                             | 0.9304                               | 0.817                              | 0.7016                                |

**Figura 24b: Cambio respecto al valor basal en la puntuación total del participante en HD-QoL Semana 26 BL TFC  $\geq 7$ .** La tabla siguiente y la figura 24b muestran una mejoría estadísticamente significativa en la PBA Irritabilidad en los pacientes tratados con 67,5 mg bid de pridopidina HD1 y HD2, a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 90 mg dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| N             | 62      | 59                              | 54                                   | 56                              | 58                                    |
| Línea de base | 61.2    | 55.1                            | 73.5                                 | 68.8                            | 67.3                                  |
| Δ a placebo   |         | 0.51                            | 10.63                                | 5.17                            | -0.99                                 |
| Valor p       |         | 0.9144                          | 0.0284                               | 0.2834                          | 0.8365                                |

Las **Figuras 25a-25e** muestran gráficos de barras de los cambios en las puntuaciones de UHDRS TMS Golpes con el Dedo en los grupos de pacientes de 26 y 52 semanas. **Figura 25a: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS TODOS** Semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 25a. La tabla siguiente y la figura 25a no muestran ninguna mejora significativa en las punciones dactilares de la UHDRS TMS en todos los pacientes tratados con pridopidina, a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| N             | 81      | 75                                 | 79                                   | 81                                 | 81                                    |
| Línea de base | 3.8     | 3.5                                | 4.1                                  | 3.7                                | 3.9                                   |
| Δ a placebo   |         | -0.3                               | -0.07                                | -0.07                              | -0.12                                 |
| Valor p       |         | 0.1466                             | 0.7306                               | 0.7114                             | 0.5475                                |

**Figura 25b: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Punciones con los dedos:** Semana 26 pacientes con capacidad funcional total basal (BL TFC)  $\geq 9$  y repeticiones CAG  $> 44$ . En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 25b. La tabla siguiente y la figura 25b muestran una mejoría estadísticamente significativa en las punciones dactilares de la UHDRS TMS en los pacientes tratados con 45 mg bid y 112,5 mg bid de pridopidina que tenían BL TFC mayor o igual a 9 y más de 44 repeticiones CAG en su gen htt, a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 90 mg dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| N             | 13      | 15                              | 19                                   | 22                              | 11                                    |
| Línea de base | 2.6     | 2.7                             | 3.3                                  | 3                               | 3.6                                   |
| Δ a placebo   |         | -0.86                           | -0.34                                | -0.52                           | -1.07                                 |
| Valor p       |         | 0.0499                          | 0.4255                               | 0.1972                          | 0.0424                                |

**Figura 25c: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Punciones con los dedos:** Semana 26 pacientes con BL TFC  $\geq 9$ , repeticiones CAG  $< 44$  y pacientes que representan tres trimestres TMS menos graves (BL TMS 1º 3 Qs).

En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 25c. La tabla siguiente y la figura 25c muestran una mejoría estadísticamente significativa en las punciones dactilares de la UHDRS TMS en los pacientes tratados con 45 mg bid y 112,5 mg bid de pridopidina que tenían BL TFC mayor o igual a 9 y menos de 44 repeticiones CAG en su gen htt, a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 13      | 15                     | 19                       | 21                     | 10                        |
| Línea de base | 2.6     | 2.7                    | 3.3                      | 3                      | 3.5                       |
| Δ a placebo   |         | -0.87                  | -0.36                    | -0.54                  | -1.05                     |
| Valor p       |         | 0.05                   | 0.41                     | 0.1888                 | 0.0537                    |

**Figuras 25d: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Punciones con los dedos:** Pacientes que han completado 52 semanas de tratamiento: Puntuación de la UHDRS TMS Golpes con el Dedo en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 25d. La tabla siguiente y la figura 25d muestran una mejoría estadísticamente significativa en las punciones dactilares de la UHDRS TMS en los pacientes tratados con 45 mg bid de pridopidina que completaron 52 semanas, a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 52      | 43                     | 44                       | 53                     | 44                        |
| Línea de base | 3.8     | 3.2                    | 4                        | 3.5                    | 3.8                       |
| Δ a placebo   |         | -0.59                  | -0.13                    | -0.01                  | -0.21                     |
| Valor p       |         | 0.0182                 | 0.5881                   | 0.9554                 | 0.3833                    |

**Figuras 25e: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Punciones con los dedos:** Pacientes que han completado 52 semanas de tratamiento: Puntuación de la UHDRS TMS Golpes con el Dedo en la semana 52. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 25e. La tabla siguiente y la figura 25e no muestran ninguna mejora significativa en las punciones digitales de la UHDRS TMS en TODOS los pacientes tratados con pridopidina, a las 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 52      | 43                     | 44                       | 53                     | 44                        |
| Línea de base | 3.8     | 3.2                    | 4                        | 3.5                    | 3.8                       |
| Δ a placebo   |         | -0.31                  | 0.13                     | 0.08                   | 0.1                       |
| Valor p       |         | 0.2091                 | 0.6027                   | 0.7179                 | 0.6835                    |

**Figura 26a: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Tapping de los Dedos + Manos en pronación y supinación:** Pacientes que han completado 52 semanas de tratamiento - puntuación en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 26a. La tabla siguiente y la figura 26a muestran una mejoría estadísticamente significativa en las punciones con los dedos de la UHDRS TMS y las Manos Pronate-Supinate en los pacientes tratados con 45 mg bid de pridopidina que completaron 52 semanas, a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 52      | 43                     | 44                       | 53                     | 44                        |
| Línea de base | 7.1     | 6.1                    | 7                        | 6.5                    | 7                         |
| Δ a placebo   |         | -0.79                  | 0.02                     | 0.02                   | -0.23                     |
| Valor p       |         | 0.0294                 | 0.9443                   | 0.9412                 | 0.5268                    |

**Figura 26b: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS *Tapping* de los Dedos + Manos en pronación y supinación:** Pacientes que han completado 52 semanas de tratamiento - puntuación en la semana 52. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 26b. La tabla siguiente y la figura 26b no muestran ninguna mejora significativa en las punciones con los dedos de la UHDRS TMS y en las Manos Pronate-Supinate en los pacientes tratados con pridopidina a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 52      | 43                     | 44                       | 53                     | 44                        |
| Línea de base | 7.1     | 6.1                    | 7                        | 6.5                    | 7                         |
| Δ a placebo   |         | -0.37                  | 0.68                     | 0.48                   | 0.28                      |
| Valor p       |         | 0.3801                 | 0.1066                   | 0.2337                 | 0.4978                    |

**Figura 27a: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Marcha y Equilibrio:** Puntuaciones de la marcha y el equilibrio en la semana 26 para pacientes con BL TFC  $\geq 7$ . En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 27a. La tabla siguiente y la figura 27a muestran una mejora estadísticamente significativa en la marcha y el equilibrio UHDRS TMS en los pacientes tratados con 90 mg bid de pridopidina HD1 y HD2 a las 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 62      | 59                     | 54                       | 56                     | 58                        |
| Línea de base | 3.2     | 3.7                    | 3.4                      | 3.5                    | 3.1                       |
| Δ a placebo   |         | -0.48                  | -0.37                    | -0.62                  | -0.49                     |
| Valor p       |         | 0.0563                 | 0.1442                   | 0.013                  | 0.0518                    |

**Figura 27b: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Marcha y Equilibrio:** Puntuaciones de la marcha y el equilibrio en la semana 52 para pacientes con BL TFC  $\geq 7$ . En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 27b. La tabla siguiente y la figura 27b no muestran ninguna mejora significativa en la marcha y los equilibrios UHDRS TMS en los pacientes con HD1 y HD2 tratados con pridopidina a las 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 62      | 59                     | 54                       | 56                     | 58                        |
| Línea de base | 3.2     | 3.7                    | 3.4                      | 3.5                    | 3.1                       |
| Δ a placebo   |         | -0.41                  | -0.43                    | -0.28                  | -0.09                     |
| Valor p       |         | 0.1811                 | 0.1691                   | 0.365                  | 0.7719                    |

Las Figuras 28a-28d muestran gráficos de barras que muestran el cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Distonía en los grupos de pacientes de 26 y 52 semanas.

**Figura 28a: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Distonía TODOS:** Puntuaciones de UHDRS TMS distonía en la semana 26 en todos los pacientes. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 28a. No se observa ninguna mejora significativa.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 4.1     | 3.6                    | 4.1                      | 4.9                    | 4.5                       |
| Δ a placebo   |         | -0.06                  | -0.34                    | -0.33                  | -0.29                     |
| Valor p       |         | 0.8711                 | 0.3778                   | 0.3845                 | 0.4507                    |

**Figura 28b: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Distonía:** Puntuaciones de UHDRS TMS distonía para pacientes con BL TFC  $\geq 9$  Y repeticiones CAG  $< 44$  en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 28b. Los pacientes con TFC basal mayor o igual a 9, muestran una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de UHDRS TMS distonía con 45 mg bid, 67,5 bid y 90 mg bid de pridopidina durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 13      | 15                     | 19                       | 22                     | 11                        |
| Línea de base | 3.8     | 1.7                    | 2.8                      | 3.4                    | 1.9                       |
| Δ a placebo   |         | -1.54                  | -1.58                    | -1.72                  | -1.4                      |
| Valor p       |         | 0.0313                 | 0.0191                   | 0.0078                 | 0.0847                    |

**Figura 28c: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Distonía:** Puntuaciones de UHDRS TMS distonía para pacientes con repeticiones CAG  $< 44$  Y BL TMS 1° 3 Qs en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 28c. Los pacientes con TMS basal que representan tres trimestres de TMS menos grave y menos de 44 repeticiones CAG en su gen htt, muestran una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de Distonía TMS UHDRS con 45 mg bid, 67,5 bid y 90 mg bid de pridopidina durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 29      | 29                     | 32                       | 37                     | 22                        |
| Línea de base | 3       | 2.6                    | 2.6                      | 2.9                    | 2.6                       |
| Δ a placebo   |         | -1.04                  | -1.15                    | -1                     | -0.62                     |
| Valor p       |         | 0.0437                 | 0.0235                   | 0.0399                 | 0.2655                    |

**Figura 28d: Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS Distonía:** Puntuaciones de UHDRS TMS distonía para pacientes con BL TFC  $\geq 9$  y repeticiones CAG  $< 44$  y BL TMS 1° 3 Qs en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 28d. Los pacientes con TFC basal mayor o igual a 9, TMS basal que representa tres trimestres de TMS menos grave y menos de 44 repeticiones CAG en su gen htt, muestran una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de UHDRS TMS distonía con 45 mg bid 67,5 mg bid y 90 mg bid de pridopidina durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 13      | 15                     | 19                       | 21                     | 10                        |
| Línea de base | 3.8     | 1.7                    | 2.8                      | 3.1                    | 2.1                       |
| Δ a placebo   |         | -1.53                  | -1.6                     | -1.64                  | -1.29                     |
| Valor p       |         | 0.0349                 | 0.02                     | 0.0132                 | 0.1276                    |

Las **Figuras 29a, 29b y 29c** son gráficos de barras que muestran los cambios desde el valor basal en las puntuaciones de Marcha y Equilibrio en la semana 12 (29a); semana 20 (29b); y semana 26 (29c). Los ejes Y son los cambios en la puntuación UHDRS de Marcha y Equilibrio.

La **Figura 30** es un gráfico que muestra los cambios desde el valor basal en la puntuación UHDRS TFC a lo largo de 26 semanas para el tratamiento con pridopidina y placebo. Los datos para 112,5 mg de pridopidina bid se muestran en la línea superior de este gráfico y los datos para el placebo se muestran en la línea inferior de este gráfico. La diferencia en el valor p de 112,5 mg de pridopidina bid frente a placebo fue de 0,1498 en la semana 4, 0,6065 en la semana 12, 0,3238 en la semana 20 y 0,0676 en la semana 26. El aumento del cambio en la UHDRS TFC indica retraso/reducción de la disminución funcional.

Las **Figuras 31a-31n** presentan gráficos de barras o de líneas que muestran los cambios desde el valor basal de las puntuaciones UHDRS TFC en los grupos de pacientes de 26 y 52 semanas.

Las **Figuras 31a y 31b** muestran el cambio desde el valor basal en la puntuación UHDRS TFC a lo largo del tiempo. El eje Y representa el cambio en la puntuación TFC, el eje X representa el tiempo de tratamiento con pridopidina, en semanas. El gráfico 31a muestra la tendencia en el conjunto de análisis completo después de 52 semanas. La Figura 31b muestra las tendencias de los pacientes con TFC BL  $\geq 7$  (n=54-62).

**Figura 31c:** Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Capacidad Funcional Total para pacientes con Repeticiones CAG BL < 44 en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 31c.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 37      | 37                     | 38                       | 42                     | 29                        |
| Línea de base      | 7.4     | 7.9                    | 8.5                      | 8.3                    | 7.9                       |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.5                    | 0.43                     | 0.79                   | 0.38                      |
| Valor p            |         | 0.056                  | 0.1707                   | 0.0102                 | 0.2643                    |

**Figura 31d:** Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Capacidad Funcional Total para pacientes con BL TFC  $\geq 9$  o Repeticiones CAG < 44 en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 31d.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 56      | 56                     | 53                       | 52                     | 49                        |
| Línea de base      | 8.5     | 8.8                    | 8.9                      | 8.7                    | 9.1                       |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.56                   | 0.18                     | 0.67                   | 0.38                      |
| Valor p            |         | 0.0321                 | 0.5069                   | 0.0117                 | 0.1665                    |

**Figura 31e:** Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Capacidad Funcional Total para pacientes con Repeticiones CAG BL < 44 Y BL TMS 1º 3 Qs en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 31e.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 29      | 29                     | 32                       | 37                     | 22                        |
| Línea de base      | 8       | 8.7                    | 9                        | 8.6                    | 8.6                       |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.73                   | 0.47                     | 0.71                   | 0.48                      |
| Valor p            |         | 0.0469                 | 0.1952                   | 0.0405                 | 0.2324                    |

**Figura 31f:** Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Capacidad Funcional Total para pacientes con Repeticiones CAG BL < 44 O TMS BL en los 3 primeros cuartiles en la semana 26 (TMS basal en los 3 primeros cuartiles). En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 31f.

|               | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| N             | 69      | 65                                 | 66                                         | 66                                       | 68                                          |
| Línea de base | 8.1     | 8.4                                | 8.3                                        | 8.3                                      | 8.5                                         |
| Δ a placebo   |         | 0.36                               | 0.18                                       | 0.52                                     | 0.51                                        |
| Valor p       |         | 0.1493                             | 0.4727                                     | 0.0349                                   | 0.0379                                      |

**Figura 31g:** Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Capacidad Funcional Total para pacientes con mediana BL TFC O Repeticiones CAG < 44 o BL TMS 1º 3 Qs en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 31g.

|               | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| N             | 71      | 67                                 | 66                                         | 66                                       | 69                                          |
| Línea de base | 8.2     | 8.5                                | 8.3                                        | 8.3                                      | 8.5                                         |
| Δ a placebo   |         | 0.36                               | 0.21                                       | 0.55                                     | 0.53                                        |
| Valor p       |         | 0.1423                             | 0.3863                                     | 0.0244                                   | 0.0289                                      |

**Figura 31h:** Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Capacidad Funcional Total para pacientes con BL TFC ≥ 9 o BL TMS 1ª 3 Qs en la semana 26. En la tabla siguiente se indican los valores P correspondientes a la Figura 31h.

|               | Placebo | 45 mg dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 90 mg dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|---------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|
| N             | 30      | 32                              | 34                                         | 31                              | 29                                          |
| Línea de base | 10.3    | 10.5                            | 10.4                                       | 10.3                            | 10.9                                        |
|               |         | 0.69                            | 0.01                                       | 0.54                            | 0.6                                         |
| Valor p       |         | 0.0601                          | 0.9741                                     | 0.1371                          | 0.1136                                      |

**Figura 32:** Gráfico que muestra los cambios desde el valor basal en las puntuaciones TFC de Finanzas y ADL a lo largo de 26 semanas para el tratamiento con pridopidina y placebo. Los datos para 112,5 mg de pridopidina bid se muestran en la línea superior de este gráfico y los datos para el placebo se muestran en la línea inferior de este gráfico. La diferencia en el valor p de 112,5 mg de pridopidina bid frente a placebo fue de 0,4382 en la semana 4, 0,6636 en la semana 12, 0,4437 en la semana 20 y 0,0125 en la semana 26. Un aumento en el cambio en TFC Finanzas y ADL indica una disminución de la disminución funcional.

**Figuras 33a, 33b y 33c:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación TFC en pacientes en HD tratados con pridopidina. Dosis en la semana 12 (Fig. 33a), en la semana 20 (Fig. 33b) y en la semana 26 (Fig. 33c). La puntuación es la media ajustada  $\pm$  SE del cambio en TFC para el conjunto de análisis completo.

**Figuras 34a, 34b y 34c:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación TFC ADL & Finanzas en pacientes con HD tratados con pridopidina. Dosis en la semana 12 (34a), semana 20 (34b) y semana 26 (34c). La puntuación es la media ajustada  $\pm$  SE del cambio en TFC Finanzas y ADL para el conjunto de análisis completo.

Las **Figuras 35a-35s** son gráficos de barras que muestran los cambios desde el valor inicial de las puntuaciones UHDRS TFC Finanzas y UHDRS TFC Finanzas y ADL en los grupos de pacientes de 26 y 52 semanas según cuartiles.

**Figura 35a:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS TFC Finanzas para pacientes con TMS 1º Q (primer trimestre menos grave de TMS) en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 35a. Mejora significativa de las finanzas de TFC en 45 mg bid de pridopidina administrado primero menos grave TMS trimestre pacientes durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 21      | 24                     | 20                       | 25                     | 15                        |
| Línea de base | 2.2     | 2.1                    | 2.3                      | 2.2                    | 2.6                       |
| Δ a placebo   |         | 0.38                   | 0.27                     | 0.26                   | 0.63                      |
| Valor p       |         | 0.0347                 | 0.1556                   | 0.1336                 | 0.0038                    |

**Figura 35b:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS TFC Finanzas para pacientes con TMS 1º Q en la semana 52. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 35b. Se observó una tendencia a la mejoría de las finanzas de la TFC en los pacientes con el primer trimestre de TMS menos grave administrado 45 mg bid de pridopidina durante 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 21      | 24                     | 20                       | 25                     | 15                        |
| Línea de base | 2.2     | 2.1                    | 2.3                      | 2.2                    | 2.6                       |
| Δ a placebo   |         | 0.43                   | 0.25                     | 0.21                   | 0.32                      |
| Valor p       |         | 0.0673                 | 0.3084                   | 0.3653                 | 0.2369                    |

**Figura 35c:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS TFC Finanzas para pacientes con TMS 1º 2Qs (los dos primeros trimestres menos graves de TMS) en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 35c. Se observó una tendencia a la mejoría de las finanzas de la TFC en la pridopidina 45 mg bid administrada a los dos primeros pacientes menos graves del trimestre de TMS durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 42      | 44                     | 39                       | 40                     | 43                        |
| Línea de base | 2       | 2.1                    | 2.2                      | 2.1                    | 2.1                       |
| Δ a placebo   |         | 0.33                   | 0.04                     | 0.14                   | -0.06                     |
| Valor p       |         | 0.0566                 | 0.8406                   | 0.4275                 | 0.7529                    |

**Figura 35d:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS TFC Finanzas para pacientes con TMS 1º 2Qs en la semana 52. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 35d. Se observó una mejoría significativa en las finanzas de la TFC en 45 mg bid de pridopidina administrada a los dos primeros pacientes con trimestres de TMS menos graves durante 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 42      | 44                     | 39                       | 40                     | 43                        |
| Línea de base | 2       | 2.1                    | 2.2                      | 2.1                    | 2.1                       |
| Δ a placebo   |         | 0.29                   | 0.15                     | 0.23                   | 0.2                       |
| Valor p       |         | 0.0299                 | 0.2941                   | 0.0994                 | 0.1432                    |

**Figura 35e:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS TFC Finanzas para pacientes con TMS 1º 3Qs en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 35e. Tendencia a la mejora de las finanzas de la TFC en 45 mg bid de pridopidina administrada a los tres primeros pacientes menos graves del trimestre de TMS durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| N             | 58      | 59                                 | 62                                         | 58                                       | 62                                          |
| Línea de base | 1.8     | 2                                  | 1.9                                        | 1.9                                      | 2                                           |
| Δ a placebo   |         | 0.12                               | 0.03                                       | 0.22                                     | 0.26                                        |
| Valor p       |         | 0.315                              | 0.8115                                     | 0.0665                                   | 0.0323                                      |

**Figura 35f:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS TFC Finanzas para pacientes con TMS 1º 3Qs en la semana 52. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 35f. Se observó una mejoría significativa en las finanzas de TFC en 45 mg bid de pridopidina administrada primero a tres pacientes menos graves del trimestre de TMS durante 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| N             | 58      | 59                                 | 62                                         | 58                                       | 62                                          |
| Línea de base | 1.8     | 2                                  | 1.9                                        | 1.9                                      | 2                                           |
| Δ a placebo   |         | 0.39                               | 0.01                                       | 0.17                                     | 0.05                                        |
| Valor p       |         | 0.0072                             | 0.97                                       | 0.2295                                   | 0.7396                                      |

**Figura 35g:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS TFC Finanzas y ADL para pacientes con BL TFC ≥ 9 en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 35g. Se observó una mejoría significativa de TFC finanzas y de la ADL en los pacientes a los que se administró pridopidina 45 mg bid y 90 mg bid con una TFC basal mayor o igual a 9, durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| N             | 32      | 34                                 | 34                                         | 32                                       | 31                                          |
| Línea de base | 5.2     | 5.1                                | 5.4                                        | 5.4                                      | 5.4                                         |
| Δ a placebo   |         | 0.53                               | 0.23                                       | 0.51                                     | 0.57                                        |
| Valor p       |         | 0.0143                             | 0.2874                                     | 0.0197                                   | 0.0109                                      |

**Figura 35h:** Cambio respecto al valor basal en la UHDRS TFC Finanzas y ADL para pacientes con BL Repetición CAG > 44 en la semana 26. En la tabla siguiente se indican los valores P correspondientes a la Figura 35h. Se observó una mejora significativa de TFC finanzas y de la ADL en los pacientes a los que se administró 45 mg bid y 90 mg bid de pridopidina y que tenían más de 44 repeticiones CAG en su gen htt, durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| N             | 37      | 37                                 | 38                                         | 42                                       | 29                                          |
| Línea de base | 3.7     | 4.1                                | 4.2                                        | 4.2                                      | 4.1                                         |
| Δ a placebo   |         | 0.55                               | 0.21                                       | 0.67                                     | 0.47                                        |
| Valor p       |         | 0.017                              | 0.3497                                     | 0.0026                                   | 0.0597                                      |

**Figura 35i:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS TFC Finanzas y ADL para pacientes con BL TFC ≥

9 y Repetición CAG >44 en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 35i. Se observó una mejora significativa de TFC finanzas y de la ADL en los pacientes a los que se administró 45 mg bid y 90 mg bid de pridopidina y que presentaban una TFC basal mayor o igual a 9 y más de 44 repeticiones CAG en su gen htt, durante 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg al día |
|--------------------|---------|------------------------|----------------|------------------------|-----------------|
| N                  | 13      | 15                     | 19             | 22                     | 11              |
| Línea de base      | 5.1     | 5.2                    | 5.5            | 5.4                    | 5.5             |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.74                   | 0.57           | 0.83                   | 1.02            |
| Valor p            |         | 0.0296                 | 0.083          | 0.0089                 | 0.0094          |

**Figura 35j:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS TFC Finanzas y ADL para pacientes con BL TFC  $\geq$  9 o Repetición CAG > 44 en la semana 26. La tabla siguiente proporciona los Valores P correspondientes a la Figura 35j. Se observó una mejora significativa en TFC finanzas y en la ADL en los pacientes a los que se administró 45 mg bid y 90 mg bid de pridopidina y que tenían una TFC basal mayor o igual a 9 o más de 44 repeticiones CAG en su gen htt, durante 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg al día |
|--------------------|---------|------------------------|----------------|------------------------|-----------------|
| N                  | 56      | 56                     | 53             | 52                     | 49              |
| Línea de base      | 4.2     | 4.5                    | 4.5            | 4.5                    | 4.7             |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.5                    | 0.08           | 0.52                   | 0.4             |
| Valor p            |         | 0.0055                 | 0.6381         | 0.0039                 | 0.0317          |

**Figura 35k:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS TFC Finanzas y ADL para pacientes con repeticiones CAG < 44 y BL TMS 1º 3 Qs en la semana 26. La tabla siguiente muestra los valores P correspondientes a la Figura 35k. Se observó una mejora significativa en TFC finanzas y en la ADL en los pacientes a los que se administró 45 mg bid y 90 mg bid de pridopidina y que presentaban una TMS basal en los 3 primeros trimestres y menos de 44 repeticiones CAG en su gen htt, durante 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg al día |
|--------------------|---------|------------------------|----------------|------------------------|-----------------|
| N                  | 29      | 29                     | 32             | 37                     | 22              |
| Línea de base      | 4.1     | 4.6                    | 4.5            | 4.4                    | 4.6             |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.59                   | 0.18           | 0.6                    | 0.57            |
| Valor p            |         | 0.0236                 | 0.4782         | 0.0145                 | 0.0478          |

**Figura 35l:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS TFC Finanzas y ADL para pacientes con BL TFC  $\geq$  9 y repeticiones CAG < 44 y BL TMS 1º 3 Qs en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 35l. Se observó una mejora significativa de TFC finanzas y de la ADL en los pacientes a los que se administró 45 mg bid y 90 mg bid de pridopidina y que presentaban una TFC basal mayor o igual a 9 y menos de 44 repeticiones CAG en su gen htt, durante 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día |
|--------------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| N                  | 13      | 15                                 | 19                                         | 21                                       | 10                                          |
| Línea de base      | 5.1     | 5.2                                | 5.5                                        | 5.3                                      | 5.5                                         |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.74                               | 0.57                                       | 0.81                                     | 1.08                                        |
| Valor p            |         | 0.0315                             | 0.0848                                     | 0.0118                                   | 0.009                                       |

**Figura 35m:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS TFC Finanzas y ADL para pacientes con BL TFC  $\geq 9$  y BL TMS 1° 3 Qs en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 35m. Se observó una mejoría significativa de TFC finanzas y de la ADL en los pacientes a los que se administró 45 mg bid y 90 mg bid de pridopidina y que tenían una TFC basal mayor o igual a 9 o menos de 44 repeticiones CAG en su gen htt o una TMS basal en los tres primeros trimestres, durante 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día |
|--------------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| N                  | 30      | 32                                 | 34                                         | 31                                       | 29                                          |
| Línea de base      | 5.1     | 5.1                                | 5.4                                        | 5.4                                      | 5.5                                         |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.53                               | 0.18                                       | 0.45                                     | 0.54                                        |
| Valor p            |         | 0.618                              | 0.4039                                     | 0.0455                                   | 0.0193                                      |

**Figura 35n:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS TFC Finanzas y ADL para pacientes con TMS 1° Q en la semana 26. En la tabla siguiente se indican los valores P correspondientes a la Figura 35n. Se observó una mejoría significativa en TFC finanzas y la ADL en los pacientes a los que se administró 45 mg bid y 90 mg bid de pridopidina con TMS los tres primeros trimestres, durante 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>al<br>veces<br>al<br>día |
|--------------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| N                  | 21      | 24                                 | 20                                         | 25                                       | 15                                          |
| Línea de base      | 4.9     | 4.8                                | 5                                          | 4.8                                      | 5.3                                         |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.63                               | 0.5                                        | 0.63                                     | 1.1                                         |
| Valor p            |         | 0.038                              | 0.1136                                     | 0.0342                                   | 0.0024                                      |

**Figura 35o:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS TFC Finanzas y ADL para pacientes con TMS 1° Q en la semana 52. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 35o. Se observó una mejoría significativa en TFC finanzas y en la ADL en los pacientes con TMS a los que se administró 45 mg bid de pridopidina durante 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| N             | 21      | 24                                 | 20                                   | 25                                 | 15                                    |
| Línea de base | 4.9     | 4.8                                | 5                                    | 4.8                                | 5.3                                   |
| Δ a placebo   |         | 0.71                               | 0.61                                 | 0.57                               | 0.74                                  |
| Valor p       |         | 0.0319                             | 0.0744                               | 0.0762                             | 0.0534                                |

**Figura 35p:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS TFC Finanzas y ADL para pacientes con TMS 1º 2Qs en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 35p. Se observó una mejoría significativa en TFC finanzas y la ADL en los pacientes a los que se administró 45 mg bid de pridopidina con TMS los dos primeros trimestres, durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 90 mg dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| N             | 42      | 44                              | 39                                   | 40                              | 43                                    |
| Línea de base | 4.5     | 4.7                             | 4.8                                  | 4.6                             | 4.7                                   |
| Δ a placebo   |         | 0.48                            | 0.1                                  | 0.26                            | 0.19                                  |
| Valor p       |         | 0.045                           | 0.6867                               | 0.3021                          | 0.4543                                |

**Figura 35q:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS TFC Finanzas y ADL para pacientes con TMS 1º 2Qs en la semana 52. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 35q. Se observó una mejoría significativa en TFC finanzas y en la ADL en los pacientes a los que se administró 45 mg bid y 90 mg bid de pridopidina con TMS los dos primeros trimestres, durante 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 90 mg dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| N             | 42      | 44                              | 39                                   | 40                              | 43                                    |
| Línea de base | 4.5     | 4.7                             | 4.8                                  | 4.6                             | 4.7                                   |
| Δ a placebo   |         | 0.47                            | 0.25                                 | 0.47                            | 0.44                                  |
| Valor p       |         | 0.0294                          | 0.255                                | 0.0326                          | 0.0433                                |

**Figura 35r:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS TFC Finanzas y ADL para pacientes con TMS 1º 3Qs en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 35r. No se observó ninguna mejoría significativa en TFC finanzas ni en la ADL en los pacientes a los que se administró pridopidina con TMS los tres primeros trimestres, durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 67.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 90 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día | 112.5 mg<br>dos<br>veces<br>al<br>día |
|---------------|---------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| N             | 58      | 59                                 | 62                                   | 58                                 | 62                                    |
| Línea de base | 4.3     | 4.5                                | 4.3                                  | 4.4                                | 4.5                                   |
| Δ a placebo   |         | 0.18                               | 0.04                                 | 0.35                               | 0.41                                  |
| Valor p       |         | 0.3393                             | 0.8205                               | 0.0555                             | 0.0253                                |

**Figura 35s:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación UHDRS TFC Finanzas y ADL para pacientes con TMS 1º 3Qs en la semana 52. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 35s. Se observó una mejoría

significativa en TFC finanzas y la ADL en los pacientes a los que se administró 45 mg bid de pridopidina con TMS los tres primeros trimestres, durante 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 58      | 59                     | 62                       | 58                     | 62                        |
| Línea de base      | 4.3     | 4.5                    | 4.3                      | 4.4                    | 4.5                       |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.52                   | -0.03                    | 0.21                   | 0.09                      |
| Valor p            |         | 0.0122                 | 0.8661                   | 0.3033                 | 0.6679                    |

**Figuras 36a y 36b:** Información general sobre el *tapping* de dedos (medidas de la toma del motor Q). La Figura 36a muestra un dibujo del brazo del sujeto con el tapper. La Figura 36b muestra las mediciones de *tapping* normal y aberrante. **Figuras 37a y 37b:** Medidas de la toma del motor Q: Una medida objetiva bien validada. (Bechtel 2010).

**Figura 38:** Q-Motor Golpe-Velocidad-Frecuencia. 90 mg de pridopidina administrados bid demostraron una mejoría constante desde el valor basal. Los datos para 90 mg bid se muestran en la línea superior de este gráfico y los datos para el placebo se muestran en la línea inferior de este gráfico. La diferencia en el valor p de 90 mg bid respecto al placebo fue de 0,0259 en la semana 4, 0,0365 en la semana 12 y 0,0056 en la semana 26. El aumento de la velocidad del golpe indica una mejora. La unidad de medida del eje Y es la frecuencia (Hz).

**Figuras 39a y 39b:** Q-Motor Velocidad de Golpeo Intervalo entre Inicio (IOI). 90 mg de pridopidina administrados bid demostraron una mejoría consistente y significativa respecto al valor basal para 90 mg bid. Los datos para 90 mg de pridopidina bid se muestran en la línea inferior de este gráfico y los datos para el placebo se muestran en la línea superior de este gráfico. La diferencia en el valor p de 90 mg de pridopidina bid frente a placebo fue de 0,0342 en la semana 4, 0,0368 en la semana 12 y 0,0162 en la semana 26. La disminución del intervalo entre golpes indica mejoría. La unidad de medida del eje Y en la Figura 39a es la frecuencia (Hz). La Figura 39b muestra el cambio desde la línea base en Velocidad-Golpeo-Entre-Inicio-MN-Mano-L (seg) a lo largo del tiempo (semanas) para el conjunto de análisis completo.

**Figura 39c:** Mejora de las medidas farmacodinámicas objetivas del control motor: cambio respecto al valor basal en Q-Motor: Velocidad-Golpeo-Entre-Inicio-MN-Mano (seg), Semana 52 FAS. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 39c. Se observó una tendencia a la mejoría en los pacientes tratados con 45 mg bid.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 0.4065  | 0.4154                 | 0.4608                   | 0.4029                 | 0.4366                    |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.0402                | 0.0152                   | -0.0064                | -0.017                    |
| Valor p            |         | 0.1956                 | 0.6063                   | 0.8258                 | 0.5689                    |

**Figura 39d:** Mejora de las medidas farmacodinámicas objetivas del control motor: cambio respecto al valor basal en Q-Motor: Velocidad-Golpeo-Entre-Inicio-MN-Mano (seg), Semana 52 en pacientes HD1 y HD2 tratados con pridopidina. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 39d. Se observó una tendencia a la mejoría en todos los brazos de tratamiento.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 62      | 59                     | 54                       | 56                     | 58                        |
| Línea de base      | 0.3725  | 0.3605                 | 0.3983                   | 0.3789                 | 0.4056                    |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.0351                | -0.0464                  | -0.0291                | -0.022                    |
| Valor p            |         | 0.1347                 | 0.0449                   | 0.2039                 | 0.3509                    |

**Figura 39e:** Mejora de las medidas farmacodinámicas objetivas del control motor, cambio respecto al valor basal en Q-

Motor: Pro-Sup-Frecuencia-MN-Mano (Hz), Semana 52 FAS. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 39e. Se observó una tendencia a la mejoría en los pacientes tratados con 45 mg bid.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 1.6686  | 1.7789                 | 1.7255                   | 1.7505                 | 1.7251                    |
| Δ a placebo   |         | 0.0599                 | -0.0124                  | -0.0087                | 0.0127                    |
| Valor p       |         | 0.3122                 | 0.8278                   | 0.8763                 | 0.8261                    |

**Figura 39f:** Mejora de las medidas farmacodinámicas objetivas del control motor, cambio respecto al valor basal en Q-Motor: Pro-Sup-Frecuencia-MN-Mano (Hz), Semana 52 en pacientes HD1 y HD2 tratados con pridopidina. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 39f. Se observó una tendencia a la mejoría en los pacientes tratados con 45 mg bid.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 62      | 59                     | 54                       | 56                     | 58                        |
| Línea de base | 1.77    | 1.8513                 | 1.8928                   | 1.8658                 | 1.841                     |
| Δ a placebo   |         | 0.1195                 | 0.0548                   | 0.0575                 | 0.08                      |
| Valor p       |         | 0.0692                 | 0.3996                   | 0.3709                 | 0.229                     |

**Figura 40a:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación de la Batería de Evaluación Cognitiva Prueba de Aprendizaje Verbal de Hopkins, revisada (CAB HVLT-R) para los pacientes en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 40a. No se observó ninguna mejora significativa en la puntuación CAB HVLT-R en los pacientes administrados con pridopidina, durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 19.3    | 19.5                   | 20.3                     | 19.4                   | 19.1                      |
| Δ a placebo   |         | -0.53                  | 0.15                     | -0.73                  | -0.47                     |
| Valor p       |         | 0.5837                 | 0.8758                   | 0.4384                 | 0.6217                    |

**Figura 40b:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación de la Batería de Evaluación Cognitiva Prueba de Aprendizaje Verbal de Hopkins, revisada (CAB HVLT-R) para los pacientes en la semana 52. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 40b. Se observó una tendencia a la mejora en la puntuación CAB HVLT-R en los pacientes administrados con 45 mg bid de pridopidina, durante 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 19.3    | 19.5                   | 20.3                     | 19.4                   | 19.1                      |
| Δ a placebo   |         | -2.21                  | -2.74                    | -1.07                  | -2.19                     |
| Valor p       |         | 0.0517                 | 0.0148                   | 0.3265                 | 0.0562                    |

**Figura 41a:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación de la Batería de Evaluación Cognitiva CAB Prueba de *Trail Making* para los pacientes en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 41a. No se observó ninguna mejora significativa en la puntuación de CAB Prueba de *Trail Making* en los pacientes a los que se administró prídopina, durante 26 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | -184.7  | -181.6                 | -182.2                   | -185                   | -178.9                    |
| Δ a placebo   |         | -0.95                  | -3.03                    | -6.64                  | 2.97                      |
| Valor p       |         | 0.8773                 | 0.6211                   | 0.2713                 | 0.6283                    |

**Figura 41b:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación de la Batería de Evaluación Cognitiva CAB Prueba de *Trail Making* para los pacientes en la semana 52. En la tabla siguiente figuran los valores P correspondientes a la Figura 41b. Se observó una tendencia a la mejoría en la puntuación de CAB Prueba de *Trail Making* en los pacientes administrados con prídopina, durante 52 semanas.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | -184.7  | -181.6                 | -182.2                   | -185                   | -178.9                    |
| Δ a placebo   |         | -13.56                 | -7.54                    | -12.48                 | 2.01                      |
| Valor p       |         | 0.0773                 | 0.3266                   | 0.0913                 | 0.7951                    |

**Figura 41c:** Cambio respecto al valor basal en la Batería de Evaluación Cognitiva CAB *Paced Tapping* a 3Hz a las 26 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 41c.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 5.935   | 6.035                  | 5.027                    | 4.943                  | 5.572                     |
| Δ a placebo   |         | 0.4736                 | -0.041                   | 0.1975                 | 0.9515                    |
| Valor p       |         | 0.4081                 | 0.9441                   | 0.7276                 | 0.0937                    |

**Figura 41d:** Cambio respecto al valor basal en la Batería de Evaluación Cognitiva CAB *Paced Tapping* a 3Hz a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 41d.

|                    | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>al día |
|--------------------|---------|------------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------|
| N                  | 81      | 75                           | 79                | 81                           | 81                 |
| Línea de<br>base   | 5.935   | 6.035                        | 5.027             | 4.943                        | 5.572              |
| $\Delta$ a placebo |         | 1.3234                       | 0.3701            | 0.2659                       | 0.1523             |
| Valor p            |         | 0.0402                       | 0.5681            | 0.6681                       | 0.8152             |

**Figura 42:** Las tasas anuales de disminución (eje y) de la TFC son mayores en los estadios iniciales de la enfermedad (Marder 2000).

**Figura 43a:** Cambio medio de la TFC basal en los brazos de placebo de (1) Estudio de extensión abierto de Pridopidina (ACR16) en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Huntington (OPEN-HART) (n=50), (2) Co-Enzima Q10 y Remacemida: Evaluación en HD (CARE-HD) (n=80) (Kieburz 2001) y (3) Coenzima Q10 en la Enfermedad de Huntington (HD) (2CARE) (n=213): Cambio en la puntuación TFC desde el valor basal (cohortes no emparejadas). El círculo sobre los puntos de los 12 meses refleja la diferencia de ~1 punto que se observó en la tasa de deterioro funcional en los sujetos Open-HART tratados con Pridopidina.

**Figura 43b:** Cambio desde el valor basal en la puntuación de TFC a lo largo del tiempo en la semana 52 en sujetos tratados con pridopidina HD1 y HD2 (n=54-62) en el ensayo PRIDE-HD. La línea oscura con rombo representa placebo; la línea con círculo abierto representa 45 mg bid, la línea con triángulo representa 67,5 mg bid, la línea con rombo gris representa 90 mg bid, la línea con cuadrado representa 112,5 mg bid. El eje Y representa el cambio de la puntuación TFC respecto al valor basal, el eje X representa el tiempo de tratamiento en semanas.

Las **Figuras 44a-44c** son gráficos que muestran múltiples criterios de valoración relacionados con la deambulación que demuestran tendencias favorables a pridopidina en HD inicial (pacientes en estadio 1-2). Los datos de la TMS mostraron un fuerte efecto placebo. Se observó una tendencia a la mejora de la TMS a las 52 semanas.

**Figura 44a:** UHDRS TMS Marcha: HD inicial a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 44a.

|                    | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>al día |
|--------------------|---------|------------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------|
| N                  | 62      | 59                           | 54                | 56                           | 58                 |
| Línea de base      | 0.9     | 1.1                          | 1                 | 1.1                          | 1                  |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.21                        | -0.17             | -0.17                        | -0.06              |
| Valor p            |         | 0.0855                       | 0.168             | 0.1521                       | 0.628              |

**Figura 44b:** Prueba *Timed Up and Go* (seg): Pacientes con HD1 y HD2 tratados con pridopidina a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 44b.

|                    | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>al día |
|--------------------|---------|------------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------|
| N                  | 62      | 59                           | 54                | 56                           | 58                 |
| Línea de base      | 10      | 11.7                         | 9.7               | 9.8                          | 9.8                |
| $\Delta$ a placebo |         | -1.61                        | -1.64             | -1.46                        | -0.96              |
| Valor p            |         | 0.1348                       | 0.1369            | 0.171                        | 0.3827             |

**Figura 44c:** Walk-12 mejoró en los pacientes con HD1 tratados con pridopidina a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 44c.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base      | 21.2    | 6.3                    | 12.3                     | 17.7                   | 13                        |
| $\Delta$ a placebo |         | -5.86                  | -8.57                    | -13.6                  | -4.13                     |
| Valor p            |         | 0.3018                 | 0.1032                   | 0.0193                 | 0.4534                    |

**Figuras 44d y 44e:** Semana 26 y semana 52 HD, respectivamente, pacientes HD1 tratados con Pridopidina para Movimientos involuntarios: Corea máxima total (CMT).

En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 44d.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base      | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| $\Delta$ a placebo |         | -1.4                   | -2.07                    | -2.52                  | -1.08                     |
| Valor p            |         | 0.1805                 | 0.0438                   | 0.0271                 | 0.2932                    |

En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 44e.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base      | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.93                  | -0.13                    | -2.43                  | 0.88                      |
| Valor p            |         | 0.5315                 | 0.931                    | 0.1313                 | 0.5622                    |

**Figuras 45a-45b: Figura 45:** Cambio respecto al valor basal en TMS trazado a lo largo del tiempo en el conjunto de análisis completo de TMS trazado a lo largo del tiempo en PRIDE-HD. Los datos replican los datos anteriores en los cambios respecto al valor basal en TMS, ya que los valores de cambio respecto al valor basal fueron similares a los de HART y MermaiHD. Una disminución en el cambio de la TMS respecto al valor basal indica mejoría. El eje Y representa el cambio desde el valor basal en TMS desde el valor basal, el eje x representa el tiempo de tratamiento en semanas. **Figura 45b:** Cambio respecto al valor basal en TMS trazado en el tiempo en pacientes con HD1. La línea con el rombo oscuro representa placebo; la línea con el círculo abierto representa 45 mg por dosis, la línea con el triángulo representa 67,5 mg por dosis, la línea con el rombo gris representa 90 mg por dosis, la línea con el cuadrado representa 112,5 mg por dosis. 45 mg bid muestra mejoría en la puntuación TMS tras 52 semanas. El eje Y representa el cambio desde el valor basal en TMS desde el valor basal, el eje x representa el tiempo de tratamiento en semanas.

Las **Figuras 46a-46v y 47a-47y**, muestran los datos de la Prueba de Rendimiento Físico Modificado (mPPT) relacionados con la deambulaci3n. La tabla que figura debajo de cada gr3fico proporciona los datos y los valores P correspondientes al gr3fico.

**Figura 46a:** Cambio respecto al valor basal en la puntuaci3n total de mPPT, conjunto de an3lisis completo desde la semana 4 de tratamiento hasta la semana 52. El mPPT cuantifica el rendimiento del paciente en tareas f3sicas y funcionales mediante una prueba estandarizada de 9 ítems. La línea con el rombo oscuro representa placebo; la línea con el círculo abierto representa 45 mg por dosis, la línea con el triángulo representa 67,5 mg por dosis, la línea con el rombo gris representa 90 mg por dosis, la línea con el cuadrado representa 112,5 mg por dosis. La administraci3n de 45 mg bid muestra mejoría en la puntuaci3n mPPT tras 52 semanas. El eje Y representa el cambio desde el valor basal en mPPT desde el valor basal, el eje x representa el tiempo de tratamiento en semanas.

**Figura 46b:** Puntuaci3n total mPPT - Cambio respecto al valor basal, conjunto de an3lisis completo, semana 26. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 46b.

|                    | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>al día |
|--------------------|---------|------------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------|
| N                  | 81      | 75                           | 79                | 81                           | 81                 |
| Línea de base      | 25.5    | 24.9                         | 26.1              | 25.7                         | 25.7               |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.04                         | -0.07             | -0.01                        | 0.29               |
| Valor p            |         | 0.9462                       | 0.8968            | 0.9853                       | 0.6063             |

**Figura 46c:** Puntuación total mPPT - Cambio respecto al valor basal, conjunto de análisis completo, semana 52. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 46c.

|                    | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>al día |
|--------------------|---------|------------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------|
| N                  | 81      | 75                           | 79                | 81                           | 81                 |
| Línea de base      | 25.5    | 24.9                         | 26.1              | 25.7                         | 25.7               |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.46                         | 0.17              | -0.33                        | -0.47              |
| Valor p            |         | 0.5541                       | 0.8284            | 0.661                        | 0.5482             |

**Figura 46d:** Puntuación total mPPT - Cambio respecto al valor basal en pacientes tratados con pridopidina con TFC basal <7 semana 26. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 46d.

|                    | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>al día |
|--------------------|---------|------------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------|
| N                  | 19      | 16                           | 25                | 25                           | 23                 |
| Línea de base      | 21.5    | 21.4                         | 23.3              | 23.1                         | 21.3               |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.9                          | -0.85             | -0.73                        | -0.33              |
| Valor p            |         | 0.5266                       | 0.5247            | 0.5786                       | 0.802              |

**Figura 46e:** Puntuación total mPPT - Cambio respecto al valor basal en pacientes HD1 y HD2 tratados con pridopidina en la semana 26. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 46e.

|                    | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>al día |
|--------------------|---------|------------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------|
| N                  | 62      | 59                           | 54                | 56                           | 58                 |
| Línea de base      | 26.6    | 25.9                         | 27.4              | 26.9                         | 27.5               |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.24                        | 0.59              | 0.46                         | 0.79               |
| Valor p            |         | 0.6903                       | 0.3296            | 0.4429                       | 0.1889             |

**Figura 46f:** Puntuación total mPPT - Cambio respecto al valor basal en pacientes tratados con pridopidina con TFC basal <7 semana 52. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 46f.

|                  | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>al día |
|------------------|---------|------------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------|
| N                | 19      | 16                           | 25                | 25                           | 23                 |
| Línea de<br>base | 21.5    | 21.4                         | 23.3              | 23.1                         | 21.3               |
| Δ a placebo      |         | 1.57                         | -1.37             | -2.73                        | -0.49              |
| Valor p          |         | 0.4267                       | 0.4515            | 0.1288                       | 0.7822             |

**Figura 46g:** Puntuación total de mPPT - Cambio respecto al valor basal, en pacientes HD1 y HD2 tratados con pridopidina en la semana 52. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 46g.

|               | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>al día |
|---------------|---------|------------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------|
| N             | 62      | 59                           | 54                | 56                           | 58                 |
| Línea de base | 26.6    | 25.9                         | 27.4              | 26.9                         | 27.5               |
| Δ a placebo   |         | 0.15                         | 1.04              | 0.88                         | -0.26              |
| Valor p       |         | 0.8564                       | 0.2087            | 0.2728                       | 0.7532             |

**Figura 46h:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación total del mPPT en pacientes con HD1 tratados con pridopidina a las 26 semanas. La tabla siguiente proporciona los datos y los valores P correspondientes a la Figura 46h.

|                  | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>al día |
|------------------|---------|------------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------|
| N                | 12      | 17                           | 17                | 11                           | 18                 |
| Línea de<br>base | 28.1    | 30.1                         | 28.7              | 27.8                         | 30.2               |
| Δ a placebo      |         | -1.31                        | -0.2              | 0.81                         | 0.03               |
| Valor p          |         | 0.2537                       | 0.8574            | 0.5048                       | 0.9789             |

**Figura 46i:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación total del mPPT en pacientes con HD2 tratados con pridopidina a las 26 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 46i.

|                  | Placebo | 45 mg dos<br>veces al<br>día | 67.5 mg<br>al día | 90 mg dos<br>veces al<br>día | 112.5 mg<br>al día |
|------------------|---------|------------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------|
| N                | 50      | 42                           | 37                | 45                           | 40                 |
| Línea de<br>base | 26.3    | 24.1                         | 26.8              | 26.7                         | 26.3               |
| Δ a placebo      |         | -0.07                        | 0.68              | 0.35                         | 0.85               |
| Valor p          |         | 0.9231                       | 0.3603            | 0.6191                       | 0.242              |

**Figura 46j:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación total del mPPT en pacientes en HD tratados con pridopidina BL estadio 3-5 (TFC 0-6) a las 26 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 46j.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 19      | 16                     | 25                       | 25                     | 23                        |
| Línea de base | 21.5    | 21.4                   | 23.3                     | 23.1                   | 21.3                      |
| Δ a placebo   |         | 0.9                    | -0.85                    | -0.73                  | -0.33                     |
| Valor p       |         | 0.5266                 | 0.5247                   | 0.5786                 | 0.802                     |

**Figura 46k:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación total del mPPT en pacientes con HD1 tratados con pridopidina a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 46k.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base | 28.1    | 30.1                   | 28.7                     | 27.8                   | 30.2                      |
| Δ a placebo   |         | 0.76                   | 0.45                     | 1.11                   | 0.08                      |
| Valor p       |         | 0.5292                 | 0.7013                   | 0.388                  | 0.9456                    |

**Figura 46l:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación total del mPPT en pacientes con HD2 tratados con pridopidina a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 46l.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 50      | 42                     | 37                       | 45                     | 40                        |
| Línea de base | 26.3    | 24.1                   | 26.8                     | 26.7                   | 26.3                      |
| Δ a placebo   |         | -0.39                  | 1                        | 0.71                   | -0.65                     |
| Valor p       |         | 0.7028                 | 0.3539                   | 0.4672                 | 0.5427                    |

**Figura 46m:** Cambio respecto al valor basal en la puntuación total del mPPT en pacientes en HD en estadio 3-5 BL tratados con pridopidina a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 46m.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 19      | 16                     | 25                       | 25                     | 23                        |
| Línea de base | 21.5    | 21.4                   | 23.3                     | 23.1                   | 21.3                      |
| Δ a placebo   |         | 1.57                   | -1.37                    | -2.73                  | -0.49                     |
| Valor p       |         | 0.4267                 | 0.4515                   | 0.1288                 | 0.7822                    |

**Figura 46n:** Gráfico que muestra el cambio respecto al valor basal en las puntuaciones mPPT de equilibrio estático en bipedestación, conjunto de análisis completo desde la semana 4 de tratamiento hasta la semana 52. La línea con el rombo oscuro representa placebo; la línea con el círculo abierto representa 45 mg por dosis, la línea con el triángulo representa 67,5 mg por dosis, la línea con el rombo gris representa 90 mg por dosis, la línea con el cuadrado representa 112,5 mg

por dosis.

**Figuras 46o:** Puntuaciones de mPPT de equilibrio estático en bipedestación, conjunto de análisis completo a las 26 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 46o.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 3.1     | 2.9                    | 2.9                      | 3.1                    | 3                         |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.07                   | -0.2                     | -0.1                   | 0.05                      |
| Valor p            |         | 0.6768                 | 0.2154                   | 0.5123                 | 0.7294                    |

**Figura 46p:** Puntuaciones de mPPT de equilibrio estático en bipedestación, conjunto de análisis completo a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 46p.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 3.1     | 2.9                    | 2.9                      | 3.1                    | 3                         |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.15                  | -0.19                    | -0.14                  | -0.12                     |
| Valor p            |         | 0.4019                 | 0.3018                   | 0.435                  | 0.5024                    |

**Figura 46q:** gráfico que muestra el cambio desde el valor basal en las puntuaciones de mPPT Levantamiento de la Silla, conjunto de análisis completo desde la semana 4 de tratamiento hasta la semana 52. La línea con el rombo oscuro representa placebo; la línea con el círculo abierto representa 45 mg por dosis, la línea con el triángulo representa 67,5 mg por dosis, la línea con el rombo gris representa 90 mg por dosis, la línea con el cuadrado representa 112,5 mg por dosis.

**Figura 46r:** Puntuaciones de mPPT Levantamiento de la Silla, conjunto de análisis completo a las 26 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 46r.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 2.5     | 2.6                    | 2.8                      | 2.8                    | 2.6                       |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.05                   | 0.01                     | 0.01                   | 0.12                      |
| Valor p            |         | 0.7238                 | 0.9436                   | 0.9222                 | 0.3883                    |

**Figura 46s:** Puntuaciones de mPPT Levantamiento de la Silla, conjunto de análisis completo a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 46s.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 2.5     | 2.6                    | 2.8                      | 2.8                    | 2.6                       |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.05                  | -0.1                     | -0.31                  | -0.12                     |
| Valor p            |         | 0.7501                 | 0.5267                   | 0.0414                 | 0.4515                    |

**Figura 46t:** Gráfico que muestra el cambio desde el valor basal en las puntuaciones del mPPT Levanta un Libro y Ponlo en la Estantería, conjunto de análisis completo desde la semana 4 de tratamiento hasta la semana 52. La línea con el

rombo oscuro representa placebo; la línea con el círculo abierto representa 45 mg por dosis, la línea con el triángulo representa 67,5 mg por dosis, la línea con el rombo gris representa 90 mg por dosis, la línea con el cuadrado representa 112,5 mg por dosis.

- 5 **Figura 46u:** Variación desde el valor basal en las puntuaciones del mPPT Levanta un Libro y Ponlo en la Estantería, análisis completo a las 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 2.6     | 2.4                    | 2.6                      | 2.6                    | 2.7                       |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.14                   | 0.1                      | 0.04                   | 0.14                      |
| Valor p            |         | 0.2277                 | 0.3649                   | 0.6982                 | 0.2057                    |

- 20 **Figura 46v:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones del mPPT Levanta un Libro y Ponlo en la Estantería, análisis completo a las 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 2.6     | 2.4                    | 2.6                      | 2.6                    | 2.7                       |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.25                   | 0.17                     | 0.22                   | 0.12                      |
| Valor p            |         | 0.0755                 | 0.224                    | 0.1116                 | 0.3956                    |

- 35 **Figura 47a:** Gráfico que muestra el cambio desde el valor basal en mPPT Poner y Quitar una Chaqueta conjunto de análisis completo desde la semana 4 de tratamiento hasta la semana 52. La línea con el rombo oscuro representa placebo; la línea con el círculo abierto representa 45 mg por dosis, la línea con el triángulo representa 67,5 mg por dosis, la línea con el rombo gris representa 90 mg por dosis, la línea con el cuadrado representa 112,5 mg por dosis.

- 40 **Figura 47b:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones del mPPT Poner y Quitar una Chaqueta, análisis completo establecido a las 26 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 2.2     | 2.1                    | 2.3                      | 2.3                    | 2.2                       |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.22                  | 0.17                     | -0.01                  | -0.03                     |
| Valor p            |         | 0.1319                 | 0.2355                   | 0.9331                 | 0.8307                    |

- 55 **Figura 47c:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones del mPPT Poner y Quitar una Chaqueta, análisis completo establecido en 52 semanas.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 2.2     | 2.1                    | 2.3                      | 2.3                    | 2.2                       |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.2                    | 0.21                     | 0.08                   | -0.18                     |
| Valor p            |         | 0.2306                 | 0.1943                   | 0.615                  | 0.2614                    |

**Figura 47d:** Gráfico que muestra el cambio desde el valor basal en el conjunto de análisis completo mPPT Recoger un Centavo del Suelo desde la semana 4 de tratamiento hasta la semana 52. La línea con el rombo oscuro representa placebo; la línea con el círculo abierto representa 45 mg por dosis, la línea con el triángulo representa 67,5 mg por dosis, la línea con el rombo gris representa 90 mg por dosis, la línea con el cuadrado representa 112,5 mg por dosis.

**Figura 47e:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones del mPPT Recoger un Centavo del Suelo, análisis completo establecido en 26 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 47e.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 2.6     | 2.7                    | 2.8                      | 2.6                    | 2.7                       |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.13                  | 0.14                     | 0.1                    | 0.07                      |
| Valor p            |         | 0.2702                 | 0.2404                   | 0.3764                 | 0.5559                    |

**Figura 47f:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones del mPPT Recoger un Centavo del Suelo, análisis completo establecido en 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 47f.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 2.6     | 2.7                    | 2.8                      | 2.6                    | 2.7                       |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.04                   | 0.09                     | 0.14                   | 0.07                      |
| Valor p            |         | 0.7523                 | 0.5148                   | 0.3007                 | 0.5939                    |

**Figura 47g:** Gráfico que muestra el cambio respecto al valor basal en las puntuaciones del conjunto de análisis completo mPPT Girar 360 Grados desde la semana 4 de tratamiento hasta la semana 52. La línea con el rombo oscuro representa placebo; la línea con el círculo abierto representa 45 mg por dosis, la línea con el triángulo representa 67,5 mg por dosis, la línea con el rombo gris representa 90 mg por dosis, la línea con el cuadrado representa 112,5 mg por dosis.

**Figura 47h:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones del mPPT Girar 360 Grados, análisis completo a las 26 semanas. La tabla siguiente proporciona los datos y los valores P correspondientes a la Figura 47h.

|                    | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|--------------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N                  | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base      | 3.2     | 3.2                    | 3.1                      | 3                      | 3.1                       |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.12                   | -0.06                    | 0.12                   | 0.2                       |
| Valor p            |         | 0.557                  | 0.7586                   | 0.5746                 | 0.3518                    |

**Figura 47i:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones del mPPT Girar 360 Grados, análisis completo a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 47i.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dosis<br>al día | 67.5 mg<br>dosis<br>al día | 90 mg<br>dosis<br>al día | 112.5 mg<br>dosis<br>al día |
|--------------------|---------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| N                  | 81      | 75                       | 79                         | 81                       | 81                          |
| Línea de base      | 3.2     | 3.2                      | 3.1                        | 3                        | 3.1                         |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.12                    | -0.1                       | 0.04                     | -0.08                       |
| Valor p            |         | 0.636                    | 0.6733                     | 0.8805                   | 0.7413                      |

**Figura 47j:** Gráfico que muestra el cambio respecto al valor basal en las puntuaciones del conjunto de análisis completo mPPT Recorrido de 50 Pies desde la semana 4 de tratamiento hasta la semana 52. La línea con el rombo oscuro representa placebo; la línea con el círculo abierto representa 45 mg por dosis, la línea con el triángulo representa 67,5 mg por dosis, la línea con el rombo gris representa 90 mg por dosis, la línea con el cuadrado representa 112,5 mg por dosis.

**Figuras 47k:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones del mPPT Recorrido de 50 Pies, análisis completo a las 26 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 47k.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dosis<br>al día | 67.5 mg<br>dosis<br>al día | 90 mg<br>dosis<br>al día | 112.5 mg<br>dosis<br>al día |
|--------------------|---------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| N                  | 81      | 75                       | 79                         | 81                       | 81                          |
| Línea de base      | 3.3     | 3.2                      | 3.3                        | 3.4                      | 3.3                         |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.02                    | 0                          | -0.1                     | -0.17                       |
| Valor p            |         | 0.8367                   | 0.9738                     | 0.3331                   | 0.0945                      |

**Figuras 47l:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones del mPPT Recorrido de 50 Pies, análisis completo a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 47l.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dosis<br>al día | 67.5 mg<br>dosis<br>al día | 90 mg<br>dosis<br>al día | 112.5 mg<br>dosis<br>al día |
|--------------------|---------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| N                  | 81      | 75                       | 79                         | 81                       | 81                          |
| Línea de base      | 3.3     | 3.2                      | 3.3                        | 3.4                      | 3.3                         |
| $\Delta$ a placebo |         | -0.03                    | 0.15                       | -0.23                    | -0.15                       |
| Valor p            |         | 0.8302                   | 0.3032                     | 0.1087                   | 0.3004                      |

**Figura 47m:** gráfico que muestra el cambio respecto al valor basal en las puntuaciones del conjunto de análisis completo mPPT Subida de un Tramo de Escaleras desde la semana 4 de tratamiento hasta la semana 52. La línea con el rombo oscuro representa placebo; la línea con el círculo abierto representa 45 mg por dosis, la línea con el triángulo representa 67,5 mg por dosis, la línea con el rombo gris representa 90 mg por dosis, la línea con el cuadrado representa 112,5 mg por dosis.

**Figuras 47n:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones mPPT Subida de un Tramo de Escaleras, análisis completo a las 26 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 47n.

|                    | Placebo | 45 mg<br>dosis<br>al día | 67.5 mg<br>dosis<br>al día | 90 mg<br>dosis<br>al día | 112.5 mg<br>dosis<br>al día |
|--------------------|---------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| N                  | 81      | 75                       | 79                         | 81                       | 81                          |
| Línea de base      | 2.6     | 2.6                      | 2.7                        | 2.6                      | 2.8                         |
| $\Delta$ a placebo |         | 0.08                     | 0.11                       | 0.15                     | 0.16                        |
| Valor p            |         | 0.5139                   | 0.3671                     | 0.2061                   | 0.1912                      |

**Figuras 47o:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones mPPT Climb Subida de un Tramo de Escaleras, análisis completo a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 47o.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                       | 81                     | 81                        |
| Línea de base | 2.6     | 2.6                    | 2.7                      | 2.6                    | 2.8                       |
| Δ a placebo   |         | 0.26                   | 0.13                     | 0.08                   | 0.11                      |
| Valor p       |         | 0.0896                 | 0.4116                   | 0.6043                 | 0.4606                    |

**Figura 47p:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones de mPPT Subida de un Tramo de Escaleras en pacientes en estadio avanzado de HD tratados con pridopidina con BL TFC < 7, a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 47p.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 19      | 16                     | 25                       | 25                     | 23                        |
| Línea de base | 2.5     | 2.5                    | 2.4                      | 2.3                    | 2.5                       |
| Δ a placebo   |         | 0.19                   | -0.3                     | -0.26                  | -0.15                     |
| Valor p       |         | 0.5914                 | 0.3609                   | 0.4198                 | 0.6539                    |

**Figura 47q:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones mPPT Subida de un Tramo de Escaleras en pacientes con HD1 y HD2 tratados con pridopidina, a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 47q.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 62      | 59                     | 54                       | 56                     | 58                        |
| Línea de base | 2.7     | 2.6                    | 2.8                      | 2.7                    | 2.9                       |
| Δ a placebo   |         | 0.27                   | 0.3                      | 0.22                   | 0.23                      |
| Valor p       |         | 0.1076                 | 0.0769                   | 0.1955                 | 0.1771                    |

**Figura 47r:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones de mPPT Subida de un Tramo de Escaleras en pacientes con HD1 tratados con pridopidina, a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 47r.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 12      | 17                     | 17                       | 11                     | 18                        |
| Línea de base | 2.7     | 3.2                    | 2.7                      | 2.9                    | 3.2                       |
| Δ a placebo   |         | -0.02                  | 0.01                     | -0.06                  | 0.18                      |
| Valor p       |         | 0.9539                 | 0.9627                   | 0.86                   | 0.5277                    |

**Figura 47s:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones de mPPT Subida de un Tramo de Escaleras en pacientes con HD2 tratados con pridopidina, a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 47s.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg aldos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg aldos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------|
| N             | 50      | 42                     | 37                         | 45                     | 40                          |
| Línea de base | 2.7     | 2.3                    | 2.9                        | 2.7                    | 2.8                         |
| Δ a placebo   |         | 0.35                   | 0.34                       | 0.28                   | 0.23                        |
| Valor p       |         | 0.0958                 | 0.1189                     | 0.1482                 | 0.2731                      |

**Figura 47t:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones del mPPT Subida de un Tramo de Escaleras en pacientes en HD en estadio avanzado tratados con prídopidina con BL TFC 0-6, a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 47t.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg aldos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg aldos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------|
| N             | 19      | 16                     | 25                         | 25                     | 23                          |
| Línea de base | 2.5     | 2.5                    | 2.4                        | 2.3                    | 2.5                         |
| Δ a placebo   |         | 0.19                   | -0.3                       | -0.26                  | -0.15                       |
| Valor p       |         | 0.5914                 | 0.3609                     | 0.4198                 | 0.6539                      |

**Figura 47u:** Gráfico que muestra el cambio respecto al valor basal en las puntuaciones del conjunto de análisis completo mPPT Subida de Escaleras (tramos hacia arriba y hacia abajo) desde la semana 4 de tratamiento hasta la semana 52. La línea con el rombo oscuro representa placebo; la línea con el círculo abierto representa 45 mg por dosis, la línea con el triángulo representa 67,5 mg por dosis, la línea con el rombo gris representa 90 mg por dosis, la línea con el cuadrado representa 112,5 mg por dosis.

**Figuras 47v:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones del mPPT Subida de Escaleras (tramos hacia arriba y hacia abajo), análisis completo a las 26 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 47v.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg aldos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg aldos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                         | 81                     | 81                          |
| Línea de base | 3.4     | 3.5                    | 3.6                        | 3.6                    | 3.7                         |
| Δ a placebo   |         | -0.03                  | -0.14                      | -0.08                  | -0.08                       |
| Valor p       |         | 0.8134                 | 0.195                      | 0.464                  | 0.4872                      |

**Figuras 47w:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones del mPPT Subida de Escaleras (tramos hacia arriba y hacia abajo), conjunto de análisis completo a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 47w.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg aldos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg aldos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------|
| N             | 81      | 75                     | 79                         | 81                     | 81                          |
| Línea de base | 3.4     | 3.5                    | 3.6                        | 3.6                    | 3.7                         |
| Δ a placebo   |         | 0.17                   | 0.04                       | -0.04                  | 0.1                         |
| Valor p       |         | 0.3209                 | 0.8251                     | 0.8282                 | 0.5759                      |

**Figura 47x:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones del mPPT Subida de Escaleras (tramos hacia arriba y hacia abajo) en pacientes en estadio avanzado de HD con BL TFC < 7, a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 47x.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 19      | 16                     | 25                       | 25                     | 23                        |
| Línea de base | 3.2     | 3.1                    | 3.4                      | 3.5                    | 3.1                       |
| Δ a placebo   |         | 0.72                   | 0.16                     | -0.36                  | 0.31                      |
| Valor p       |         | 0.0915                 | 0.6827                   | 0.3305                 | 0.4235                    |

**Figura 47y:** Cambio respecto al valor basal en las puntuaciones mPPT Subida de Escaleras (tramos hacia arriba y hacia abajo) en pacientes con HD1 y HD2 tratados con pridopidina, a las 52 semanas. En la tabla siguiente figuran los datos y los valores P correspondientes a la Figura 47y.

|               | Placebo | 45 mg dos veces al día | 67.5 mg dos veces al día | 90 mg dos veces al día | 112.5 mg dos veces al día |
|---------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| N             | 62      | 59                     | 54                       | 56                     | 58                        |
| Línea de base | 3.5     | 3.6                    | 3.7                      | 3.6                    | 3.9                       |
| Δ a placebo   |         | -0.01                  | 0.01                     | 0.1                    | 0.07                      |
| Valor p       |         | 0.9572                 | 0.9614                   | 0.5816                 | 0.7161                    |

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0027] La presente invención proporciona una composición farmacéutica oral que comprende pridopidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en mantener la capacidad funcional, mejorar la capacidad funcional o disminuir la disminución de la capacidad funcional en un paciente humano afectado por la enfermedad de Huntington en estadio inicial que tenga una puntuación basal de Capacidad Funcional Total (TFC) de 0027 en la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS), en la que la composición tiene 7-13 mg de pridopidina en una dosis diaria.

[0028] En algunas realizaciones, la capacidad funcional se mantiene o mejora durante al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas, al menos 52 semanas, al menos 78 semanas, al menos 3 años o al menos 5 años.

[0029] En otra realización, la capacidad funcional es la capacidad funcional total (TFC) medida por la UHDRS-TFC y el paciente humano tiene una mejora de uno (1) o más puntos en la UHDRS-TFC. En algunas realizaciones, el paciente humano presenta una mejora de uno (1) o más puntos en la UHDRS TFC tras 52 semanas de administración de pridopidina. En otra realización, la tasa de deterioro funcional es inferior a un (1) punto medido por la UHDRS TFC tras 52 semanas de administración de pridopidina.

[0030] En una realización, la composición es útil para reducir la tasa de disminución de la capacidad funcional. En algunas realizaciones, la composición es útil para disminuir la disminución funcional. En algunas realizaciones, la disminución de la capacidad funcional disminuye o el ritmo de disminución funcional se ralentiza al menos en un 20%, al menos en un 30%, al menos en un 40%, al menos en un 50% o al menos en un 80%. En otra realización, la tasa de disminución de la capacidad funcional se reduce durante al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas, al menos 52 semanas, al menos 78 semanas, al menos 3 años o al menos 5 años. En otra realización, la tasa de deterioro funcional se ralentiza en la capacidad funcional se reduce durante al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas, al menos 52 semanas, al menos 78 semanas, al menos 3 años, o al menos 5 años.

[0031] En una realización, la capacidad funcional es la capacidad funcional total (TFC). La capacidad funcional total puede medirse mediante la UHDRS-TFC. La capacidad funcional total también puede medirse mediante la UHDRS Escala de Evaluación Funcional (UHDRS-FAS). En una realización, la capacidad funcional se mantiene durante al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas, al menos 52 semanas o al menos 78 semanas.

[0032] En una realización, el paciente humano no presenta deterioro de la capacidad funcional. En otras realizaciones, el paciente humano no presenta deterioro de la capacidad funcional durante al menos 52 semanas.

[0033] En una realización, la composición farmacéutica es útil para ralentizar la progresión clínica de la HD en un paciente humano.

[0034] En una realización, la progresión clínica de la HD se mide por la capacidad funcional total. En una realización, la progresión clínica de la HD se ralentiza en al menos un 20%, al menos un 30%, al menos un 50%, al menos un 80%, o entre un 20% y un 90%. En otra realización, la progresión clínica de la HD se ralentiza durante al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas, al menos 52 semanas, al menos 3 años o al menos 5 años. En otra realización,

la capacidad funcional total se mide mediante la UHDRS-TFC.

**[0035]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para reducir la disminución funcional medido por la UHDRS Capacidad Funcional Total, en un paciente humano que la necesite.

**[0036]** En una realización, la disminución funcional se mide mediante la UHDRS-TFC. En otra realización, la composición farmacéutica es útil para reducir la disminución funcional durante al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas, al menos 52 semanas, al menos 78 semanas, al menos 3 años o al menos 5 años.

**[0037]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mantener, mejorar, disminuir la disminución o reducir la tasa de deterioro de la capacidad de un paciente humano para realizar actividades de la vida diaria.

**[0038]** En una realización, la capacidad del paciente humano para realizar actividades de la vida diaria se mantiene, mejora o disminuye durante un periodo de al menos 0038 semanas, al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas o al menos 52 semanas. En una realización, la capacidad del paciente humano para realizar actividades de la vida diaria se mantiene, mejora o la tasa de deterioro se reduce durante al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas, al menos 52 semanas o al menos 78 semanas. En una realización, la capacidad para realizar actividades de la vida diaria se mide mediante el dominio de Actividades de la Vida Diaria (ADL) de la TFC.

**[0039]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mantener, mejorar, disminuir la disminución o reducir la tasa de disminución de la capacidad de un paciente humano para gestionar sus finanzas.

**[0040]** En una realización, la capacidad del paciente humano para gestionar sus finanzas se mantiene, mejora, disminuye la disminución o se reduce la tasa de deterioro durante al menos 0040 semanas, al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas o al menos 52 semanas. En algunas realizaciones, la capacidad para gestionar las finanzas se mide mediante el dominio Gestión de las finanzas de la TFC.

**[0041]** En una realización, la administración adicional mantiene, mejora o reduce la tasa de disminución de la capacidad del paciente humano para realizar tareas domésticas. En otra realización, la administración adicional mantiene, mejora o retarda la disminución de la capacidad del paciente humano para realizar tareas domésticas.

**[0042]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mantener, mejorar, disminuir la disminución o reducir la tasa de deterioro de la capacidad de un paciente humano para realizar tareas domésticas.

**[0043]** En una realización, la capacidad para realizar tareas domésticas se mide mediante el dominio de Tareas Domésticas de la UHDRS TFC. En otra realización, la capacidad del paciente humano para realizar tareas domésticas se mantiene, mejora, la tasa de deterioro se reduce o la disminución disminuye, durante al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas, al menos 52 semanas o al menos 78 semanas.

**[0044]** En una realización, la administración adicional mantiene, mejora o reduce la tasa de disminución del nivel de atención del paciente humano. En otra realización, la administración mantiene, mejora o disminuye la disminución del nivel de atención del paciente humano.

**[0045]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mantener, mejorar, retardar la disminución o reducir la tasa de disminución del nivel de atención de un paciente humano.

**[0046]** En una realización, el nivel de atención se mide mediante el dominio Nivel de atención de la TFC. En otra realización, el nivel de atención del paciente humano se mantiene, mejora, la tasa de deterioro se reduce, o la disminución disminuye, durante al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas, al menos 52 semanas, o al menos 78 semanas.

**[0047]** En una realización, se administra al paciente una dosis de 0047 mg de pridopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 180-225 mg de pridopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 90 mg de pridopidina al día, una dosis de 135 mg de pridopidina al día, una dosis de 180 mg de pridopidina al día o una dosis de 225 mg de pridopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 135 mg de pridopidina al día, una dosis de 180 mg de pridopidina al día o una dosis de 225 mg de pridopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 180 mg de pridopidina al día, o una dosis de 225 mg de pridopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 90 mg de pridopidina al día, una dosis de 135 mg de pridopidina al día, una dosis de 180 mg de pridopidina al día o una dosis de 225 mg de pridopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 90 mg de pridopidina al día en dosis unitarias de 45 mg dos veces al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 135 mg de pridopidina al día en dosis unitarias de 67,5 mg dos veces al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 180 mg de pridopidina al día en dosis unitarias de 90 mg dos veces al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 225 mg de pridopidina al día en dosis unitarias de 112,5 mg dos veces al día.

- 5 **[0048]** En otra realización, la composición farmacéutica se administra durante al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas, más de 26 semanas, al menos 52 semanas, al menos 54 semanas, al menos 78 semanas, al menos 104 semanas o más.
- [0049]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mejorar el mantenimiento, disminuir la disminución o ralentizar la disminución de la marcha y el equilibrio de un paciente humano.
- 10 **[0050]** En una realización, se administra al paciente una dosis de 0050 mg, 90 mg, 135 mg o 180 mg de pridopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 90 mg de pridopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 180 mg de pridopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 135 mg o 180 mg de pridopidina al día.
- 15 **[0051]** En una realización, la marcha y el equilibrio del paciente humano se miden mediante la puntuación de UHDRS marcha y equilibrio. En algunas realizaciones, la marcha y el equilibrio del paciente humano mejoran, se mantienen, disminuyen o ralentizan durante al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas, al menos 52 semanas o al menos 78 semanas.
- 20 **[0052]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mejorar o mantener, disminuir la disminución o ralentizar la disminución de la independencia de un paciente humano.
- [0053]** En una realización, se administra al paciente una dosis de 0053 mg, 90 mg, 135 mg o 180 mg de pridopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 90 mg de pridopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 225 mg de pridopidina al día.
- 25 **[0054]** En una realización, la independencia del paciente humano se mide mediante la puntuación de UHDRS independencia. En algunas realizaciones, la independencia del paciente humano mejora o se mantiene, la disminución se ralentiza o la disminución disminuye durante al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas, al menos 52 semanas o al menos 78 semanas.
- 30 **[0055]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mejorar o mantener los dominios cognitivos de un paciente humano. Los dominios cognitivos de un paciente también pueden ser el rendimiento cognitivo del paciente en una variedad de dominios.
- 35 **[0056]** En una realización, se administra al paciente una dosis de 90-180 mg de pridopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 90 mg, 135 mg o 180 mg de pridopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 90 mg o 180 mg de pridopidina al día.
- 40 **[0057]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mejorar, mantener, disminuir o ralentizar la disminución de los dominios cognitivos de un paciente humano. Los dominios cognitivos pueden entenderse como el rendimiento cognitivo en diversos ámbitos.
- [0058]** Los dominios cognitivos del paciente humano pueden medirse, por ejemplo, mediante la batería de evaluación cognitiva (CAB). Los dominios cognitivos del paciente humano también pueden medirse mediante la Prueba de Aprendizaje Verbal de Hopkins - Revisada (HVLT-R). Los dominios cognitivos del paciente humano pueden medirse adicionalmente mediante la prueba *Paced Tapping*, la escala de Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) o el Test de Símbolos y Dígitos (SDMT). Los dominios cognitivos del paciente humano pueden medirse adicionalmente mediante la prueba B de *trail making* (TMT-B). Los dominios cognitivos también pueden medirse con la Batería de Evaluación Cognitiva de la HD (HD-CAB), que incluye 6 pruebas. En una realización, los dominios cognitivos del paciente humano se mantienen o mejoran, o la disminución se ralentiza durante al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas, al menos 52 semanas o al menos 78 semanas. En algunas realizaciones, ralentizar la disminución de los dominios cognitivos de un paciente humano comprende ralentizar la tasa de disminución cognitiva. En una realización, los dominios cognitivos del paciente humano se mantienen o mejoran, o la disminución retarda durante al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas, al menos 52 semanas o al menos 78 semanas.
- 55 **[0059]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para reducir la gravedad de las contracciones musculares sostenidas o intermitentes asociadas con la distonía en un paciente humano que la necesite. En muchas realizaciones, (a) la composición farmacéutica se administra durante más de 26 semanas o (b) se administra una dosis de titulación de una cantidad diferente de la dosis prevista durante un periodo de tiempo al inicio de la administración periódica y/o (c) el paciente humano padece HD en estadio inicial.
- 60 **[0060]** La gravedad de las contracciones musculares sostenidas o intermitentes asociadas a la distonía en un paciente humano puede medirse, por ejemplo, mediante la puntuación de UHDRS TMS distonía.
- 65 **[0061]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mejorar o mantener la capacidad motora en un paciente humano que la necesite.

**[0062]** La capacidad motora puede medirse, por ejemplo, mediante la puntuación UHDRS TMS, la puntuación UHDRS TMS excluyendo la corea o la puntuación UHDRS TMS excluyendo la distonía.

**[0063]** En una realización, se administra al paciente una dosis de 90 mg, 135 mg, 180 mg o 225 mg de prídopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 90 mg de prídopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 180 mg de prídopidina al día. En otra realización, la capacidad motora se mantiene o mejora durante al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas, al menos 52 semanas, al menos 78 semanas.

**[0064]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para reducir o mantener el nivel de corea en un paciente humano que la necesite.

**[0065]** En una realización, se administra al paciente una dosis de 0065 mg, 90 mg, 135 mg o 180 mg de prídopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 90 mg de prídopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 135 mg o 180 mg de prídopidina al día. También puede reducirse el nivel de corea.

**[0066]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para reducir, mantener, disminuir el aumento o ralentizar el aumento de la corea en un paciente humano que la necesite.

**[0067]** En una realización, la corea en el paciente humano mejora, se mantiene, el aumento se ralentiza, o el aumento disminuye, durante al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas, al menos 52 semanas, o al menos 78 semanas. La corea del paciente humano puede medirse mediante la puntuación de corea UHDRS TMS.

**[0068]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mejorar, mantener, reducir o disminuir la disminución del comportamiento y/o estado psiquiátrico de un paciente humano.

**[0069]** En otra realización, el comportamiento y/o el estado psiquiátrico del paciente humano mejora, se mantiene o la disminución se reduce o disminuye durante al menos 0069 semanas, al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas o al menos 52 semanas.

**[0070]** El comportamiento y/o el estado psiquiátrico del paciente humano pueden medirse mediante la puntuación total de la Evaluación de Conductas Problemáticas (PBA). El comportamiento y/o el estado psiquiátrico del paciente humano también pueden medirse mediante el formulario abreviado de evaluación de conductas problemáticas (Formulario Abreviado de Evaluación de Conductas Problemáticas, PBA-s). El comportamiento y/o el estado psiquiátrico del paciente humano también pueden medirse mediante la Evaluación de Conductas Problemáticas para el estado de ánimo deprimido. El comportamiento y/o el estado psiquiátrico del paciente humano también pueden medirse mediante la Evaluación de Conductas Problemáticas para la irritabilidad. El comportamiento y/o el estado psiquiátrico del paciente humano también pueden medirse mediante la Evaluación de Conductas Problemáticas para detectar la falta de iniciativa o la apatía. El comportamiento y/o estado psiquiátrico del paciente humano también puede medirse mediante el subítem de apatía del formulario corto de la Evaluación de Conductas Problemáticas. El comportamiento y/o el estado psiquiátrico del paciente humano también pueden medirse mediante la Escala de Evaluación de la Apatía (AES). El comportamiento y/o estado psiquiátrico del paciente humano puede medirse mediante la Evaluación de Problemas de Conducta para obsesivo-compulsivos. El comportamiento y/o el estado psiquiátrico del paciente humano también pueden medirse mediante la Evaluación de Problemas de Comportamiento para detectar comportamientos desorientados. En algunas realizaciones, el comportamiento y/o el estado psiquiátrico del paciente humano se mide mediante el subítem de apatía del formulario abreviado de Evaluación de Conductas Problemáticas o el formulario abreviado de Evaluación de Conductas Problemáticas (PBA-s).

**[0071]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mantener los movimientos involuntarios de un paciente humano.

**[0072]** En una realización, los movimientos involuntarios del paciente humano se reducen o mantienen durante al menos 0072 semanas, al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas o al menos 52 semanas. Los movimientos involuntarios del paciente pueden medirse mediante la puntuación de movimientos involuntarios UHDRS TMS.

**[0073]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mejorar o mantener la movilidad de un paciente humano.

**[0074]** En una realización, la movilidad del paciente humano mejora o se mantiene durante al menos 0074 semanas, al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas o al menos 52 semanas. La movilidad del paciente humano puede medirse mediante la prueba *Timed Up and Go*. La movilidad del paciente humano también puede medirse mediante la puntuación total Walk-12. La movilidad del paciente humano puede medirse además por su capacidad para caminar.

**[0075]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mejorar o mantener la capacidad de un paciente humano para realizar tareas físicas.

5 **[0076]** En una realización, la capacidad del paciente humano para realizar tareas físicas mejora o se mantiene durante al menos 0076 semanas, al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas o al menos 52 semanas. En una realización, la capacidad del paciente humano para realizar tareas físicas se mide mediante la prueba de rendimiento físico modificada (mPPT).

10 **[0077]** En otra realización, la capacidad del paciente humano para realizar tareas físicas se mide mediante la prueba mPPT de subida de escaleras. En otra realización, la capacidad del paciente humano para realizar tareas físicas se mide mediante la puntuación total mPPT. En otra realización, la capacidad del paciente humano para realizar tareas físicas se mide mediante la prueba mPPT de equilibrio estático en bipedestación. En otra realización, la capacidad del paciente humano para realizar tareas físicas se mide mediante la prueba mPPT de levantamiento de la silla. En otra realización, la capacidad del paciente humano para realizar tareas físicas se mide mediante la prueba mPPT Levanta un Libro y Ponlo en la Estantería. En otra realización, la capacidad del paciente humano para realizar tareas físicas se mide mediante la prueba mPPT de Poner y Quitar una Chaqueta. En otra realización, la capacidad del paciente humano para realizar tareas físicas se mide mediante la prueba mPPT de recoger un penique del suelo. En otra realización, la capacidad del paciente humano para realizar tareas físicas se mide mediante la prueba mPPT de giro de 360 grados. En otra realización, la capacidad del paciente humano para realizar tareas físicas se mide mediante la prueba mPPT Recorrido de 50 Pies. En otra realización, la capacidad del paciente humano para realizar tareas físicas se mide mediante la prueba mPPT de subir un tramo de escaleras. En otra realización, la capacidad del paciente humano para realizar tareas físicas se mide mediante la prueba mPPT de subir escaleras (tramos hacia arriba y hacia abajo).

25 **[0078]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mejorar o mantener la calidad de vida de un paciente humano.

30 **[0079]** En una realización, la calidad de vida del paciente humano mejora o se mantiene durante al menos 0079 semanas, al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas o al menos 52 semanas. En otra realización, la calidad de vida del paciente humano se mide mediante la puntuación de calidad de vida de la enfermedad de Huntington (HD-QoL).

35 **[0080]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para reducir la disminución natural de la capacidad funcional total de un paciente con HD. En una realización, la disminución natural se reduce en un 20-70%, 30%-60%, o 35%-45%. En otra realización, la disminución natural se reduce en un 20%, 30%, 40%, 50%, 60% o 70%. En una realización, la disminución natural se reduce en 0,16-0,56, 0,24-0,48, 0,28-0,36 puntos por año medidos por la UHDRS-TFC. En otra realización, la disminución natural se reduce en 0,16, 0,24, 0,32, 0,4, 0,48 o 0,56 puntos al año, medidos por la UHDRS-TFC.

40 **[0081]** Las proteínas ligeras de neurofilamentos (NfL) pueden utilizarse como biomarcador de neurodegeneración en pacientes con HD (Byrne 2017). Se observó que las concentraciones de NfL en plasma aumentaban con el avance de la enfermedad de Huntington. Por lo tanto, las concentraciones de NfL en plasma de pacientes con HD pueden proporcionar un medio para evaluar y predecir el daño neuronal en pacientes con HD (Byrne 2017). Además, los resultados sugieren que la NfL en la sangre podría proporcionar una estimación fiable de la concentración de NfL en el LCR (Byrne 2017).

45 **[0082]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mantener, reducir o disminuir el aumento de la concentración de proteína ligera de neurofilamentos en un paciente con HD. En otra realización, la concentración de proteína ligera de neurofilamentos se mantiene o disminuye en el paciente humano.

50 **[0083]** La composición farmacéutica puede ser útil para predecir la respuesta clínica al tratamiento con pridopidina en un sujeto afectado de HD .

55 **[0084]** La composición farmacéutica puede ser útil para predecir una respuesta clínica positiva a la pridopidina si la cantidad de la proteína ligera del neurofilamento disminuye en el sujeto tras la administración de pridopidina en comparación con el valor basal. La composición farmacéutica puede ser útil para predecir una respuesta clínica positiva a la pridopidina si la cantidad de la proteína ligera de neurofilamentos se mantiene en el sujeto tras la administración de pridopidina en relación con el valor basal. La composición farmacéutica puede ser útil para predecir una respuesta clínica positiva a la pridopidina si la cantidad de la proteína ligera del neurofilamento aumenta en el sujeto tras la administración de pridopidina. La línea de base, en este párrafo, es la cantidad de proteína ligera de neurofilamentos antes de la administración de pridopidina.

60 **[0085]** En una realización, el sujeto se identifica como respondedor a la pridopidina si la cantidad del biomarcador es superior a un valor de referencia. En otra realización, el sujeto se identifica como respondedor a la pridopidina si la cantidad del biomarcador es inferior a un valor de referencia.

65 **[0086]** En otra realización, si el sujeto se identifica como respondedor a la pridopidina, se le administra a continuación una composición farmacéutica que comprende pridopidina.

- 5 **[0087]** En una realización, se administra al paciente una dosis de 90 mg, 135 mg, 180 mg o 225 mg de pridopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 90 mg, 135 mg o 225 mg de pridopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 90 mg de pridopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 135 mg de pridopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 180 mg de pridopidina al día. En otra realización, se administra al paciente una dosis de 225 mg de pridopidina al día.
- 10 **[0088]** En algunas realizaciones, una dosis unitaria de la composición farmacéutica contiene 45 mg, 67,5 mg, 90 mg o 112,5 mg de pridopidina.
- 15 **[0089]** En una realización, la composición farmacéutica se administra dos veces al día. En otra realización, se administra una cantidad igual de la composición farmacéutica en cada administración. En una realización, las dos dosis se administran con al menos 6 horas de diferencia, al menos 7 horas, al menos 8 horas, al menos 9 horas, al menos 10 horas, al menos 11 horas de diferencia. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra durante al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas, más de 26 semanas, al menos 52 semanas o al menos 78 semanas.
- 20 **[0090]** En una realización, el paciente tiene una puntuación UHDRS-TMS  $\geq 25$  antes de comenzar el tratamiento. En otra realización, el paciente tiene una puntuación UHDRS-IS (Escala de Independencia UHDRS) inferior al 90% antes de iniciar el tratamiento. En otra realización, el paciente tiene un número mayor o igual de repeticiones T en el gen de la huntingtina. En otra realización, el paciente humano tiene más de 44 repeticiones CAG en el gen de la huntingtina. En otra realización, el paciente humano tiene menos de 44 repeticiones CAG en el gen de la huntingtina. En otra realización, el paciente humano padece HD en estadio inicial. En otra realización, el paciente humano tiene una puntuación TFC basal que es mayor o igual a 9. En otra realización, el paciente humano tiene una puntuación TFC basal mayor o igual a 7. En otra realización, el paciente humano tiene una puntuación basal de TFC de 11-13. En otra realización, el paciente humano tiene una puntuación basal de TFC de 7-10. En otra realización, el paciente humano padece HD y tiene una puntuación TMS basal que se encuentra en el cuarto menos grave de la población total de pacientes con HD. En otra realización, el paciente humano padece HD y tiene una puntuación basal de TMS que se encuentra entre los dos cuartos menos graves de la población total de pacientes con HD. En otra realización, el paciente humano padece HD y tiene una puntuación TMS basal que se encuentra en los tres cuartos menos graves de la población total de pacientes con HD. En otra realización, el paciente humano padece HD y tiene una puntuación basal de TMS que se encuentra en los tres cuartos menos graves de la población total de pacientes con HD o una puntuación basal de TFC que es mayor o igual a 9. En otra realización, el paciente humano padece HD y tiene una puntuación TMS basal que se encuentra en los tres cuartos menos graves de la población total de pacientes con HD o una puntuación TFC basal que es mayor o igual a 9 o menor de 44 repeticiones CAG en el gen de la huntingtina. En otra realización, el paciente humano padece HD y tiene una puntuación TMS basal que se encuentra en los dos cuartos menos graves de la población total de pacientes afectados por la enfermedad de Huntington. En otra realización, el paciente humano padece HD y tiene una puntuación TFC basal mayor o igual a 9 o mayor de 44 repeticiones CAG en el gen de la huntingtina. En otra realización, el paciente humano padece HD y tiene una puntuación TMS basal que se encuentra en los tres cuartos menos graves de la población total de pacientes con HD o menos de 44 repeticiones CAG en el gen de la huntingtina. En otra realización, el paciente humano padece HD y tiene una puntuación TFC basal mayor o igual a 9 o una puntuación TMS basal que se encuentra entre los tres cuartos menos graves de la población total de pacientes con HD.
- 30 **[0091]** En una realización, la pridopidina es clorhidrato de pridopidina.
- 35 **[0092]** En una realización, se administra una dosis de titulación de una cantidad diferente de la dosis prevista durante un periodo de tiempo al inicio de la administración periódica. En algunas realizaciones, la dosis de titulación es la mitad de la dosis prevista. En otra realización, la dosis de titulación se administra en una toma al día y la dosis prevista se administra en dos tomas al día. En una realización, la dosis de titulación se administra durante 7-21 o 7-14 días antes de la administración de la dosis prevista. En otra realización, la dosis de titulación se administra durante 7 días, 14 días o 21 días antes de la administración de la dosis prevista. La dosis de titulación se administra preferentemente durante catorce días antes de la administración de la dosis prevista.
- 40 **[0093]** En una realización, los otros síntomas de la HD del paciente humano no empeoran en comparación con el estado basal. En una realización, otro síntoma de la HD no empeora en comparación con un paciente humano al que no se le administra pridopidina. En otra realización, los síntomas no empeoran durante al menos 12 semanas, al menos 20 semanas, al menos 26 semanas, al menos 52 semanas o al menos 78 semanas.
- 45 **[0094]** En una realización, la composición farmacéutica se utiliza para mantener la capacidad funcional de un paciente humano. En algunas realizaciones, la capacidad funcional incluye las ADL.
- 50 **[0095]** En una realización, la composición farmacéutica se utiliza para ralentizar la progresión clínica de la HD medida por la capacidad funcional total en un paciente humano.
- 55 **[0096]** En una realización, la composición farmacéutica es para uso en el mantenimiento de la capacidad de un paciente humano para realizar actividades de la vida diaria en un paciente humano.
- 60

- [0097] En una realización, la composición farmacéutica se utiliza para reducir la distonía o mantener un nivel de distonía en un paciente humano.
- 5 [0098] En una realización, la composición farmacéutica se utiliza para tratar la distonía de las extremidades en un paciente humano.
- 10 [0099] En una realización, la composición farmacéutica se utiliza para mejorar o mantener la marcha y el equilibrio en un paciente humano. En algunas realizaciones, la administración ralentiza la disminución de la marcha y el equilibrio del paciente.
- 15 [0100] En una realización, la composición farmacéutica se utiliza para mejorar, mantener o ralentizar la disminución de la marcha y el equilibrio en un paciente humano. En algunas realizaciones, la administración ralentiza la disminución de la marcha y el equilibrio del paciente.
- 20 [0101] En una realización, la composición farmacéutica se utiliza para mejorar o mantener la independencia de un paciente humano.
- [0102] En una realización, la composición farmacéutica se utiliza para mejorar, mantener o ralentizar la disminución de la independencia de un paciente humano.
- [0103] En una realización, la composición farmacéutica se utiliza para mejorar o mantener los dominios cognitivos de un paciente humano.
- 25 [0104] En una realización, la composición farmacéutica se utiliza para mejorar, mantener o ralentizar la disminución de los dominios cognitivos de un paciente humano.
- [0105] En una realización, la composición farmacéutica se utiliza para reducir la gravedad de las contracciones musculares sostenidas o intermitentes asociadas con la distonía en un paciente humano.
- 30 [0106] En una realización, la composición farmacéutica se utiliza para mejorar o mantener la capacidad motora de un paciente humano.
- [0107] En una realización, la composición farmacéutica se utiliza para reducir o mantener el nivel de corea en un paciente humano.
- 35 [0108] En una realización, la composición farmacéutica se utiliza para reducir, mantener o ralentizar el aumento de la corea en un paciente humano.
- 40 [0109] En una realización, la composición farmacéutica se utiliza para mejorar o mantener el comportamiento y/o el estado psiquiátrico de un paciente humano.
- [0110] En una realización, la composición farmacéutica se utiliza para reducir o mantener los movimientos involuntarios de un paciente humano.
- 45 [0111] En una realización, la composición farmacéutica se utiliza para mejorar o mantener la movilidad de un paciente humano.
- 50 [0112] La composición farmacéutica puede suministrarse en un envase que comprende:
- a) la composición farmacéutica que comprende prídopidina; y
  - b) instrucciones de uso de la composición farmacéutica.
- 55 [0113] En una realización, la composición farmacéutica se utiliza para mejorar o mantener la capacidad de un paciente humano para realizar tareas físicas.
- [0114] En una realización, la composición farmacéutica es útil para mantener o mejorar la capacidad funcional total, en un paciente humano afectado de HD, medida por la UHDRS-TFC durante al menos 26 o 52 semanas.
- 60 [0115] En una realización, se administra al paciente una dosis de 0115 mg de prídopidina al día. En otra realización, el paciente humano tiene una puntuación basal de TFC de 11-13. En otra realización, el paciente humano tiene una puntuación basal de TFC de 7-10. En otra realización, el paciente humano tiene una puntuación TMS basal que se encuentra en los dos cuartos menos graves de la población total de pacientes afectados por la HD. En otra realización, el paciente humano tiene una puntuación TMS basal que se encuentra en los tres cuartos menos graves de la población total de pacientes afectados por la HD. En otra realización, el paciente humano tiene menos de 44 repeticiones CAG en
- 65

el gen de la Huntingtina.

- 5 **[0116]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mantener o mejorar la capacidad de un paciente humano para realizar actividades de la vida diaria, según las mediciones del dominio Actividades de la Vida Diaria de la UHDRS-TFC durante al menos 0116 o 26 semanas.
- 10 **[0117]** En una realización, la administración mantiene o mejora aún más la capacidad del paciente humano para gestionar sus finanzas, medida por el dominio Gestionar las Finanzas de la UHDRS-TFC, durante al menos 0117 o 26 semanas.
- 15 **[0118]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mantener o mejorar la capacidad de un paciente humano para gestionar sus finanzas, medida por el dominio Gestionar las Finanzas de la UHDRS-TFC durante al menos 0118 o 26 semanas.
- 20 **[0119]** En una realización, se administra al paciente una dosis de 0119 mg de pridopidina al día. En otra realización, el paciente humano tiene una puntuación UHDRS-TFC basal de 11-13. En otra realización, el paciente humano tiene una puntuación UHDRS-TFC basal de 7-10. En otra realización, el paciente humano tiene una puntuación TMS basal que se encuentra en los dos cuartos menos graves de la población total de pacientes afectados por la HD. En otra realización, el paciente humano tiene una puntuación TMS basal que se encuentra en los tres cuartos menos graves de la población total de pacientes afectados por la HD.
- 25 **[0120]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mantener, mejorar o reducir la tasa de disminución de la capacidad de un paciente humano para realizar tareas domésticas, medida por el dominio de Tareas Domésticas de la UHDRS-TFC, en la que el paciente humano padece HD y tiene una puntuación TFC basal de 0120.
- 30 **[0122]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mantener, mejorar o disminuir la disminución de la capacidad de un paciente humano para realizar tareas domésticas, medida por el dominio de Tareas Domésticas de la UHDRS TFC, en el que el paciente humano está afectado por la HD y tiene una puntuación TFC basal de 0121.
- 35 **[0122]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mantener, mejorar o reducir la tasa de disminución del nivel de atención de un paciente humano medido por el Nivel de Atención de la UHDRS TFC, en el que el paciente humano está afectado por la HD y tiene una puntuación TFC basal de 0122.
- 40 **[0123]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mantener, mejorar o disminuir la disminución del nivel de atención de un paciente humano, medido por el Nivel de Atención de la UHDRS TFC, en el que el paciente humano padece HD y tiene una puntuación basal TFC de 0123.
- 45 **[0124]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mejorar o mantener la marcha y el equilibrio de un paciente humano, medidos por la puntuación UHDRS de marcha y equilibrio durante al menos 0124 semanas, en las que el paciente humano padece HD y tiene una puntuación TFC inicial de 52.
- 50 **[0125]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para reducir la distonía o mantener un nivel de distonía en un paciente humano aquejado de HD, según la puntuación de UHDRS TMS distonía y el paciente humano tiene una puntuación TFC basal de 11-13.
- 55 **[0126]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mejorar, mantener o ralentizar la disminución de la independencia de un paciente humano, medida por la puntuación de independencia UHDRS durante al menos 0126 semanas.
- 60 **[0127]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mejorar, mantener o disminuir la disminución de la independencia de un paciente humano, medida por la puntuación de independencia UHDRS durante al menos 0127 semanas.
- 65 **[0128]** En una realización, el paciente humano tiene una puntuación TFC basal de 11-13. En otra realización, el paciente humano tiene una puntuación TFC basal mayor o igual a 7.
- [0129]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para prevenir la ralentización, la reducción de la amplitud o la disminución de la capacidad del *tapping* con los dedos en un paciente humano afectado de HD.
- [0130]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para prevenir la ralentización o la realización irregular de la prueba Manos en Pronación/Supinación en el paciente humano.
- [0131]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mejorar o mantener el comportamiento y/o el estado psiquiátrico de un paciente humano durante al menos 0131 semanas o al menos 26 semanas, medido por la Evaluación de Problemas de Comportamiento para irritabilidad o para comportamiento desorientado.
- [0132]** En otra realización, el paciente humano tiene una puntuación TFC basal de 0132, el comportamiento y/o estado

psiquiátrico del paciente humano se mide mediante la Evaluación de Conductas Problemáticas para el comportamiento desorientado y el comportamiento y/o estado psiquiátrico del paciente humano mejora o se mantiene durante al menos 11-13 semanas.

5 **[0133]** En una realización, la composición farmacéutica es útil en el mantenimiento:

- c) capacidad funcional en un paciente humano;
- 10 b) la capacidad de un paciente humano para realizar actividades de la vida diaria;
- c) la capacidad de un paciente humano para gestionar sus finanzas;
- d) la capacidad de un paciente humano para realizar tareas domésticas;
- 15 e) el nivel de atención del paciente humano;
- f) distonía en un paciente humano;
- 20 g) la marcha y el equilibrio de un paciente humano;
- h) la independencia de un paciente humano;
- i) dominios cognitivos de un paciente humano;
- 25 j) corea en un paciente humano;
- k) el comportamiento y/o el estado psiquiátrico de un paciente humano;
- 30 l) capacidad motora en un paciente humano;
- m) la movilidad de un paciente humano; o
- n) la capacidad de un paciente humano para realizar tareas físicas.

35 **[0134]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para mejorar:

- a) capacidad funcional;
- 40 b) la capacidad de un paciente humano para realizar actividades de la vida diaria;
- c) la capacidad de un paciente humano para gestionar sus finanzas;
- d) la capacidad de un paciente humano para realizar tareas domésticas;
- 45 e) el nivel de atención de un paciente humano;
- f) la marcha y el equilibrio de un paciente humano;
- 50 g) la independencia de un paciente humano;
- h) dominios cognitivos de un paciente humano;
- i) capacidad motora en un paciente humano;
- 55 j) corea en un paciente humano;
- k) el comportamiento y/o el estado psiquiátrico de un paciente humano;
- 60 l) la movilidad de un paciente humano; o
- m) la capacidad de un paciente humano para realizar tareas físicas.

**[0135]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para reducir:

- 65 a) distonía en un paciente humano;

b) los movimientos involuntarios de un paciente humano; o

c) la gravedad de las contracciones musculares sostenidas o intermitentes asociadas a la distonía en un paciente humano.

**[0136]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para reducir:

a) la disminución de la capacidad funcional en un paciente humano;

b) el ritmo de disminución de la capacidad de un paciente humano para realizar actividades de la vida diaria;

c) el ritmo de disminución de la capacidad de un paciente humano para gestionar sus finanzas;

d) el ritmo de disminución de la capacidad de un paciente humano para realizar tareas domésticas;

e) la tasa de disminución del nivel de atención de un paciente humano; o

f) la disminución del comportamiento y/o del estado psiquiátrico de un paciente humano.

**[0137]** En una realización, la composición farmacéutica es útil para disminuir:

a) la disminución de la capacidad funcional en un paciente humano;

b) la disminución de la capacidad de un paciente humano para realizar actividades de la vida diaria;

c) la disminución de la capacidad de un paciente humano para gestionar sus finanzas;

d) la disminución de la capacidad de un paciente humano para realizar tareas domésticas;

e) el descenso del nivel asistencial de un paciente humano; o

f) la disminución del comportamiento y/o del estado psiquiátrico de un paciente humano.

**[0138]** En una realización, la composición farmacéutica es útil en:

a) ralentizar la disminución de la marcha y el equilibrio de un paciente humano;

b) ralentizar la disminución de la independencia de un paciente humano; o

c) ralentizar la disminución de los dominios cognitivos de un paciente humano.

**[0139]** En una realización, la composición farmacéutica es útil en:

a) disminuir la disminución de la marcha y el equilibrio de un paciente humano;

b) disminuir la disminución de la independencia de un paciente humano; o

c) disminuir la disminución de los dominios cognitivos de un paciente humano.

**[0140]** Se considera que cada una de las formas de realización aquí descritas es aplicable a cada una de las otras formas de realización descritas. Por ejemplo, todas las combinaciones de los diversos elementos aquí descritos están dentro del alcance de la invención. Además, los elementos mencionados en las realizaciones de envasado y composición farmacéutica pueden utilizarse en las realizaciones descritas en el presente documento.

#### Términos

**[0141]** A menos que se indique lo contrario, cada uno de los siguientes términos tendrá la definición que figura a continuación.

**[0142]** Los artículos "un/una" y "el/la" no son limitativos. Por ejemplo, "el método" incluye la definición más amplia del significado de la frase, que puede ser más de un método.

**[0143]** Tal como se utiliza en el presente documento, "eficaz" como en una cantidad eficaz para lograr un fin significa la cantidad de un componente que es suficiente para producir una respuesta terapéutica indicada sin efectos secundarios adversos indebidos (como toxicidad, irritación o respuesta alérgica) proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable cuando se utiliza en la forma de esta divulgación. Por ejemplo, una cantidad eficaz para mantener la capacidad funcional

o disminuir la disminución de la capacidad funcional. La cantidad efectiva específica varía en función de factores tales como la afección concreta tratada, el estado físico del paciente, el tipo de mamífero tratado, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (en su caso) y las formulaciones específicas empleadas y la estructura de los compuestos o sus derivados.

**[0144]** Como se utiliza aquí, "tratar" o "tratar" abarca, por ejemplo, reducir un síntoma, inducir la inhibición, regresión o estasis del trastorno y/o enfermedad. Tal como se utiliza en el presente documento, "inhibición" de la progresión de la enfermedad o de la complicación de la enfermedad en un sujeto significa prevenir o reducir la progresión de la enfermedad y/o la complicación de la enfermedad en el sujeto.

**[0145]** "Administrar al sujeto" o "administrar al paciente (humano)" significa administrar, dispensar o aplicar medicamentos, fármacos o remedios a un sujeto/paciente para aliviar, curar o reducir los síntomas asociados a una afección, por ejemplo, una afección patológica. La administración puede ser periódica.

**[0146]** Como se utiliza aquí, "administración periódica" significa administración repetida/recurrente separada por un periodo de tiempo. Es preferible que el periodo de tiempo entre administraciones sea constante de vez en cuando. La administración periódica puede incluir la administración, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, semanalmente, dos veces por semana, tres veces por semana, cuatro veces por semana, etc.

**[0147]** Como se utiliza aquí, "mantener la capacidad funcional en un paciente humano" significa que la puntuación de la capacidad funcional después de un periodo de administración de prídopidina ("la puntuación después de la administración") no cambia en comparación con la puntuación de la capacidad funcional del paciente humano inmediatamente antes del periodo de administración ("la puntuación basal"). Se considera que la puntuación después de la administración no ha cambiado si la diferencia entre la puntuación inicial y la puntuación después de la administración no es estadísticamente significativa. La puntuación de la capacidad funcional puede medirse como se describe en el presente documento e incluye subconjuntos de la puntuación de la capacidad funcional.

**[0148]** Como se utiliza aquí, "mejorar la capacidad funcional en un paciente humano" significa que la puntuación de la capacidad funcional después de un periodo de administración de prídopidina ("la puntuación después de la administración") mejora en comparación con la puntuación de la capacidad funcional del paciente humano inmediatamente antes del periodo de administración ("la puntuación basal").

**[0149]** La puntuación de la capacidad funcional de un paciente humano afectado de HD puede disminuir con el tiempo. La tasa de dicha disminución puede denominarse tasa de disminución de la puntuación de la capacidad funcional o tasa de disminución de la capacidad funcional o tasa de deterioro funcional. Por ejemplo, de media, la tasa de deterioro funcional o la reducción de la puntuación TFC es más rápida en los pacientes en estadio inicial de la HD (puntuación TFC de 7-13) que en los pacientes en estadio avanzado (puntuación TFC de <7). De media, el descenso es de unos 0,8-1,2 puntos al año en pacientes con HD en estadio inicial, menos de 1/2 (unos 0,2-0,3) punto al año en pacientes con TFC 3-6; y menos de 0,1 en pacientes con TFC 0-2 (Marder 2000). Por lo tanto, la TFC es más sensible a los cambios en los estadios iniciales de la enfermedad. La puntuación de la capacidad funcional total puede medirse como se describe en el presente documento e incluye subconjuntos de la puntuación de la capacidad funcional. Esta disminución también puede denominarse disminución natural o disminución no tratada de la capacidad funcional.

**[0150]** Por consiguiente, tal como se utiliza en el presente documento, "reducir la tasa de deterioro de la capacidad funcional", "ralentizar la tasa de deterioro funcional", "reducir la tasa de deterioro funcional", "disminuir la disminución funcional" o "ralentizar la disminución funcional" significa que la tasa de deterioro de la puntuación de la capacidad funcional tras un periodo de administración de prídopidina ("la puntuación tras la administración") se ralentiza, reduce o disminuye en comparación con la puntuación de la capacidad funcional de un paciente que no ha recibido el mismo tratamiento con prídopidina.

**[0151]** Tal como se utiliza en el presente documento, "disminuir la disminución de la capacidad funcional" o "reducir la disminución de la capacidad funcional" significa que la disminución de la puntuación de la capacidad funcional de un paciente tras un periodo de administración de prídopidina es menor que la disminución de la puntuación de la capacidad funcional de un paciente que no ha recibido el mismo tratamiento con prídopidina durante el mismo periodo.

**[0152]** Tal como se utiliza en el presente documento, "mantener la capacidad de un paciente humano para realizar las actividades de la vida diaria" significa que la puntuación de las actividades de la vida diaria (ADL) tras un periodo de administración de prídopidina ("la puntuación tras la administración") no cambia en comparación con la puntuación de las actividades de la vida diaria del paciente humano inmediatamente antes del periodo de administración ("la puntuación basal"). Se considera que la puntuación después de la administración no ha cambiado si la diferencia entre la puntuación inicial y la puntuación después de la administración no es estadísticamente significativa. La puntuación de las actividades de la vida diaria es un subconjunto de la puntuación de la capacidad funcional total y puede medirse como se describe en el presente documento.

**[0153]** Existen seis ADL básicas: comer, bañarse, vestirse, ir al baño, trasladarse (movilidad funcional) y continencia. Las ADL se puntúan de la siguiente manera: paciente que requiere cuidados totales=0, paciente capaz de realizar sólo tareas

gruesas=1, paciente con disminución mínimo=2, paciente sin disminución (normal)=3.

**[0154]** Tal como se utiliza en el presente documento, "mantener la capacidad del paciente humano para gestionar sus finanzas" significa que la puntuación de las finanzas después de un periodo de administración de pridopidina ("la puntuación después de la administración") no cambia en comparación con la puntuación de las finanzas del paciente humano inmediatamente antes del periodo de administración ("la puntuación basal"). Se considera que la puntuación después de la administración no ha cambiado si la diferencia entre la puntuación inicial y la puntuación después de la administración no es estadísticamente significativa. La puntuación de las finanzas es un subconjunto de la puntuación de la capacidad funcional total y puede medirse como se describe en el presente documento.

**[0155]** Las finanzas se puntúan del siguiente modo: un paciente incapaz de gestionar sus finanzas=0, un paciente que necesita ayuda importante =1, un paciente que necesita ayuda menor=2, un paciente que no necesita ayuda (normal)=3.

**[0156]** Tal como se utiliza en el presente documento, "sin empeoramiento de otros síntomas de HD en comparación con el valor basal" significa que la gravedad de cada uno de los síntomas de HD del paciente humano tras un periodo de administración de pridopidina es igual o menor que la gravedad del síntoma inmediatamente antes del inicio del periodo de administración (valor basal).

**[0157]** Para cada puntuación inicial mencionada anteriormente, en una realización, no se administra pridopidina al paciente antes de alcanzar la puntuación inicial. En otra realización, se administra al paciente una cantidad de pridopidina antes de alcanzar la puntuación basal. En otra realización, la cantidad de pridopidina administrada al paciente antes de alcanzar la puntuación basal es menor o mayor que la cantidad de pridopidina administrada al paciente después de alcanzar la puntuación basal.

**[0158]** Tal como se utiliza aquí, una "cantidad" o "dosis" de pridopidina medida en miligramos se refiere a los miligramos de pridopidina presentes en un preparado, independientemente de la forma del preparado. Una "dosis de 90 mg de pridopidina" significa que la cantidad de ácido pridopidínico en un preparado es de 90 mg, independientemente de la forma del preparado. Así, cuando se presenta en forma de sal, por ejemplo un clorhidrato de pridopidina, el peso de la forma salina necesario para proporcionar una dosis de 90 mg de pridopidina sería superior a 90 mg debido a la presencia del ion salino adicional.

**[0159]** Por cualquier intervalo divulgado aquí, se entiende que todas las cantidades de centésimas, décimas y unidades enteras dentro del intervalo se divulgan específicamente como parte de la invención. Así, por ejemplo, de 0,01 mg a 50 mg significa que 0,02, 0,03 ... 0,09; 0,1; 0,2... 0,9; y 1, 2... Se incluyen cantidades unitarias de 49 mg como realizaciones de esta invención.

**[0160]** Como se utiliza aquí, "pridopidina" significa pridopidina base o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, así como derivados, por ejemplo la versión enriquecida con deuterio de pridopidina y sales. Ejemplos de pridopidina enriquecida con deuterio y sales y sus métodos de preparación pueden encontrarse en U.S. Solicitud de Patente de EE.UU. N.º. 2013-0197031, 2016-0166559 y 2016-0095847. En ciertas realizaciones, la pridopidina es una sal farmacéuticamente aceptable, como la sal HCl o la sal tartrato. Preferiblemente, en cualquiera de las realizaciones de la invención aquí descritas, la pridopidina está en forma de su sal clorhidrato.

**[0161]** "Enriquecido en deuterio" significa que la abundancia de deuterio en cualquier lugar relevante del compuesto es superior a la abundancia de deuterio que se encuentra de forma natural en ese lugar en una cantidad del compuesto. La distribución natural del deuterio es de aproximadamente 0,0156%. Así, en un compuesto "enriquecido en deuterio", la abundancia de deuterio en cualquiera de sus sitios relevantes es superior al 0,0156% y puede oscilar entre más del 0,0156% y el 100%. Los compuestos enriquecidos en deuterio pueden obtenerse intercambiando hidrógeno por deuterio o sintetizando el compuesto con materiales de partida enriquecidos en deuterio.

#### Sales farmacéuticamente aceptables

**[0162]** Los compuestos activos para su uso según la invención pueden proporcionarse en cualquier forma adecuada para la administración prevista. Las formas adecuadas incluyen sales farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptables del compuesto de la invención.

**[0163]** Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos no tóxicos como el clorhidrato, el hidrobromuro, el L-tartrato, el nitrato, el perclorato, el fosfato, el sulfato, el formiato, el acetato, el aconato, el ascorbato, el bencenosulfonato, el benzoato, el cinamato, el citrato, el embonato, el enantato, el fumarato, el glutamato, el glicolato, el lactato, el maleato, el malonato, el mandelato, el metanosulfonato, el naftaleno-2-sulfonato, el ftalato, el salicilato, el sorbato, el estearato, el succinato, el tartrato, el tolueno-p-sulfonato y similares. Dichas sales pueden formarse por procedimientos bien conocidos y descritos en la técnica.

#### Composiciones Farmacéuticas

**[0164]** Aunque los compuestos de uso según la invención pueden administrarse en forma de compuesto bruto, se prefiere

introducir los principios activos, opcionalmente en forma de sales fisiológicamente aceptables, en una composición farmacéutica junto con uno o más adyuvantes, excipientes, portadores, tampones, diluyentes y/u otros auxiliares farmacéuticos habituales.

**[0165]** En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden los compuestos activos o sales o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos conocidos y utilizados en la técnica. El portador o portadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma.

**[0166]** La composición farmacéutica de la invención se administra por vía oral, en particular en comprimido, en cápsula, en dragé, en polvo, o en forma líquida. La composición farmacéutica de la invención puede ser fabricada por la persona experta mediante el uso de métodos estándar y técnicas convencionales apropiadas para la formulación deseada. Cuando se desee, pueden emplearse composiciones adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del principio activo.

**[0167]** Para más detalles sobre las técnicas de formulación y administración, consúltese la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA).

#### Lista de abreviaturas

**[0168]** A lo largo de esta solicitud se utilizan las siguientes abreviaturas:

ALT: alanina aminotransferasa; ADL: Actividades de la Vida Diaria; AR: Autorregresivo; AUC: área bajo la curva de concentración-tiempo; bid o b.i.d.: dos veces al día; BL = Línea de base; CAB: batería de evaluación cognitiva; CAB HVLT-R: Batería de Evaluación Cognitiva Prueba de Aprendizaje Verbal de Hopkins, revisada; CGI-C: Impresión Clínica Global del Cambio; CGI-S: Impresión Clínica Global de la Gravedad; IC: intervalo de confianza; CIBIC-Plus: Impresión del cambio basada en la entrevista del clínico más la aportación del cuidador; CIBIS: Impresión de la gravedad basada en la entrevista clínica; CIOMS: Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas; C<sub>máx</sub>: concentración plasmática máxima observada del fármaco; SNC: sistema nervioso central; CRF: formulario de informe de caso; CRO: organización de investigación por contrato; CS: Simetría compuesta; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; CYP: citocromo P450; DSM-IV TR: Manual Diagnóstico y Estadístico - Cuarta Edición Revisión del Texto; ME: metabolizadores extensos; UE: Unión Europea; FA: Evaluación funcional; FAS: conjunto completo de análisis; Freq: frecuencia de *tapping*; GCP: Buena Práctica Clínica; GFV-C: variabilidad de la fuerza de prensión en la fase estática; GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa; HART: Ensayo aleatorizado ACR16 de la enfermedad de Huntington; HCG: gonadotropina coriónica humana; HD: Enfermedad de Huntington; HD-QoL = Calidad de vida de la enfermedad de Huntington; HVLT-R: HAD-CAB Prueba de Aprendizaje Verbal de Hopkins-Revisada; ICH: Conferencia Internacional sobre Armonización; CEI: Comité Ético Independiente; IOI: inter onset interval; IPI: inter peak interval; IRB: Junta de Revisión Institucional; IRT: tecnología de respuesta interactiva; IS: Independence Score; ITI: intervalo entre tomas; ITT: intención de tratar; LSO: responsable local de seguridad; MAD: dosis múltiple ascendente; MedDRA: Diccionario médico para actividades reguladoras; MermaiHD: Estudio multinacional europeo multicéntrico ACR16 en HD; ML: Máxima Verosimilitud; mMS: Puntuación motora modificada; MoCA: Evaluación cognitiva de Montreal; EM: Esclerosis múltiple; DMT: dosis máxima tolerada; NMDA: N-metil-D-aspartato; NOAEL: nivel sin efecto adverso observado; PBA-s: Problem Behaviors Assessment-Short form; PD: farmacodinámica(s); PDS: Escala de discapacidad física; PK: farmacocinética(s); PM: metabolizador pobre; PPT: test de rendimiento físico; Qd: una vez al día; Q-Motor: Motor cuantitativo; QoL: Calidad de vida; QTcF: Intervalo QT corregido por Fridericia; RBC: glóbulos rojos; REML: Máxima verosimilitud restringida; SAE: acontecimiento adverso grave; SD: desviación estándar; SDMT: test de símbolos y dígitos; SOC: clase de órgano del sistema; SOP: procedimiento operativo estándar; SUSAR: sospecha de reacción adversa grave inesperada; t<sub>1/2</sub>: semivida; TC: llamada telefónica; TD: duración del *tap*; TF: fuerza del *tap*; TFC: Capacidad Funcional Total; TMS: Puntuación motora total; TMS Movimientos involuntarios = TMS para la realización de tareas domésticas y puntuaciones de distonía combinadas. TUG: *Timed Up and Go*; UHDRS: Escala unificada de valoración de la enfermedad de Huntington; ULN: límite superior del intervalo normal; US: Estados Unidos; CMB: glóbulos blancos; WHO: Organización Mundial de la Salud; WHO: Diccionario de medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (WHO); ΔHR: cambio respecto al valor basal en la frecuencia cardíaca; ΔQTcF: cambio respecto al valor basal en el QTcF; ΔΔHR: cambio respecto al valor basal en la frecuencia cardíaca corregido con placebo; Estudio controlado con placebo-Enfermedad de Huntington; ΔΔQTcF: cambio respecto al valor basal en el QTcF corregido con placebo, wk: semana; EQ5D-5L European Quality of Life-5 Dimensions (5 levels).

#### Estudios Clínicos

**[0169]** Se han completado dieciséis (0169) estudios clínicos con pridopidina, incluyendo 16 estudios en sujetos sanos (de los cuales 8 estudio incluía también pacientes con esquizofrenia), 1 estudio en pacientes con enfermedad de Parkinson, 1 estudios en pacientes con esquizofrenia (incluyendo el estudio mencionado anteriormente), y 2 estudios en pacientes con HD (incluyendo 6 estudio de extensión abierto). Además, en Europa se está llevando a cabo un programa de uso compasivo de pridopidina en pacientes con HD, y en Estados Unidos y Canadá se está realizando un estudio abierto de seguridad a largo plazo. En la Publicación Internacional N.º WO 2014/205229 se presenta un resumen de estos estudios.

**[0170]** Esta invención se entenderá mejor por referencia a los Detalles Experimentales que siguen, pero los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son sólo ilustrativos de la invención tal como

se describe más detalladamente en las reivindicaciones que siguen a continuación.

## EJEMPLOS

5 **Ejemplo 1: Un estudio de fase II, de determinación del intervalo de dosis, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo, que evalúa la seguridad y eficacia de Pridopidina 45 mg, 67,5 mg, 90 mg y 112,5 mg dos veces al día frente a placebo para el tratamiento sintomático en pacientes con HD ("PRIDE-HD").**

10 [0171] El presente estudio evaluó la eficacia de pridopidina 0171 mg a 45 mg dos veces al día (bid) sobre la disminución motora en pacientes con HD durante al menos 112.5 semanas de tratamiento utilizando la UHDRS TMS. El estudio también evaluó el efecto de al menos 52 semanas de tratamiento con pridopidina 45 mg bid a 112,5 mg bid en el Test de Rendimiento Físico Modificado (mPPT). El estudio también evaluó el efecto de al menos 52 semanas de tratamiento con pridopidina 45 mg bid a 112,5 mg bid sobre las medidas UHDRS para la capacidad funcional total (TFC) y la batería de evaluación cognitiva (CAB). El estudio también comparó los datos de todos los pacientes con los obtenidos en subpoblaciones de HD. El estudio también (i) evaluó la seguridad y tolerabilidad de un intervalo de dosis de pridopidina en pacientes con HD durante al menos 52 semanas de tratamiento, (ii) exploró la farmacocinética (PK) de pridopidina en la población de estudio e (iii) investigó la relación entre la exposición a pridopidina y las medidas de resultado (por ejemplo, eficacia clínica y parámetros de toxicidad).

## 20 Diseño del estudio

### Diseño general y esquema del estudio

25 [0172] Se trata de un estudio aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo, que comparó la eficacia y seguridad de pridopidina 0172 mg, 45 mg, 67.5 mg y 90 mg bid frente a placebo en el tratamiento de la disminución motora en HD. La administración de pridopidina a los pacientes se resume en la Tabla 2. Los procedimientos y evaluaciones del estudio se resumen en la Tabla 3. Un procedimiento clínico detallado, que incluye procedimientos de cribado y otros procedimientos, figura en el ejemplo 3 de la Publicación de solicitud de patente de EE.UU. N.º US 2014/0378508 y Publicación Internacional N.º WO 2014/205229.

## 30 Variables y criterios de valoración primarios y secundarios

35 [0173] La variable principal de eficacia y el criterio de valoración de este estudio fue el cambio respecto al valor basal en la UHDRS TMS (definido como la suma de todas las puntuaciones de los dominios motores de la UHDRS) en la semana 0173 o en la semana 26. La medida principal de la disminución motora es la sección de evaluación motora de la UHDRS, que fue administrada por un examinador formado. La primera parte de la evaluación motora consistió en cinco subpuntuaciones TMS, que se indican a continuación. La suma total de los 31 ítems se denomina Puntuación Motora Total (TMS). La variable secundaria de eficacia y criterio de valoración fue el cambio respecto al valor basal en el mPPT en la semana 26 o en la semana 52.

40 [0174] El mPPT cuantifica el rendimiento del paciente en tareas físicas (Brown 0174). Se trata de una prueba estandarizada de 9 ítems (equilibrio estático en bipedestación, levantamiento de la silla, levantar un libro y colocarlo en una estantería, poner y quitar una chaqueta, recoger un centavo del suelo, girar 360 grados, recorrido de 50 pies, subir un tramo de escaleras, prueba de subir escaleras (tramos hacia arriba y hacia abajo)) que mide el rendimiento del paciente en tareas funcionales. En la puntuación se tienen en cuenta tanto la velocidad como la precisión con la que los pacientes completan los ítems. La puntuación máxima de la prueba es 36, y las puntuaciones más altas indican un mejor rendimiento. La Escala de Marcha para la Esclerosis Múltiple (MSWS-12) se adaptó para convertirse en una medida genérica de la marcha y la movilidad y pasó a llamarse Walk-12.

50 [0175] **Otras variables de eficacia y criterios de valoración:** Otras variables de eficacia y criterios de valoración de este estudio son los siguientes:  
**Escalas globales/funcionales** Puntuación global CIBIC-Plus en comparación con el valor basal; Cambio desde el valor basal en la puntuación PDS; Cambio desde el valor basal en UHDRS FA; CGIC en comparación con el valor basal; Cambio desde el valor basal en UHDRS TFC; y Cambio desde el valor basal en UHDRS IS.

## 55 **Escalas globales/funcionales:**

[0176] Cambio respecto al valor basal en la HD QoL; y Cambio respecto al valor basal en la escala Walk-12.

## 60 **Sub-puntuaciones TMS:**

[0177] Cambio respecto al valor basal en la puntuación del movimiento de las manos (definida como la suma de los dominios UHDRS de golpeteo de los dedos, pronación-supinación de las manos y luria [prueba de puño-palma]); Cambio respecto al valor basal en la puntuación de la marcha y el equilibrio (definida como la suma de los dominios UHDRS de marcha, marcha en tándem y prueba de tracción por retropulsión); Cambio respecto al valor basal en la UHDRS mMS (definido como la suma de los dominios UHDRS disartria, protrusión de la lengua, golpeteo de dedos, pronación-

supinación de las manos, luria, rigidez, bradicinesia, marcha, marcha en tándem y prueba de tracción por retropulsión); Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Corea; Cambio respecto al valor basal en la UHDRS Distonía; y Respondedores, definidos como pacientes con cambio respecto al valor basal  $\leq 0$  en UHDRS TMS.

5 **Otras evaluaciones motoras:**

10 **[0178]** Cambio respecto al valor basal en las mediciones de Q Motor, incluyendo digitomotricidad (*tapping* acelerado del dedo índice), disdiadocomotricidad (*tapping* de la mano en pronación/supinación), manumotricidad y coreomotricidad (análisis de la fuerza de prensión y de la corea) y pedomotricidad (*tapping* acelerado del pie); y Cambio respecto al valor basal en la prueba TUG.

**Evaluaciones cognitivas/psiquiátricas:**

15 **[0179]** Cambio respecto al valor basal en el resumen HD-CAB: SDMT, Reconocimiento de Emociones, Prueba *Trail Making*, HVLT-R, *Paced Tapping* a 3 Hz, OTS; y Cambio respecto al valor basal en PBA-s.

**Variables de seguridad y criterios de valoración**

20 **[0180]** Las variables de seguridad y los criterios de valoración son los siguientes EA a lo largo del estudio; Cambios respecto al valor basal en QTcF y otros parámetros ECG a lo largo del estudio; Laboratorio clínico de seguridad (química clínica, hematología y análisis de orina) a lo largo del estudio; Cambios respecto al valor basal en C-SSRS a lo largo del estudio; Constantes vitales a lo largo del estudio.

**Variables de tolerabilidad y criterios de valoración**

25 **[0181]** Las variables de tolerabilidad y los criterios de valoración incluyen lo siguiente: el número (%) de pacientes que no completaron el estudio; y el número (%) de pacientes que no completaron el estudio debido a AE.

**Variables farmacocinéticas y criterios de valoración**

30 **[0182]** La medida PK primaria fue la determinación de la concentración plasmática de pridopidina. Las concentraciones también se incorporaron a un modelo PK poblacional de pridopidina y se calculó la exposición individual de los pacientes del estudio ( $C_{max}$  y AUC).

35 **[0183] Fármacos del estudio y dosis:** La pridopidina (como clorhidrato de pridopidina) se suministró como una cápsula de gelatina dura blanca, tamaño 2 que contenía 45 mg de pridopidina y una cápsula de gelatina dura blanca, tamaño 4 que contenía 22,5 mg de pridopidina. El placebo se presentó en forma de cápsulas de gelatina dura blanca iguales a las cápsulas de 22,5 mg o 45 mg de pridopidina, pero sin principio activo, sólo con los excipientes (celulosa microcristalina silicificada y estearato de magnesio).

40

45

50

55

60

65

Tabla 2: Administración de la dosis (las cápsulas se administraron dos veces al día para obtener la dosis diaria total)

| Tratamiento              | Período de Titulación                                                                |                                                                                      |                                                                                           |                                                                                           | Periodo de dosis completa                                                               |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | Semana 1                                                                             | Semana 2                                                                             | Semana 3                                                                                  | Semana 4 <sup>a</sup>                                                                     | Semanas 4 <sup>a</sup> a 52                                                             |
| Pridopidina 45 mg bid    | 1 × 22.5 mg Pridopidina<br>1 × 22.5 mg Placebo<br>1 × 45 mg Placebo<br>(TDD = 45 mg) | 1 × 22.5 mg Pridopidina<br>1 × 22.5 mg Placebo<br>1 × 45 mg Placebo<br>(TDD = 45 mg) | 1 × 22.5 mg Pridopidina<br>1 × 22.5 mg Placebo<br>1 × 45 mg Placebo<br>(TDD = 45 mg)      | 1 × 22.5 mg Pridopidina<br>1 × 22.5 mg Placebo<br>1 × 45 mg Placebo<br>(TDD = 45 mg)      | 1 × 45 mg Pridopidina<br>1 × 22.5 mg Placebo<br>1 × 45 mg Placebo<br>(TDD = 90 mg)      |
| Pridopidina 67.5 mg bid  | 1 × 22.5 mg Pridopidina<br>1 × 22.5 mg Placebo<br>1 × 45 mg Placebo<br>(TDD = 45 mg) | 1 × 22.5 mg Pridopidina<br>1 × 22.5 mg Placebo<br>1 × 45 mg Placebo<br>(TDD = 45 mg) | 1 × 45 mg Pridopidina<br>2 × 22.5 mg Placebo<br>(TDD = 90 mg)                             | 1 × 45 mg Pridopidina<br>2 × 22.5 mg Placebo<br>(TDD = 90 mg)                             | 1 × 22.5 mg Pridopidina<br>1 × 45 mg Pridopidina<br>1 × 45 mg Placebo<br>(TDD = 135 mg) |
| Pridopidina 90 mg bid    | 1 × 22.5 mg Pridopidina<br>1 × 22.5 mg Placebo<br>1 × 45 mg Placebo<br>(TDD = 45 mg) | 1 × 45 mg Pridopidina<br>2 × 22.5 mg Placebo<br>(TDD = 90 mg)                        | 1 × 45 mg Pridopidina<br>1 × 22.5 mg Pridopidina<br>1 × 22.5 mg Placebo<br>(TDD = 135 mg) | 1 × 45 mg Pridopidina<br>1 × 22.5 mg Pridopidina<br>1 × 22.5 mg Placebo<br>(TDD = 135 mg) | 2 × 45 mg Pridopidina<br>1 × 22.5 mg Placebo<br>(TDD = 180 mg)                          |
| Pridopidina 112.5 mg bid | 1 × 22.5 mg Pridopidina<br>1 × 22.5 mg Placebo<br>1 × 45 mg Placebo<br>(TDD = 45 mg) | 1 × 45 mg Pridopidina<br>2 × 22.5 mg Placebo<br>(TDD = 90 mg)                        | 1 × 45 mg Pridopidina<br>1 × 22.5 mg Pridopidina<br>1 × 22.5 mg Placebo<br>(TDD = 135 mg) | 1 × 45 mg Pridopidina<br>2 × 22.5 mg Pridopidina<br>(TDD = 180 mg)                        | 1 × 22.5 mg Pridopidina<br>2 × 45 mg Pridopidina<br>(TDD = 225 mg)                      |
| Placebo                  | 2 × 22.5 mg Placebo<br>1 × 45 mg Placebo                                             | 2 × 22.5 mg Placebo<br>1 × 45 mg Placebo                                             | 2 × 22.5 mg Placebo<br>1 × 45 mg Placebo                                                  | 2 × 22.5 mg Placebo<br>1 × 45 mg Placebo                                                  | 1 × 22.5 mg Placebo<br>2 × 45 mg Placebo                                                |

TDD = Dosis diaria total; a. Excluyendo el día 28; b. Día 28 solamente

[illegible]



## Leyenda de la Tabla 3

a. Los procedimientos y evaluaciones para estas visitas (V0 y V4-12) pueden realizarse durante varios días, siempre y cuando se completen dentro de la ventana de visita definida.

b. Los criterios de inclusión/exclusión deben cumplirse en la selección y revisarse el Día 0 antes de que el paciente sea asignado al azar.

c. Sólo electrolitos.

d. Prueba de embarazo en suero en la detección (con análisis de orina si se requiere para confirmación); prueba de embarazo en orina en puntos temporales posteriores. Una lectura indeterminada para la prueba de embarazo en suero debe revisarse dos veces (prueba de orina) y el paciente debe ser referido a un ginecólogo si es necesario.

e. En la selección, se realizará un único ECG. Si hay evidencia de un intervalo QTcF prolongado en la detección (definido como un intervalo QTcF de  $> 450$  ms), el ECG se repetirá dos veces, y se utilizará la media de las 3 mediciones de detección para determinar si el paciente es adecuado o no para su inclusión en el estudio.

f. En la visita de línea de base, el QTcF antes de la dosis se determinó mediante el promedio de 3 ECG (dentro de 10 a 20 minutos entre sí), cada uno por triplicado (en total 9 registros). Se realizará un ECG después de la dosis por triplicado de 1 a 2 horas después de la primera dosis. Las muestras de PK se recogerán antes y 1 a 2 horas después de la administración de la primera dosis en el sitio. Cuando son concomitantes con el ECG, se recogen muestras de PK después del registro del ECG.

g. Un ECG realizado por triplicado antes y 1 a 2 horas después de la dosis de la tarde.

h. El ECG es opcional en la semana 8, a menos que lo exijan las regulaciones locales. Se debe realizar a criterio del investigador cuando existan circunstancias clínicas que justifiquen un ECG adicional, por ejemplo, pacientes con un episodio previo de hipopotasemia sin prolongación del intervalo QT.

i. En la semana 52, se tomará una muestra de ECG y PK por triplicado antes de la última dosis del estudio (por la mañana).

j. El ECG es opcional en la visita de seguimiento, pero se debe realizar para todos los pacientes con una preocupación cardíaca observada anteriormente y/o cambio QTc desde el inicio.

k. Incluyendo el análisis de CAG, el estado del citocromo P450 2D6, el síndrome de QT largo genético (evaluado solo en pacientes que experimentan una prolongación de QT después de la administración del fármaco del estudio que lleva a la

suspensión del estudio), o cualquier otro análisis genético relacionado con la respuesta de la pridopidina o la HD.

l. evaluado en prioridad.

m. Las llamadas telefónicas de seguridad incluirán un PBA-s abreviado (un subconjunto de preguntas de PBA sobre el estado de ánimo depresivo, la ideación suicida, la ansiedad, la irritabilidad, la pérdida de motivación y los comportamientos obsesivos compulsivos).

n. Incluyendo digitomotografía (golpe del dedo índice acelerado), disdiadocomotografía (golpe de mano de pronación/supinación), manumotografía y crocomotografía (análisis de fuerza de agarre y corea) y pedomotografía (golpe de pie de velocidad).

o. Incluye SDMT, reconocimiento de emociones, prueba de fabricación de senderos A + B, HVLT-R; Medición de ritmo y OTS.

p. En las semanas 2, 12 y 20, las muestras de PK se recogerán de 1 a 2 horas después de la dosis de la tarde. Cuando sea concomitante con el ECG, se recogerán muestras de PK después del registro del ECG.

q. En las semanas 4, 6 y 16, las muestras de PK se recogerán antes y 1 a 2 horas después de la dosis de la tarde. Cuando sean concomitantes con el ECG, se recogerán muestras de PK después del registro del ECG.

r. En el último día de estudio (semana 52), la administración del fármaco del estudio se llevará a cabo en el sitio, una vez obtenida la muestra de PK previa a la dosis.

s. En la visita de seguimiento, se recogerá una muestra de 1 PK. En el caso de SAE, se debe recolectar un muestreo de PK adicional a la hora más cercana a SAE. Cuando sea concomitante con el ECG, se recogerán muestras de PK después del registro del ECG.

t. Esta información se recopilará como parte de una consulta concomitante de medicación.

u. Colección solamente.

v. La adherencia al estudio se revisa durante los TCs.

w. Cada paciente recibió 3 cápsulas dos veces al día (dos veces al día), es decir, 3 cápsulas por la mañana y 3 cápsulas por la tarde (7 a 10 horas después de la dosis de la mañana), durante todo el período de estudio. El fármaco del estudio no se administró en la visita de terminación temprana. En las visitas *in situ*, se tomó la dosis de la tarde en el sitio, x pacientes que, por razones de seguridad o de tolerabilidad tiene que detener la medicación de fármaco de estudio, se pregunta para continuar en el estudio y seguir el programa de visitas según lo descrito sin tomar el medicamento del estudio.

**Variable principal de eficacia y criterio de valoración**

5 [0184] La UHDRS comprende una amplia evaluación de las características asociadas a la HD (Huntington Study Group 1996). Se trata de una herramienta de investigación desarrollada para proporcionar una evaluación uniforme de las características clínicas y el curso de la HD. El componente TMS de la UHDRS comprende 31 evaluaciones de los 15 ítems de la UHDRS, con cada evaluación calificada en una escala de 5 puntos de 0 (normal) a 4 (máximamente anormal).

**Variable secundaria de eficacia y criterio de valoración**

10 [0185] La variable secundaria de eficacia y criterio de valoración, el Test de Rendimiento Físico Modificado (mPPT), cuantifica el rendimiento del paciente en tareas físicas (Brown 0185). Se trata de una prueba estandarizada de 9 ítems que mide el rendimiento del paciente en tareas funcionales. Los dispositivos de asistencia están permitidos para las tareas que requieren una posición de pie (puntos 6 a 9). Durante la puntuación se tuvieron en cuenta tanto la velocidad como la precisión con la que los pacientes completaban los ítems. La puntuación máxima de la prueba es 36, y las puntuaciones más altas indican un mejor rendimiento.

**Otras variables de eficacia y criterios de valoración Impresión de cambio basada en entrevistas clínicas más información del cuidador**

20 [0186] El CIBIC-Plus (versión ADCS-CGIC) fue desarrollado, validado y se utiliza habitualmente en estudios de fármacos antidepresión en la enfermedad de Alzheimer (Joffres 0186). Un evaluador independiente valoró la gravedad global de la enfermedad del paciente antes de iniciar el tratamiento con pridopidina o placebo. Esta evaluación, conocida como CIBIS, califica al paciente en una escala Likert de 7 puntos, desde HD extremadamente grave hasta ausencia de síntomas de HD. En cada visita posterior en la que se realizó la evaluación, el CIBIC-Plus fue administrado por el mismo evaluador independiente, pero sin conocimiento de otros criterios de valoración ni de los AE experimentados por el paciente durante el estudio (para no confundir la calificación del CIBIC como medida de eficacia ni desenmascarar el estudio). El evaluador independiente tiene en cuenta exclusivamente las observaciones del rendimiento cognitivo, funcional y conductual del paciente obtenidas mediante entrevistas al paciente y al cuidador. A continuación, el evaluador compara los resultados con la evaluación inicial. La impresión general de cambio respecto a la situación inicial (CIBIC-Plus) se valora en una escala de 7 puntos: 1 = mejoría marcada; 2 = mejoría moderada; 3 = mejoría mínima; 4 = sin cambios; 5 = empeoramiento mínimo; 6 = empeoramiento moderado; 7 = empeoramiento marcado; todas las evaluaciones fueron relativas al valor basal. Una puntuación más alta indica un empeoramiento de la función global. En la HD, la inclusión de la opinión del cuidador es especialmente importante para una evaluación global, ya que estudios anteriores han demostrado que los pacientes tienen una conciencia y un reconocimiento limitados de sus déficits.

**Escala de discapacidad física**

40 [0187] Durante el estudio se utilizó la PDS como medida de la discapacidad. Los pacientes fueron puntuados en una escala de 10 ("Postura fija que requiere cuidados totales - gastrotomía, sondaje") a 100 ("Normal; sin enfermedad evidente") (Myers 1991).

**Evaluaciones funcionales UHDRS o Evaluación funcional total UHDRS**

45 [0188] La escala TFA de la UHDRS evaluaba la funcionalidad en 0188 tareas de la vida diaria (por ejemplo, "¿Podría el paciente desempeñar un empleo remunerado en su trabajo habitual?"). A cada pregunta se respondía con un "sí" o un "no".

**Impresión Clínica Global de Gravedad y Cambio**

50 [0189] La CGI-S se evaluó al valor basal y la CGI-C se utiliza en todos los puntos temporales posteriores para evaluar los cambios respecto al valor basal. La escala CGI-S se diseñó inicialmente para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con trastornos mentales (Guy 1976), pero en la actualidad se utiliza ampliamente en diversas enfermedades. La gravedad de la enfermedad es calificada por el investigador en una escala de 7 puntos (1 = normal, nada enfermo a 7 = entre los pacientes más extremadamente enfermos). La evaluación se basa en el juicio del investigador, respaldado por una entrevista exhaustiva, semiestructurada, con el paciente/cuidador. La escala CGI-C mide el cambio en el estado clínico del paciente desde un punto específico en el tiempo, utilizando una escala de 7 puntos, que van desde 1 (muy mejorado) a 7 (muy empeorado), con una puntuación de 4 que indica ningún cambio.

**UHDRS Capacidad funcional total (TFC)**

60 [0190] La escala TFC de la UHDRS es una escala estandarizada que se utiliza para evaluar los 0190 dominios funcionales asociados a la discapacidad que se muestran a continuación (ocupación, finanzas, tareas domésticas (por ejemplo, lavar la ropa, fregar los platos), actividades de la vida diaria y nivel de cuidados). La puntuación TFC tiene un intervalo de 0-13 y es un criterio de valoración bien establecido para los ensayos cuyo objetivo es la progresión de la enfermedad. La puntuación TFC ha sido desarrollada e implementada por el Huntington Study Group (HSG, 1996) en múltiples ensayos a lo largo de 2 décadas. La puntuación TFC está aceptada por los reguladores y suele considerarse la herramienta más

aceptada para la evolución de la enfermedad en pacientes con HD. Además, la TFC se considera el patrón de referencia para medir la tasa de disminución funcional de la HD. En la actualidad, ningún fármaco ha demostrado frenar la disminución de la TFC a pesar de los numerosos intentos. Los efectos suelo y techo hacen que las puntuaciones TFC sean más sensibles a los cambios en la HD en estadio inicial que en la HD en estadio avanzado.

Capacidad funcional:-

**[0191]** Ocupación: 0 = incapaz, 1 = sólo trabajo marginal, 2 = capacidad reducida para el trabajo habitual, 3 = normal. Finanzas: 0 = incapaz, 1 = asistencia importante, 2 = asistencia leve, 3 = normal.

**[0192]** Tareas domésticas: 0 = incapaz, 1 = deficiente, 2 = normal.

**[0193]** Actividades de la vida diaria (ADL): 0 = cuidado total, 1 = sólo tareas gruesas, 2 = disminución mínima, 3 = normal.

**[0194]** Nivel de atención: 0 = enfermería especializada a tiempo completo, 1 = atención domiciliaria o crónica, 2 = domicilio.

#### **Escala de independencia UHDRS**

**[0195]** La escala de independencia de la UHDRS es una escala de valoración en la que el grado de independencia del paciente se expresaba en porcentaje, desde el 0195% (alimentación por sonda, cuidados totales en la cama) hasta el 10% (no necesita cuidados especiales). Las puntuaciones deben terminar en 0 o 5 (por ejemplo, 10%, 15%, 20%, etc.). Los pacientes con una puntuación UHDRS-IS >90% en la visita de cribado no podían participar en el estudio.

#### **Escalas globales/funcionales**

##### **Calidad de vida en la enfermedad de Huntington**

**[0196]** La HD-QoL es un instrumento estandarizado para medir la calidad de vida relacionada con la salud. (Hocaoglu 2012). Es una medida validada específica de la enfermedad diseñada para la HD, y puede proporcionar una puntuación resumida de la calidad de vida relacionada con la salud en general, así como puntuaciones en varias escalas discretas. HD-QoL es para las personas que viven con la HD; esto incluye a las personas con riesgo de padecer HD, a las personas que han dado positivo en el gen de la huntingtina pero no tienen síntomas, y también a las personas en estadios iniciales y avanzados de la enfermedad. HD-QoL puede utilizarse en todo el espectro de la HD.

**[0197]** El cambio respecto al valor basal en la HD-QoL y en la EQ5D-5L se analizó mediante un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA). El modelo incluye los siguientes efectos fijos: tratamiento, centro, uso o no uso de neurolépticos y puntuación basal de HD-QoL o EQ5D-5L. Para estos criterios de valoración se aplicó la última observación transferida (LOCF) a los sujetos que finalizaron pronto.

##### **Subpuntuaciones de la Puntuación Motora Total**

##### **Puntuación UHDRS del Movimiento de la Mano o puntuación UHDRS TMS del Movimiento de la Mano**

**[0198]** La puntuación del movimiento de la mano se define como la suma de las puntuaciones con los dedos de los dominios UHDRS, pronación-supinación de las manos y luria (prueba puño-mano-palma).

##### **Puntuación UHDRS de la Marcha y el Equilibrio o puntuación UHDRS TMS de la Marcha y el Equilibrio**

**[0199]** La puntuación de la marcha y el equilibrio se define como la suma de los dominios UHDRS marcha, marcha en tándem y prueba de tracción con retroimpulsión.

##### **Escala motora modificada UHDRS o Escala motora modificada TMS UHDRS**

**[0200]** La UHDRSmMS se define como la suma de los siguientes dominios de la UHDRS-TMS: disartria, protrusión de la lengua, golpeteo de los dedos, pronación-supinación de las manos, luria, rigidez, bradicinesia, marcha, marcha en tándem y prueba de tracción con retroimpulsión.

##### **UHDRS Corea o UHDRS TMS Corea**

**[0201]** En la UHDRS, la corea máxima se puntuó de 0 (ausente) a 4 (marcada/prolongada) en cada uno de los siguientes ítems: cara, boca, tronco, extremidad superior derecha, extremidad superior izquierda, extremidad inferior derecha y extremidad inferior izquierda. La corea máxima es la suma de todas las puntuaciones.

##### **UHDRS Disonía o UHDRS TMS disonía**

**[0202]** En la UHDRS, la disonía máxima se puntuó de 0 (ausente) a 4 (marcada/prolongada) en cada uno de los siguientes

ítems: tronco, extremidad superior derecha, extremidad superior izquierda, extremidad inferior derecha y extremidad inferior izquierda. La distonía máxima es la suma de todas las puntuaciones.

### Proporción de respondedores TMS

**[0203]** El porcentaje de respondedores, definidos como pacientes con un cambio UHDRS-TMS respecto al valor basal  $\leq 0203$  en la semana 0.

### Otras evaluaciones motoras

#### *Escala de marcha para la esclerosis múltiple*

**[0204]** La Escala de Marcha para la Esclerosis Múltiple (MSWS-12) se adaptó para convertirse en una medida genérica de la marcha y la movilidad y pasó a llamarse Walk-12.

#### *Calidad de vida europea - 3 dimensiones (3 niveles)*

**[0205]** La versión de 0205 niveles del EQ5D (EQ5D-3L) se introdujo en 3 (EuroQol Group 1990). Se compone esencialmente del sistema descriptivo EQ5D y de la escala visual analógica EQ (EQ VAS). El sistema descriptivo EQ5D-3L comprende las 5 dimensiones siguientes: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Al desarrollar el 5L, se mantuvo la estructura de 5 dimensiones del EQ5D-3L original, pero los niveles de cada dimensión se ampliaron a 5 niveles basándose en estudios cualitativos y cuantitativos realizados por el Grupo EuroQol. Las etiquetas para cada una de las dimensiones son: sin problemas, problemas leves, problemas moderados, problemas graves e incapaz de/problemas extremos. El EQ-VAS sigue siendo parte integrante del EQ5D-5L, pero se ha adaptado para hacerlo más fácil de usar. Se pide al encuestado que indique su estado de salud eligiendo la afirmación más adecuada en cada una de las 5 dimensiones. La EQ VAS registra la autoevaluación de la salud del encuestado en una escala analógica visual vertical en la que los criterios de valoración se denominan "mejor estado de salud imaginable" y "peor estado de salud imaginable". Esta información puede utilizarse como medida cuantitativa de los resultados en materia de salud a juicio de cada encuestado. Debe tenerse en cuenta que los numerales 1-3 no tienen propiedades aritméticas y no deben utilizarse como puntuación cardinal. Los pacientes pueden cumplimentar el EQ5D con la ayuda de un cuidador o informador si es necesario.

#### *Evaluaciones cuantitativas motoras (Q-motor)*

**[0206]** Los déficits motores pueden evaluarse objetivamente mediante diferentes evaluaciones Q-Motor. Todas las evaluaciones de Q-Motor se basan en la aplicación de transductores de fuerza precalibrados y con temperatura controlada y sensores de posición tridimensionales con una sensibilidad muy alta y una fiabilidad prueba-reprueba entre sesiones y centros en un estudio clínico multicéntrico. De este modo, las medidas Q-Motor pretenden reducir la sensibilidad limitada de las escalas de valoración clínica categórica, la variabilidad intra e intercalar y los efectos placebo observados en escalas como la UHDRS-TMS. Además, las evaluaciones Q-Motor permiten el seguimiento objetivo de los efectos secundarios motores no deseados en los estudios clínicos. Por lo tanto, Q-Motor es una medida objetiva, fiable y sensible de la función motora que está libre de sesgo del evaluador y limita la influencia del efecto placebo. La Figura 36 muestra las mediciones de la derivación Q-motor para un paciente normal, un paciente con defectos leves y un paciente con defectos graves. En Track-HD, el mayor estudio de la historia natural de la HD premanifiesta y en estadio inicial, los déficits de *tapping* Q-motor se correlacionaron con las puntuaciones clínicas así como con la atrofia cerebral regional (Figuras 36 y 37 y Bechtel 2010).

#### *Digitomotografía (tapping acelerado del dedo índice)*

**[0207]** El paciente colocó la mano sobre un reposamanos con el dedo índice situado por encima de un transductor de fuerza. Las grabaciones comienzan después de los entrenamientos. Se indica al paciente que golpee con el dedo lo más rápido posible entre 2 señales auditivas. El inicio de una toma se define como un aumento de la fuerza de 0,05 N por encima del valor basal máximo. La toma finaliza cuando desciende a 0,05 N antes de que se alcance de nuevo el nivel de base máximo. La duración y la variabilidad de las duraciones de las pulsaciones (TD), los intervalos entre inicios (IOI), los intervalos entre picos (IPI) y los intervalos entre *tap* (ITI) son las medidas exploratorias de los resultados del *tapping* acelerado. Además, se calcula la variabilidad de las fuerzas de *tapping* máximas (TF) como coeficiente de variación, y se determina la frecuencia de *tapping* (Freq), es decir, el número de golpes entre los inicios del primer y el último golpe dividido por el tiempo intermedio. Se realizan cinco ensayos de 10 segundos de duración con cada mano.

#### *Disdiadococotricidad (tapping de la mano en pronación/supinación)*

**[0208]** Esta tarea evalúa la regularidad de los golpecitos de la mano realizados al alternar entre la palma y la superficie dorsal de la mano realizando un movimiento repetitivo de pronación/supinación. La fuerza y la duración de los golpecitos con la mano se registran de forma similar a la tarea de *tapping* acelerado. Un tono indica el inicio y el final de una evaluación. Se realizan cinco ensayos de 10 segundos de duración con cada mano.

*Evaluación de la pronación/supinación UHDRS*

**[0209]** Evaluación de la capacidad para girar el antebrazo y la mano de forma que la palma quede hacia abajo (pronación) y para girar el antebrazo y la mano de forma que la palma quede hacia arriba (supinación) a ambos lados del cuerpo.

*Manumotografía y coreomotografía (análisis de la fuerza de agarre y de la corea)*

**[0210]** Esta tarea evaluó la coordinación de las fuerzas isométricas de prensión en el agarre de precisión entre el pulgar y el índice. Las fuerzas de agarre se evalúan durante la iniciación del agarre, el transporte del objeto y en una fase de sujeción estática. Se indica a los pacientes que agarren y levanten un dispositivo equipado con un transductor de fuerza y un sensor de posición tridimensional en el agarre de precisión entre el pulgar y el índice y lo mantengan estable junto a un marcador de 10 cm de altura. Se registran las fuerzas de agarre y la posición y orientación tridimensionales del objeto. Se calculan las fuerzas de prensión isométricas medias y la variabilidad de la fuerza de prensión en la fase estática (expresada como coeficiente de variación = desviación estándar [SD]/media × 100) (GFV-C) durante un periodo de 15 segundos que comienza 8 segundos después del primer tono de señalización. Se realizan cinco ensayos de 20 segundos de duración con cada mano. La corea se evalúa calculando un "índice de posición" y un "índice de orientación". El inicio y el final de la evaluación se señalan mediante un tono de aviso.

*Pedomotografía (tapping acelerado)*

**[0211]** El paciente colocó un pie en el dispositivo de forma que la bola del pie se situara por encima de un transductor de fuerza. Las grabaciones empezaron después de los entrenamientos. Se indica al paciente que golpee con el pie lo más rápido posible entre 2 señales auditivas. El inicio de una toma se define como un aumento de la fuerza de 0,05 N por encima del valor basal máximo. La toma finaliza cuando desciende a 0,05 N antes de que se alcance de nuevo el nivel basal máximo. La duración y la variabilidad de TD, la IOI, la IPI y ITI son las medidas de resultado exploratorias del *tapping* acelerado. Además, se calcula la variabilidad de la TF de pico como coeficiente de variación y se determina la Frecuencia de *tapping*, es decir, el número de golpes entre los inicios del primer y el último golpe dividido por el tiempo intermedio. Se realizan cinco ensayos de 10 segundos de duración con cada pie.

*Prueba Timed Up and Go*

**[0212]** El TUG es una prueba sencilla que se utiliza para evaluar la movilidad de una persona y requiere equilibrio estático y dinámico. Utiliza el tiempo que tarda una persona en levantarse de una silla, caminar 3 metros, darse la vuelta, volver a la silla y sentarse. Durante la prueba, la persona debe llevar su calzado habitual y utilizar cualquier dispositivo de ayuda a la movilidad que necesite normalmente. El TUG se utiliza con frecuencia en la población anciana, ya que es fácil de administrar y, por lo general, puede ser completado por la mayoría de los adultos mayores. La prueba es rápida, no requiere equipo ni formación especiales y se incluye fácilmente como parte del reconocimiento médico rutinario (Podsiadlo 1991). Se ha recomendado el uso de la prueba TUG junto con la UHDRS para los estudios clínicos de la HD (Rao 1991).

*Batería de Evaluación Cognitiva (CAB) de la HD*

**[0213]** El CAB puede utilizarse para detectar los efectos sintomáticos "pro-cognitivos" (0213 meses-6 año) y la ralentización del ritmo de disminución cognitiva (> 1 año). En los 6-12 meses posteriores al inicio del tratamiento, el CAB es especialmente útil para medir los efectos "pro-cognitivos" y en más de 1 año el CAB es especialmente útil para detectar la ralentización del ritmo de deterioro cognitivo. El CAB cubre los dominios más afectados en la HD, utilizando pruebas con buenas propiedades psicométricas. Las seis secciones siguientes describen las pruebas que forman parte del informe CAB.

*1. Test de símbolos y dígitos*

**[0214]** El SDMT es un test de papel y lápiz de velocidad psicomotora y memoria de trabajo. Los participantes ven una "llave" en la parte superior de la página que contiene símbolos emparejados con números. El resto de la página muestra filas de símbolos y el participante dispone de 90 segundos para escribir el número correspondiente a cada símbolo.

*2. Reconocimiento de emociones*

**[0215]** Se examina el reconocimiento de las expresiones faciales de las emociones mediante presentaciones informatizadas de fotografías que representan 6 emociones básicas o una expresión neutra. Se pide a los participantes que indiquen la emoción expresada en cada fotografía seleccionando entre las palabras miedo, asco, feliz, triste, sorpresa, enfadado y neutro (10 estímulos por emoción).

*3. Pruebas de Trail Making A y B*

**[0216]** La atención visual y el cambio de tareas se evalúan mediante la prueba *Trail Making*, que consiste en 25 círculos en una hoja de papel estándar. Para la Ruta A, los participantes deben conectar, lo más rápidamente posible, círculos que contengan números en orden numérico ascendente. Para la Ruta B, los participantes deben conectar, lo más

rápidamente posible, círculos que contengan números y letras, alternando entre números y letras en orden ascendente (por ejemplo, 1, A, 2, B, 3, C, etc.). La pista A sólo se utiliza como parte del entrenamiento. (Bowie 2006). La pista A sólo se utiliza como parte del entrenamiento.

#### 5 4. Prueba de aprendizaje verbal de Hopkins, revisada

10 [0217] La HVLT-R ofrece una evaluación breve del aprendizaje verbal y la memoria (reconocimiento y recuerdo). Es fácil de administrar y puntuar y es bien tolerada incluso por personas con discapacidades significativas. Su uso se ha validado con poblaciones con trastornos cerebrales (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, HD, trastornos amnésicos) como medida del aprendizaje verbal y la memoria. Cada formulario consta de una lista de 12 sustantivos (objetivos) con 4 palabras extraídas de cada una de las 3 categorías semánticas. Las categorías semánticas difieren en los 6 formularios, pero sus propiedades psicométricas son muy similares. Se obtienen puntuaciones brutas para el recuerdo total, el recuerdo retardado, la retención (% retenido) y un índice de discriminación de reconocimiento. La HVLT-R tiene una alta fiabilidad prueba-reprueba, y su validez de constructo, concurrente y discriminante ha sido bien establecida. Las puntuaciones brutas se obtienen para los Ensayos de Aprendizaje 1-3 (es decir, Recuerdo Total) y el Ensayo 4 (es decir, Ensayo de Recuerdo Diferido).

#### 5. Prueba Paced Tapping

20 [0218] La función psicomotora se evalúa en una prueba de *Paced Tapping* (también conocida como PTAP). Los participantes golpean los botones izquierdo y derecho del ratón, alternando los pulgares, a 3,0 Hz. Primero escuchan un tono presentado a la velocidad de *tapping* deseada y, a continuación, comienzan a *tapping* al tono. Tras 11 pulsaciones con el tono, se interrumpe la repetición del tono y los participantes intentan seguir *tapping* al mismo ritmo hasta el final del ensayo (31 pulsaciones después).

#### 25 6. One Touch Stockings de Cambridge (OTS)

30 [0219] La OET es una tarea de planificación espacial que proporciona una medida de la función del lóbulo frontal. La OET es una variante de la tarea de *Stockings* de Cambridge, y plantea mayores exigencias a la memoria de trabajo, ya que el participante tiene que visualizar la solución. Al igual que en *Stockings* de Cambridge, se mostraron al participante 2 pantallas que contenían 3 bolas de colores. Las pantallas se presentan de tal forma que pueden percibirse fácilmente como pilas de bolas de colores sujetas con medias o calcetines suspendidos de una viga. Esta disposición hace que los conceptos tridimensionales resulten evidentes para el participante y se ajusta a las instrucciones verbales. Hay una fila de casillas numeradas en la parte inferior de la pantalla. En primer lugar, el administrador de la prueba demuestra al participante cómo utilizar las bolas de la pantalla inferior para copiar el patrón de la pantalla superior, y completa 1 problema de demostración, cuya solución requiere 1 movimiento. A continuación, el participante debe completar otros 3 problemas, 1 de 2 movimientos, 3 movimientos y 4 movimientos. A continuación, se muestran otros problemas al participante, que debe calcular mentalmente cuántos movimientos requieren las soluciones a estos problemas y, a continuación, tocar la casilla correspondiente en la parte inferior de la pantalla para indicar su respuesta.

#### 40 Evaluación de Conductas Problemáticas - Formulario Abreviado (PBA-s)

45 [0220] Debido a la prominencia de los síntomas psiquiátricos en la HD, se recomendó que se utilizara el formulario PBA-s en todos los estudios sobre la HD que necesitaran una evaluación conductual como un cribado exhaustivo de los síntomas psiquiátricos más comunes en la HD. (Craufurd 2001, Kingma 2008) La PBA-s también incluye preguntas relativas a la conducta suicida, una preocupación particular en la HD. La PBA-s se basa en el mismo conjunto de síntomas conductuales básicos que las preguntas conductuales de la UHDRS, que se utilizaban anteriormente como medida psiquiátrica global en la mayoría de los estudios sobre la HD. La PBA-s contiene preguntas más detalladas y orientaciones más específicas sobre la administración y la puntuación.

50 [0221] La PBA-s es una breve entrevista semiestructurada que cubre las manifestaciones conductuales y psiquiátricas más comunes de la HD. La entrevista no se restringe a un único constructo, sino que abarca varios dominios sintomáticos amplios relevantes para la HD, que comprenden 11 ítems: bajo estado de ánimo, ideación suicida, ansiedad, irritabilidad, ira/comportamiento agresivo, pérdida de motivación, pensamiento o comportamiento perseverativo, comportamientos obsesivo-compulsivos, pensamiento paranoide, alucinaciones, comportamiento sugestivo de desorientación. La gravedad de cada síntoma se evalúa en una escala de 5 puntos de acuerdo con criterios de puntuación detallados que, a grandes rasgos, se corresponden con los siguientes: 0 = "en absoluto"; 1 = trivial; 2 = leve; 3 = moderado (perturbación de las actividades cotidianas) y 4 = grave o intolerable. También se puntúa la frecuencia de cada síntoma en una escala de 5 puntos de la siguiente manera: 0 = ausencia de síntomas; 1 = menos de una vez por semana; 2 = al menos una vez por semana; 3 = la mayoría de los días (hasta una parte de todos los días); y 4 = todo el día, todos los días. Las puntuaciones de gravedad y frecuencia se multiplican para obtener una "puntuación PBA" global de cada síntoma.

#### Evaluación de la Seguridad

65 [0222] En este Ejemplo, la seguridad fue evaluada por personal cualificado del estudio mediante la evaluación de lo siguiente: EA comunicados, resultados de pruebas de laboratorio clínico, mediciones de constantes vitales, resultados del

ECG, resultados de la exploración física y neurológica (incluido el peso corporal) y uso de medicación concomitante.

### Pruebas de Laboratorio Clínico

5 **[0223]** Las pruebas de laboratorio clínico (química sérica, incluidos electrolitos, hematología y análisis de orina) se realizaron como se indica a continuación.

10 **[0224]** Se realizaron las siguientes pruebas de química sérica: calcio; fósforo; sodio; magnesio; potasio; cloruro; bicarbonato o dióxido de carbono; glucosa; nitrógeno ureico en sangre; creatinina; colesterol; ácido úrico; ALT; AST (aspartato aminotransferasa); lactato deshidrogenasa; gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT); fosfatasa alcalina; creatina fosfoquinasa (en caso de creatina fosfoquinasa elevada, debe medirse la fracción MB); proteínas totales, albúmina; bilirrubina total; bilirrubina directa; bilirrubina indirecta; y prolactina. Se realizaron las siguientes pruebas hematológicas: Hemoglobina; hematocrito; recuento de glóbulos rojos (RBC); recuento de plaquetas; recuento de glóbulos blancos (WBC) y recuento diferencial; recuento absoluto de neutrófilos; recuento absoluto de linfocitos; recuento absoluto de eosinófilos; recuento absoluto de monocitos; recuento absoluto de basófilos; y recuento absoluto de linfocitos atípicos. El análisis de orina incluye las siguientes pruebas Proteínas; glucosa; cetonas; sangre (hemoglobina); pH; gravedad específica; esterasa leucocitaria; microscópica; bacterias; GR; GR; cilindros y cristales.

### Signos vitales

20 **[0225]** Se midieron los signos vitales, incluidos el pulso, la presión arterial y la temperatura corporal.

### Evaluación de la Farmacocinética y la Farmacogenómica

25 **[0226]** La medida PK primaria es la determinación de la concentración plasmática de pridopidina. Las concentraciones también se incorporaron a un modelo PK poblacional de pridopidina y se calculó la exposición individual de los pacientes del estudio ( $C_{max}$  y AUC).

#### Toma y manipulación de muestras de sangre

30 **[0227]** Se recogieron muestras de sangre (0227 ml cada una) para la determinación de las concentraciones plasmáticas mediante venopunción o catéter permanente por la mañana antes de la administración del fármaco del estudio en las siguientes visitas:  
 35 Período de valoración: día 0 (valor basal) - antes y 1 a 2 horas después de la primera dosis y día 14 - 1 a 2 horas después de la dosis de la tarde. Período de Dosis de Tratamiento Completo: día 28 - dosis previa a la tarde y 1 a 2 horas después de la dosis de la tarde, día 42 - dosis previa a la tarde y 1 a 2 horas después de la dosis de la tarde, día 84 - 1 a 2 horas después de la dosis de la tarde, día 112 - dosis previa a la tarde y 1 a 2 horas después de la dosis de la tarde, día 140 - 1 a 2 horas después de la dosis de la tarde, día 182 - antes de la dosis de la mañana, y visita de seguimiento.

### Análisis de las muestras

40 **[0228]** Las muestras se analizaron utilizando un método validado apropiado para la pridopidina y su metabolito principal TV-45065 (anteriormente denominado ACR30). Los límites inferiores de cuantificación para pridopidina y TV-45065 en plasma son aproximadamente de 1,6 a 1,8 ng/mL y de 1,5 a 1,9 ng/mL, respectivamente.

### Variables farmacogenómicas

45 **[0229]** En la visita de cribado se recogió una muestra de sangre (0229 ml) en 10 tubos de plástico con ácido etilendiaminotetraacético dipotásico (K2EDTA) para realizar análisis genéticos. Los análisis incluyen las repeticiones CAG, el estado de CYP2D6 y el síndrome genético de QT largo, o cualquier otro análisis genético relacionado con la respuesta a la pridopidina o la HD.

### Análisis de Eficacia Primaria

55 **[0230]** El cambio respecto al valor basal en la UHDRS-TMS se analizó mediante un modelo de medidas repetidas (procedimiento SAS® MIXED con el subcomando REPEATED). El modelo incluye los siguientes efectos fijos: semana categórica en el estudio por interacción con el tratamiento, centro, uso o no uso de neurolépticos y puntuación UHDRS-TMS basal. Se utilizó la matriz de covarianza no estructurada para observaciones repetidas dentro de los pacientes. En caso de que el modelo no converja, se utiliza el método de estimación de máxima verosimilitud (ML) en lugar del ML restringido (REML) por defecto. Si el modelo sigue sin converger, se utiliza una estructura de covarianza más simple con menos parámetros, según el orden siguiente: Autorregresivo(1) heterogéneo [ARH(1)], Simetría compuesta heterogénea (CSH), Autorregresivo(1) [AR(1)] y Simetría compuesta (CS). Se compararon las medias estimadas en la visita de la semana 26 del cambio respecto al valor basal en la UHDRS-TMS entre los brazos de tratamiento activo) y el brazo placebo.

### Análisis de Sensibilidad

[0231] Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar si el efecto observado en la UHDRS-TMS se debía a la subpuntuación UHDRS-TMS de corea, a la subpuntuación UHDRS-TMS de distonía o a la subpuntuación UHDRS-TMS de movimientos involuntarios (corea + distonía):

Se calcularon tres variables: (1) El cambio desde el valor basal hasta la semana 26 y la semana 52 en la suma de los ítems de la UHDRS-TMS excepto los ítems de corea, (2) El cambio desde el valor basal hasta la semana 26 y la semana 52 en la suma de los ítems de la UHDRS-TMS excepto los ítems de distonía, y (3) El cambio desde el valor basal hasta la semana 26 y la semana 52 en la suma de los ítems de la UHDRS-TMS excepto los ítems de corea y distonía. Estas variables se analizaron de la misma manera que el criterio de valoración primario de eficacia, excepto que la variable evaluación al valor basal se incluyó en el modelo en lugar de la UHDRS-TMS al valor basal.

### Análisis Farmacocinético

[0232] Los datos de concentración plasmática de pridopidina y del metabolito principal TV-45065 se presentan mediante estadísticas descriptivas por dosis de pridopidina y también por estado de metabolizador CYP2D6. Las concentraciones también se incorporan a un modelo PK poblacional de pridopidina y se calcula la exposición individual de los pacientes del estudio ( $C_{max}$  y AUC).

Disposición de los pacientes por grupo de tratamiento

[0233]

Disposición del paciente por grupo de tratamiento

| Grupos de análisis (n/N)                                        | Pridopidina |          |             |           |              |           | Total     |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|----------|-------------|-----------|--------------|-----------|-----------|
|                                                                 | Placebo     | 45mg bid | 67.5 mg bid | 90 mg bid | 112.5 mg bid | todos     |           |
| Detectado                                                       |             |          |             |           |              | 492       |           |
| Detectado, no en la población TT                                |             |          |             |           |              | 84        |           |
| Muerte                                                          |             |          |             |           |              | 0         |           |
| Acontecimiento adverso                                          |             |          |             |           |              | 11        |           |
| Retiro por el sujeto                                            |             |          |             |           |              | 20        |           |
| No se cumplieron los criterios de inclusión                     |             |          |             |           |              | 46        |           |
| Criterios de exclusión cumplidos                                |             |          |             |           |              | 0         |           |
| Pérdido para el seguimiento                                     | 82 (100)    | 81 (100) | 82 (100)    | 81 (100)  | 82 (100)     | 326 (100) | 408 (100) |
| Otro                                                            | 0           | 0        | 0           | 0         | 0            | 0         | 0         |
| Población TT                                                    | 82 (100)    | 81 (100) | 82 (100)    | 81 (100)  | 82 (100)     | 326 (100) | 408 (100) |
| Población TT, no tratada                                        | 0           | 0        | 0           | 0         | 0            | 0         | 0         |
| Población de seguridad (SR)                                     | 81 (99)     | 79 (96)  | 79 (96)     | 81 (100)  | 81 (99)      | 318 (97)  | 397 (97)  |
| Población PR (PR)                                               | 81 (99)     | 79 (96)  | 79 (96)     | 81 (100)  | 81 (99)      | 318 (97)  | 397 (97)  |
| Conjunto de análisis completo (FAC)                             | 70 (85)     | 66 (73)  | 66 (79)     | 67 (83)   | 62 (76)      | 233 (76)  | 323* (79) |
| Conjunto de análisis completo en el fármaco del estudio (FASXG) |             |          |             |           |              |           |           |
| Completa 26 semanas de tratamiento (CO)                         |             |          |             |           |              |           |           |

|                         |                                                                             | Prindopristina |           |             |           |              |           |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|-------------|-----------|--------------|-----------|
| Grupo de análisis n (%) |                                                                             | Placebo        | 45 mg bid | 67.5 mg bid | 90 mg bid | 112.5 mg bid | Total     |
| 5                       | Tratamiento interrumpido durante el 1er período                             | 12 (15)        | 22 (27)   | 27 (33)     | 14 (17)   | 30 (34)      | 79 (32)   |
|                         | Muerte                                                                      | 0              | 0         | 0           | 0         | 0            | 0         |
|                         | Asentamiento adverso                                                        | 3 (6)          | 6 (7)     | 13 (13)     | 11 (14)   | 14 (17)      | 47 (12)   |
|                         | Retiro por el sujeto                                                        | 3 (4)          | 3 (3)     | 3 (4)       | 0         | 3 (4)        | 12 (4)    |
|                         | Incumplimiento                                                              | 2 (2)          | 1 (1)     | 1 (1)       | 0         | 2 (4)        | 6 (4)     |
|                         | Violación de protocolo                                                      | 1 (1)          | 1 (1)     | 1 (1)       | 1 (1)     | 0            | 4 (1)     |
|                         | Embarazo                                                                    | 0              | 0         | 0           | 0         | 0            | 0         |
|                         | Pérdido para el seguimiento                                                 | 0              | 0         | 0           | 0         | 0            | 0         |
|                         | Falta de eficacia                                                           | 0              | 0         | 1 (1)       | 0         | 0            | 1 (1)     |
|                         | Otro                                                                        | 1 (1)          | 3 (6)     | 0           | 2 (2)     | 3 (4)        | 13 (3)    |
| 10                      | Tratamiento interrumpido durante el 1er período pero continúa a F/U         | 1 (1)          | 0         | 2 (2)       | 2 (2)     | 3 (2)        | 7 (2)     |
|                         | Completó 26 semanas de estudio                                              | 70 (88)        | 61 (75)   | 66 (80)     | 67 (83)   | 66 (80)      | 330 (81)  |
| 15                      | Protocolo finalizado en semana 4                                            | 59 (72)        | 55 (68)   | 66 (73)     | 62 (77)   | 57 (70)      | 339 (72)  |
|                         | Entró en el segundo período                                                 | 57 (70)        | 49 (60)   | 54 (66)     | 54 (68)   | 44 (56)      | 318 (66)  |
|                         | Comenzó el tratamiento para el segundo período                              | 57 (70)        | 49 (60)   | 52 (63)     | 56 (69)   | 46 (56)      | 312 (64)  |
| 20                      | Población ITT para el Análisis de 52 Semanas (ITT)                          | 62 (100)       | 61 (100)  | 68 (100)    | 61 (100)  | 62 (100)     | 336 (100) |
|                         | Población de seguridad para el análisis de 52 semanas (SP2)                 | 62 (100)       | 61 (100)  | 62 (100)    | 61 (100)  | 62 (100)     | 336 (100) |
|                         | Población PK para el análisis de 52 semanas (PK2)                           | 0              | 0         | 0           | 0         | 0            | 0         |
| 25                      | Prindopristina                                                              |                |           |             |           |              |           |
|                         | Grupo de análisis n (%)                                                     | Placebo        | 45 mg bid | 67.5 mg bid | 90 mg bid | 112.5 mg bid | Total     |
|                         | Análisis completo establecido para el análisis de 52 semanas (FAS2)         | 61 (99)        | 75 (93)   | 79 (96)     | 61 (100)  | 61 (99)      | 337 (97)  |
|                         | Completó 52 semanas de tratamiento                                          | 61 (63)        | 49 (53)   | 44 (54)     | 53 (65)   | 44 (54)      | 258 (58)  |
| 30                      | Tratamiento interrumpido durante el 2º período                              | 5 (8)          | 6 (7)     | 8 (10)      | 3 (4)     | 2 (2)        | 24 (6)    |
|                         | Muerte                                                                      | 0              | 0         | 0           | 0         | 0            | 0         |
|                         | Asentamiento adverso                                                        | 1 (1)          | 4 (5)     | 5 (6)       | 0         | 1 (1)        | 11 (3)    |
|                         | Retiro por el sujeto                                                        | 2 (2)          | 1 (1)     | 2 (2)       | 0         | 0            | 5 (1)     |
|                         | Incumplimiento                                                              | 1 (1)          | 0         | 0           | 0         | 0            | 1 (1)     |
|                         | Violación de protocolo                                                      | 0              | 0         | 0           | 0         | 0            | 0         |
|                         | Embarazo                                                                    | 0              | 0         | 0           | 0         | 0            | 0         |
|                         | Pérdido para el seguimiento                                                 | 0              | 0         | 0           | 0         | 0            | 0         |
|                         | Falta de eficacia                                                           | 1 (1)          | 0         | 0           | 3 (3)     | 1 (1)        | 5 (1)     |
|                         | Otro                                                                        | 0              | 1 (1)     | 1 (1)       | 2 (2)     | 0            | 4 (1)     |
| 35                      | Tratamiento interrumpido durante el segundo período pero continúa hasta F/U | 0              | 1 (1)     | 3 (2)       | 0         | 1 (1)        | 4 (1)     |
|                         | Completó 52 semanas de estudio                                              | 62 (63)        | 43 (53)   | 46 (56)     | 52 (64)   | 44 (54)      | 258 (58)  |

#### Estadios de la enfermedad de Huntington

[0234] Muchos clínicos y diagnosticadores adoptan la escala de valoración de Shoulson y Fahn, basada en las puntuaciones de la TFC, para seguir la progresión de la HD. Esta escala de clasificación agrupa las puntuaciones totales de la TFC en cinco estadios de la enfermedad, en los que los estadios más bajos indican un funcionamiento más intacto. En la Tabla 4, a continuación, se presentan las puntuaciones TFC, los años medios desde el diagnóstico y las directrices generales para el nivel de atención típico para cada estadio de la enfermedad. (Johnson 2014.) La Tabla 5 muestra el número de pacientes en cada estadio de TFC que participaron en el estudio.

Tabla 4.

| Etapa | Puntuación de TFC | Años desde el diagnóstico motor | Habilidades típicas y nivel de atención                                                                                                          |
|-------|-------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | 11-13             | 0-8                             | Capaz de trabajar al menos a tiempo parcial, puede requerir asistencia leve en una de las finanzas, tareas domésticas o funciones básicas de ADL |
| 2     | 7-10              | 3-13                            | Incapaz de trabajar, requiere alguna asistencia en algunas funciones básicas                                                                     |
| 3     | 3-6               | 5-16                            | Incapaz de trabajar, requiere mayor asistencia en la mayoría de las funciones básicas.                                                           |
| 4     | 1-2               | 9-21                            | Requiere asistencia importante en todas las funciones básicas y, aunque la comprensión puede estar intacta, requiere asistencia para actuar.     |
| 5     | 0                 | 11-26                           | Requiere asistencia importante en todas las funciones básicas y atención de enfermería a tiempo completo.                                        |

[0235] Los pacientes con estadios 0235 ó 1 presentan la tasa de disminución natural más pronunciada y son los más sensibles a la medida clínica descrita en esta solicitud. Las evaluaciones TFC y HD-CAB están diseñadas específicamente para pacientes en estadio 1 o 2 y anteriores. Los pacientes con estadios 3, 4 o 5 suelen tener dificultades para completar las evaluaciones, el suelo y el techo limitan la capacidad de seguir los cambios y presentan una pérdida de tejido cerebral muy importante.

[0236] Por HD en estadio inicial se entiende la HD en estadio 1 o 2 ( $BL\ TFC \geq 7$ ), tal como se define en la Tabla 4.

Tabla 5. Estadios de HD de los pacientes del estudio

|                      | N   | %  | Años desde diagnóstico de HD |
|----------------------|-----|----|------------------------------|
| Etapa 1 (TFC= 11-13) | 78  | 19 | 3                            |
| Etapa 2 (TFC= 7-10)  | 218 | 53 | 5                            |
| Etapa 3 (TFC= 3-6)   | 101 | 25 | 5-8                          |
| Etapa 4 (TFC= 1-2)   | 10  | 2  | >8                           |
| Etapa 5 (TFC= 0)     | 1   | <1 |                              |

## Resultados

[0237] Los resultados de este ejemplo se muestran en las Figuras 0237 y en la Tabla 1-47.

Tabla 6.

| Preguntas de análisis de respuesta                                                                             | Análisis de datos observados  |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|
|                                                                                                                | 45mg dos veces al día<br>N=37 | Placebo<br>N=41 |
| ¿Qué proporción de sujetos en etapa temprana no tuvo deterioro en TFC (puntuación $\geq 0$ ) a las 52 semanas? | 30 (81%)                      | 20 (49%)        |
| Valor p (Chi-Cuadrado)                                                                                         | 0.003                         |                 |
| ¿Qué proporción de sujetos en etapa temprana tuvo una mejora de $\geq 1$ puntos en TFC a las 52 semanas?       | 10 (27%)                      | 5 (12%)         |
| Valor p (Chi-Cuadrado)                                                                                         | 0.099                         |                 |

[0238] Se observó una diferencia significativa en la proporción de sujetos que no mostraron disminución de la TFC a lo largo de 52 semanas entre los pacientes tratados con 45 mg bid y los pacientes que recibieron placebo.

#### Resumen del análisis preliminar de los criterios de valoración funcionales, exploratorios y de seguridad:

[0239] Los criterios de valoración que no dependían del sesgo del evaluador eran menos propensos al efecto placebo, como la evaluación Q-motor. Las señales detectadas sugieren efectos biológicos de la prídopidina. La capacidad funcional total (TFC) mostró tendencias favorables a la prídopidina tras 26 semanas de tratamiento. No hubo hallazgos importantes de seguridad a pesar de las altas dosis.

#### Resultados preliminares sobre las puntuaciones TFC - Consideraciones

[0240] Se observó una disminución esperada de aproximadamente 0,5 puntos en el grupo placebo a los 6 meses. Los datos históricos indican que la TFC se deteriora aproximadamente 1 punto al año en pacientes con HD. La TFC empieza a mostrar una separación del placebo entre la semana 12 y la 20 y la separación se convierte en una tendencia fuerte en la semana 26. Los datos de la TFC respaldan la conclusión de que la prídopidina retrasa la progresión de la disminución funcional. La Figura 42 muestra una representación gráfica de la disminución de la TFC en los distintos estadios de la enfermedad.

[0241] Sin querer ceñirnos a esta teoría, los efectos del tratamiento mostrados en las figuras fueron más pronunciados cuando se trató a pacientes en estadios tempranos (incluidos los estadios 0241 y 1), especialmente en estadios tempranos con TFC basal mayor o igual a 2, y aún más en el estadio 7 (TFC basal =1). Sin querer ceñirnos a esta teoría, esto es especialmente cierto en el caso de la TFC finanzas y ADL, la TFC tareas domésticas, distonía, movimientos involuntarios (distonía y corea), marcha y equilibrios. Un paciente afectado de HD con una puntuación basal de TFC de 11-13 se considera un paciente en estadio 1 de HD.

#### Posibles causas del efecto placebo en este ejemplo

[0242] Los siguientes elementos pueden explicar el efecto placebo observado en este ejemplo: El sesgo del evaluador, la falta de esperanza en la HD, junto con una alta expectativa de un tratamiento eficaz y el deseo de mejorar por parte de los pacientes, los datos positivos globales con el tratamiento con prídopidina causan altas expectativas, los pacientes tienen un 80% de posibilidades de recibir un tratamiento activo, un alto número de pastillas puede causar expectativa, los cambios de protocolo durante el estudio y el número de evaluaciones por visita.

#### Distonía

[0243] El tratamiento total de la Distonía ejemplificado en esta solicitud es representativo del tratamiento de los siguientes tipos de Distonía: Distonía generalizada de inicio temprano (DYT1 y no DYT1), Distonía focal, Distonías del músico, Distonía que responde a la dopamina, Distonía mioclónica, Distonías y discinesias paroxísticas, Distonía-parkinsonismo ligada al cromosoma X, Distonía-parkinsonismo de aparición rápida, Distonías secundarias, Distonía en pacientes con HD y Distonía psicógena. En particular, la presente invención se refiere al tratamiento de la distonía en un paciente con HD, por ejemplo un paciente con HD en estadio inicial (estadio 1 o estadio 2).

#### Debate

##### Eficacia de la Pridopidina

[0244] Pridopidina ha demostrado previamente beneficios en la función motora en 2 grandes estudios doble ciego controlados con placebo en pacientes con HD (HART y MermaiHD). El criterio de valoración principal de ambos estudios

fue el mMS. Ambos estudios aportaron pruebas de un efecto beneficioso sobre la puntuación motora total de la UHDRS (TMS), demostrando diferencias a favor de pridopidina 45 mg dos veces al día (bid) en comparación con placebo. En un análisis conjunto de los 2 estudios, pridopidina 45 mg bid mejoró significativamente la TMS en comparación con placebo en las semanas 12 y 26 (Landwehrmeyer 2011). El estudio PRIDE-HD utilizó el cambio en la TMS desde el valor basal hasta la semana 26 como criterio de valoración principal para evaluar más a fondo los efectos de la pridopidina en dosis que oscilaban entre 45 mg y 112,5 mg bid.

**[0245]** El estudio PRIDE-HD reclutó a pacientes en todos los estadios de la enfermedad (es decir, inicial y avanzado), y el 0245% de la población de pacientes tratados con pridopidina se encontraba en los estadios iniciales de la enfermedad (estadios 72 y 1 de la HD; puntuaciones basales de TFC de 2 a 7 (HD1 y HD2)). Durante los primeros estadios de la HD muchas de las escalas clínicas y herramientas de evaluación de la HD son las más sensibles a los cambios con el paso del tiempo. PRIDE-HD no alcanzó el criterio de valoración primario en comparación con placebo debido a un gran efecto placebo. Sin embargo, el análisis de los datos del estudio PRIDE-HD demostró un menor descenso en la puntuación UHDRS-TFC en los pacientes que recibieron pridopidina 45 mg bid en comparación con los que recibieron placebo (no se aplicó ninguna corrección por error de tipo I para comparaciones múltiples). Este efecto fue más evidente en los pacientes con HD en estadio inicial.

**[0246]** Las Figuras 0246 y 1 son gráficos que muestran las medidas de concentración de pridopidina (ng/ml) en la sangre de los pacientes hasta la semana 2 de tratamiento.

**[0247]** Las Figuras 0247 son gráficos que muestran los cambios en la UHDRS TMS a lo largo del tiempo. Una cifra más baja representa una mejora. La Figura 3 muestra una comparación entre las dosis en el estudio PRIDE-HD. La Figura 4 muestra el efecto placebo en la TMS UHDRS, que fue mayor en el estudio PRIDE-HD que en los estudios MermaiHD o HART. La Figura 5a muestra una mejora en la UHDRS TMS tanto para 45 mg de pridopidina bid como para 90 mg de pridopidina bid en el estudio PRIDE-HD en comparación con el placebo en los estudios MermaiHD y HART. La Figura 5b muestra una mejora global en la UHDRS-TMS para 45 mg de pridopidina bid a lo largo de 52 semanas.

#### UHDRS Capacidad Funcional Total (UHDRS TFC)

**[0248]** Los datos de esta solicitud demuestran que la pridopidina muestra un efecto sobre la progresión de la HD medida por la capacidad funcional total (TFC). Este efecto sobre la TFC fue estadísticamente significativo en todo el conjunto de análisis y aún más pronunciado en los pacientes en estadios iniciales de la HD. Los pacientes en HD en estadio inicial se definen como aquellos con una puntuación TFC basal (BL) mayor o igual a 7 (estadio 1 y estadio 2).

**[0249]** Se observó una disminución significativa de la TFC en la UHDRS entre los pacientes a los que se administró pridopidina en algunas dosis en comparación con los pacientes a los que se administró placebo a las 52 semanas, tanto en el conjunto de análisis completo (FAS) como en la subpoblación en estadio inicial de la HD. Los pacientes con HD en estadio inicial (valores basales 7-13) que reciben pridopidina tienen resultados más positivos en la TFC que los pacientes con HD en estadio avanzado (valores basales 0-6) que reciben pridopidina. El efecto sobre la TFC observado a las 26 semanas alcanzó significación en la subpoblación de estadio inicial (Figuras 10b y 20b). El efecto sobre la TFC observado a las 52 semanas alcanzó significación en la subpoblación en estadio inicial (Figuras 10d, 11d, 21j, 31b).

**[0250]** El descenso anual de la TFC del grupo placebo mostrado, por ejemplo, en las Figuras 10c, 21j y 31a, fue comparable al descenso anual de la TFC descrito en la bibliografía y observado en los brazos placebo históricos. Como muestran, por ejemplo, las Figuras 10b, 10d, 21b, 21j, 21n y 31b, la disminución de la TFC en los pacientes a los que se administró placebo fue mayor en los pacientes con HD en estadio inicial. Estos datos muestran una ralentización de la progresión clínica en la HD medida por la TFC y es el primer ensayo clínico que lo hace entre otros once (11) ensayos clínicos. Se observó significación en la UHDRS TFC en la semana 26 (Figura 21b) TFC finanzas en la semana 26 (figuras 12b, 21d, 21f), TFC finanzas y ADL en la semana 26 (Figura 11b, 21d), TFC ADL en la semana 26 (Figura 21h) y UHDRS TFC en la semana 52 (Figura 21j) TFC finanzas en la semana 52 (figuras 21n), TFC finanzas y ADL en la semana 52 (Figura 11e, 21i), TFC ADL en la semana 52 (Figura 21p).

#### UHDRS Escala de independencia (UHDRS IS)

**[0251]** La UHDRS-IS forma parte de las evaluaciones funcionales de la UHDRS (Huntington Study Group 1996). Se trata de una escala de valoración en la que el grado de independencia del paciente se expresa en porcentaje, desde el 10% (alimentación por sonda, cuidados totales en la cama) hasta el 100% (no necesita cuidados especiales). Las puntuaciones deben terminar en 0 o 5 (por ejemplo, 10%, 15%, 20%, etc.). La escala se evaluó en el cribado, al valor basal, en las semanas 4, 12, 20, 26/Finalización Temprana, 28 y 52/Finalización Temprana.

**[0252]** En la Figura 9e se muestra el Cambio respecto al valor basal en la UHDRS-IS de la semana 0252. El Cambio respecto al valor basal en la UHDRS-IS evaluado en la semana 52 disminuyó en todos los grupos de tratamiento, pero no fue estadísticamente significativo en ningún grupo de tratamiento. Para el grupo placebo, hubo una disminución (indicando una tendencia a la disminución) en IS en la Semana 52. Se observaron tendencias positivas en la dirección deseada en los pacientes en HD en estadio inicial (puntuación basal de TFC  $\geq 7$ ) en la semana 52 (ver Figura 20d). No se observaron cambios clínicamente significativos en los pacientes con una TFC basal  $< 7$ . La escala Independencia apoya el efecto TFC,

que proporciona una convergencia de los criterios de valoración.

#### UHDRS TMS y criterios de valoración motores

- 5 **[0253]** Los efectos motores fueron estadísticamente significativos en las subpoblaciones del estadio 0253. Por ejemplo, se observan cambios estadísticamente significativos en los subgrupos de pacientes en estadio 1 de HD para TMS Total, Movimientos involuntarios (Distonía, Corea), Deambulación (TMS Marcha y Equilibrio, Tiempo de levantarse y andar, Caminar 12). La mejora de la deambulación puede estar contribuyendo a los datos de la TFC.
- 10 **[0254]** Una gran respuesta al placebo enmascaró los efectos motores en el conjunto de análisis completo. Sin embargo, en la HD inicial hubo un efecto estadísticamente significativo en la TMS en las semanas 26 (Figura 8b) y 52 (Figura 8d) impulsado por un menor efecto placebo. Los movimientos involuntarios (corea y distonía) medidos por TMS mejoraron en los pacientes en estadio 1 de la HD a las 26 semanas (Figura 8n). El efecto persistió también a las 52 semanas (Figura 8p).
- 15 **[0255]** Los efectos se observaron principalmente con 45mg bid y 90mg bid, lo que sugiere una respuesta a la dosis no lineal.
- 20 **[0256]** Además, se observaron efectos positivos en la deambulación (como la marcha, *Timed Up and Go*, y subir y bajar escaleras) en pacientes en estadio inicial a los que se administró 0256 mg de pridopidina bid (véanse, por ejemplo, las Figuras 18b, 18d, 19b, 19d).

#### PBA-s

- 25 **[0257]** La PBA-s es una breve entrevista semiestructurada que cubre las manifestaciones conductuales y psiquiátricas más comunes de la HD. La entrevista no se limita a un único constructo, sino que abarca varios dominios sintomáticos amplios relevantes para la HD, que comprenden 11 ítems: bajo estado de ánimo (depresión), ideación suicida, ansiedad, irritabilidad, ira/comportamiento agresivo, pérdida de motivación (apatía), pensamiento o comportamiento perseverativo, comportamientos obsesivo-compulsivos, pensamiento paranoide, alucinaciones y comportamiento sugestivo de desorientación. La gravedad de cada síntoma se evalúa en una escala de 5 puntos según criterios de puntuación detallados, que corresponden aproximadamente a lo siguiente: 0 = "en absoluto"; 1 = trivial; 2 = leve; 3 = moderado (perturbación de las actividades cotidianas) y 4 = grave o intolerable. También se puntúa la frecuencia de cada síntoma en una escala de 5 puntos de la siguiente manera: 0 = ausencia de síntomas; 1 = menos de una vez por semana; 2 = al menos una vez por semana; 3 = la mayoría de los días (hasta una parte de cada día); y 4 = todo el día, todos los días.
- 30 **[0258]** Las puntuaciones de gravedad y frecuencia se multiplican (después de establecer todos los valores fuera del intervalo de 0-4 como ausentes) para producir una "puntuación PBA-s" global para cada síntoma. La puntuación total de la PBA se calcula sumando todas las puntuaciones de la PBA en todos los síntomas/dominios.
- 35 **[0259]** Las evaluaciones de la PBA-s se recogieron al valor basal y en las semanas 0259 y 4, 12, 26.
- 40 **[0260]** El cambio desde el valor basal hasta la semana 0260 en los dominios de la PBA-s y en las puntuaciones totales no mostró resultados significativos (Figuras 17a-d, 17i). Sin embargo, el cambio desde el valor basal hasta la semana 52 en la puntuación total de la PBA-s, así como en varios de los dominios de la PBA-s, mostró una tendencia a la mejora o una mejora significativa (Figuras 17d-17h). En el conjunto de análisis completo, el grupo de pridopidina 45 mg bid mostró una tendencia a la mejoría en la puntuación total de PBA-s a las 52 semanas en comparación con el grupo placebo ( $\Delta 98$  puntos frente a placebo,  $p=0,0603$ ,  $n=75$ ) (véanse las Figuras  $\Delta 3-17e$ ). Las Figuras 17j y 17l muestran una tendencia a la mejoría de la apatía de la PBA en los pacientes en estadio inicial a las 26 semanas y a las 52 semanas, respectivamente. La Figura 17r muestra una mejora significativa de la desorientación PBA en pacientes en estadio inicial a las 26 semanas para 45 mg bid. respectivamente.
- 45 **[0261]** El estudio PRIDE-HD fue el primer gran estudio en incluir las evaluaciones de la Batería de Evaluación Cognitiva de la HD (HD-CAB) (Stout et al 2014). La HD-CAB se diseñó para detectar efectos sintomáticos, "pro-cognitivos" (6 meses-1 año) y ralentizar el ritmo de deterioro cognitivo (> 1 año) en pacientes con HD1 y HD2 premanifestada tardía. Cubre los dominios cognitivos más afectados en la HD, utilizando ensayos con buenas propiedades psicométricas. La batería incluye las siguientes pruebas: Test de Símbolos y Dígitos, Reconocimiento de Emociones, Prueba B de *Trail Making*, Prueba de Aprendizaje Verbal de Hopkins (revisada), *Paced Tapping* a 3 Hz y *One Touch Stockings* de Cambridge.
- 50 **[0262]** Para los 6 dominios de la HD-CAB, no hubo un patrón consistente de mejoría o disminución, como demostraron los cambios medios desde el valor basal para los grupos de tratamiento con pridopidina o placebo.
- 55 **[0263]** Se observaron resultados positivos que indicaban una mejoría potencial respecto al valor basal en la evaluación *Paced Tapping* a 0263 Hz (una medida de la función psicomotora) en el conjunto de análisis completo en la semana 3 para el grupo de tratamiento de 52 mg bid (véase la Figura 41d).
- 60 **[0264]** Se observaron resultados positivos que indicaban una mejoría potencial respecto al valor basal en la evaluación *Trail Making* a 0264 Hz (una medida de la función psicomotora) en el conjunto de análisis completo en la semana 3 para el grupo de tratamiento de 52 mg bid (véase la Figura 41e).
- 65 **[0265]** Se observaron resultados positivos que indicaban una mejoría potencial respecto al valor basal en la evaluación *Trail Making* a 0265 Hz (una medida de la función psicomotora) en el conjunto de análisis completo en la semana 3 para el grupo de tratamiento de 52 mg bid (véase la Figura 41f).

#### Batería de evaluación cognitiva de la HD

- 55 **[0261]** El estudio PRIDE-HD fue el primer gran estudio en incluir las evaluaciones de la Batería de Evaluación Cognitiva de la HD (HD-CAB) (Stout et al 2014). La HD-CAB se diseñó para detectar efectos sintomáticos, "pro-cognitivos" (6 meses-1 año) y ralentizar el ritmo de deterioro cognitivo (> 1 año) en pacientes con HD1 y HD2 premanifestada tardía. Cubre los dominios cognitivos más afectados en la HD, utilizando ensayos con buenas propiedades psicométricas. La batería incluye las siguientes pruebas: Test de Símbolos y Dígitos, Reconocimiento de Emociones, Prueba B de *Trail Making*, Prueba de Aprendizaje Verbal de Hopkins (revisada), *Paced Tapping* a 3 Hz y *One Touch Stockings* de Cambridge.
- 60 **[0262]** Para los 6 dominios de la HD-CAB, no hubo un patrón consistente de mejoría o disminución, como demostraron los cambios medios desde el valor basal para los grupos de tratamiento con pridopidina o placebo.
- 65 **[0263]** Se observaron resultados positivos que indicaban una mejoría potencial respecto al valor basal en la evaluación *Paced Tapping* a 0263 Hz (una medida de la función psicomotora) en el conjunto de análisis completo en la semana 3 para el grupo de tratamiento de 52 mg bid (véase la Figura 41d).

**Ejemplo 2: Efecto de la Pridopidina en la Capacidad Funcional de Pacientes con Enfermedad de Huntington**

## Objetivo

**[0264]** Explorar la disminución funcional medida por la escala de Capacidad Funcional Total (TFC) en pacientes tratados con pridopidina 0264 mg/día en abierto durante 90 meses (OPEN-HART) y comparar los resultados con cohortes históricas de pacientes con placebo incluidos en ensayos patrocinados por HSG (CARE-HD y 2CARE).

## Fondo

**[0265]** Los pacientes con HD experimentan síntomas motores, cognitivos y conductuales que conducen a una discapacidad grave y a largo plazo. La TFC (intervalo 0-13, las puntuaciones altas indican mayor capacidad) evalúa la capacidad de los pacientes para trabajar, gestionar las finanzas y las tareas domésticas, realizar actividades de la vida diaria y vivir de forma independiente, y es más sensible a los cambios tempranos de la discapacidad. La TFC se utilizó en OPEN-HART y en los estudios sobre la coenzima Q10, CARE-HD y 2CARE.

## Métodos

**[0266]** Este análisis comparó la cohorte OPEN-HART (n=0266) que recibió pridopidina 50 mg/día y los brazos placebo de CARE-HD (n=90) y 2CARE (n=80) sin emparejamiento en las características basales. Para este análisis, se utilizaron las puntuaciones TFC al valor basal, a los 12, 24 y 36 meses de OPEN-HART y 2CARE, y las puntuaciones TFC al valor basal, a los 12, 25 y 30 meses de CARE.

## Resultados

**[0267]** Al valor basal, la cohorte OPEN-HART tenía la puntuación media absoluta (DE) de TFC más baja en comparación con las cohortes CARE-HD y 2CARE [9,14(2,78), 10,3(1,7) y 11,05(1,47), respectivamente].

**[0268]** El cambio medio de la TFC respecto al valor basal a los 12 meses fue: OPEN-HART: -0,49 (1,60), CARE: -1,00 (1,48) y 2CARE: -1,11 (1,62); a los 24 meses (OPEN-HART y 2CARE) y a los 25 meses (CARE) fue: -1,00 (1,92), -1,80 (2,06) y -2,24 (1,91), respectivamente. 00 (1,92), -1,80 (2,06) y -2,24 (1,91), respectivamente; a los 36 meses (OPEN-HART y 2CARE) fue: -1,68 (2,22) y -2,54 (2,53), respectivamente; y a los 30 meses (CARE) fue: -2,80(2,27).

**[0269]** Los resultados muestran que el descenso de la TFC a lo largo del tiempo fue más lento en los pacientes que recibieron pridopidina en OPEN-HART en comparación con los que recibieron placebo en CARE-HD y 2CARE. Se observó una ralentización de la disminución de la TFC, lo que sugiere que la pridopidina tiene propiedades neuroprotectoras y/o modificadoras de la enfermedad.

**Ejemplo 3: Estudio de Fase 3**

**[0270]** El estudio de Fase 0270 propuesto es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de 3 semanas de duración, para evaluar la eficacia y seguridad de pridopidina administrada a una dosis de 78 mg bid en pacientes adultos con HD en estadio inicial.

**[0271]** El estudio consta de un periodo de cribado (hasta 8 semanas); un periodo de ajuste de dosis de 2 semanas; un periodo de tratamiento a doble ciego y dosis completa de 76 semanas; y un periodo de seguimiento (consistente en una visita de fin de estudio a las 3 ó 4 semanas de la visita de fin de tratamiento).

**[0272]** Durante el periodo de cribado, los pacientes dan su consentimiento informado y posteriormente se someten a evaluaciones para determinar su idoneidad para participar en el estudio. El estadio de la HD se establece mediante la escala UHDRS TFC. Se evalúa el TMS y la UHDRS-IS. La evaluación de la TMS es calificada por evaluadores formados en el centro y también grabada en vídeo para su calificación central por una tercera parte ciega independiente (Comité de Adjudicación Independiente (CAI)). Un CAI minimiza el sesgo y el error del evaluador durante el cribado mediante la revisión de toda la información recopilada en el cribado, incluida la historia clínica del paciente, antes de aprobar la aleatorización de cualquier paciente.

**[0273]** Se invita a los pacientes elegibles a volver para una visita inicial y evaluaciones basales. Aquellos pacientes que sigan siendo aptos para participar en el estudio serán asignados aleatoriamente (proporción 1:1) a 1 de los 2 grupos de tratamiento: 45 mg bid de pridopidina o placebo bid. Para los pacientes asignados a recibir pridopidina, la dosis se titula durante las 2 primeras semanas desde 45 mg qd hasta la dosis final de 45 mg bid de pridopidina.

**[0274]** Durante la titulación (días 0274 a 0), los pacientes reciben 14 llamada telefónica programada (CT) durante la segunda semana. Los pacientes acuden a visitas clínicas in situ en las semanas 26, 52 y 78 para las medidas de seguridad y eficacia y la toma de muestras de sangre para las evaluaciones farmacocinéticas. En las semanas 3, 6, 12, 39 y 65, una enfermera visitante realizará visitas de seguridad en el domicilio o en la clínica para evaluar la seguridad. Los pacientes

recibirán 1 TC programada aproximadamente entre 6 y 7 semanas después de cada visita a domicilio o a la clínica presencial.

**[0275]** Durante estas TC, se pregunta a los pacientes sobre los siguientes aspectos: acontecimientos adversos, medicación concomitante, consumo de alcohol/drogas, tolerabilidad del fármaco del estudio, consumo de benzodiacepinas y antidepresivos, y cumplimiento terapéutico. Se evalúan la C-SSRS (versión desde la última visita) y la PBA-s abreviada (un subconjunto de preguntas de la PBA-s sobre estado de ánimo depresivo, ideación suicida, ansiedad, irritabilidad, pérdida de motivación y conductas obsesivo-compulsivas).

**[0276]** A los pacientes que completan todas las visitas programadas se les realizan procedimientos y evaluaciones finales en la visita de fin de tratamiento (semana 78). A los pacientes que se retiren del estudio antes de completar el periodo de evaluación se les realizarán los procedimientos y evaluaciones de la semana 78 en su visita final, que se considera su visita de finalización anticipada.

**[0277]** Hay una visita presencial al final del estudio aproximadamente 3 ó 4 semanas después de la última dosis del fármaco del estudio para evaluar la eficacia, la seguridad (incluido un ECG único), la farmacocinética, el efecto rebote y la dependencia.

Criterio de Valoración Primario:

**[0278]** El criterio de valoración primario de la eficacia que se evaluará es el cambio desde el valor basal en la TFC en la semana 0278 en los pacientes tratados con pridopidina 78 mg bid en comparación con los pacientes que recibieron placebo. El análisis primario de eficacia se lleva a cabo mediante un modelo lineal mixto de medidas repetidas con el cambio respecto al valor basal en el criterio de valoración primario (TFC) como variable dependiente en la población modificada por intención de tratar (pacientes aleatorizados con al menos 1 evaluación de TFC posterior al valor basal). El modelo incluye la visita (4 niveles: semanas 12, 26, 52 y 78), el grupo de tratamiento, la interacción visita por grupo de tratamiento, el país, el estadio de HD (HD1 o HD2) y el uso de neurolépticos (sí o no) como factores fijos, e incluye la puntuación basal correspondiente como covariable. Se utiliza la matriz de covarianza no estructurada para observaciones repetidas dentro de los pacientes y el método Kenward-Rodger para calcular los grados de libertad del denominador. El análisis primario para TFC comparará el cambio desde el valor basal hasta la semana 78 entre los grupos de 45 mg bid de pridopidina y placebo. Las puntuaciones más bajas indican una disminución funcional más grave que las puntuaciones más altas.

Criterios de Evaluación Secundarios:

**[0279]** Se seleccionan dos criterios de valoración secundarios en función de las tendencias basadas en pruebas observadas en PRIDE-HD.

1. Cambio respecto al valor basal hasta la semana 78 en la UHDRS TMS en pacientes que recibieron pridopidina 45 mg bid en comparación con pacientes que recibieron placebo.

**[0280]** La TMS es la herramienta clínica estándar y bien aceptada para el seguimiento de la progresión de los síntomas motores en pacientes con HD (Huntington Study Group 1996). La sección motora de la UHDRS evalúa las características motoras de la HD con valoraciones estandarizadas de la función oculomotora, la disartria, la corea, la distonía, la marcha y la estabilidad postural. El TMS es la suma de 31 valoraciones motoras individuales, cada una de las cuales se valora en una escala de 5 puntos, de 0 (normal) a 4 (máximo anormal). Las puntuaciones más altas indican una disminución motora más grave que las puntuaciones más bajas.

**[0281]** Los resultados de los estudios HART y MermaiHD sugirieron un beneficio potencial de la pridopidina en la mejora de los síntomas motores en la HD (de Yebenes 2011; Huntington Study Group HART Investigators 2013). En el estudio PRIDE-HD, la TMS mostró mejoría en todas las dosis en la semana 26, pero no alcanzó significación estadística, probablemente debido al elevado y sostenido efecto placebo, lo que oscureció la capacidad de evaluar el posible beneficio de la pridopidina sobre la función motora. El presente estudio propuesto incorpora varias medidas para minimizar el efecto placebo y permitir una evaluación precisa del potencial de la pridopidina para proporcionar un beneficio en la función motora.

**[0282]** 2. Cambio respecto al valor basal hasta la semana 78 en la Escala de Evaluación de la Apatía (AES) en pacientes que recibieron pridopidina 45 mg bid, en comparación con pacientes que recibieron placebo. La apatía es uno de los síntomas neuroconductuales más prevalentes en la HD, se da en aproximadamente el 50-70% de la población sintomática con HD, y aumenta a medida que la enfermedad progresa. Los síntomas incluyen falta de interés y motivación, incapacidad para iniciar actividades, retraimiento social y desinhibición emocional. Las puntuaciones de apatía en pacientes con HD están altamente correlacionadas con la duración de la enfermedad, lo que sugiere que la apatía es una consecuencia inevitable de la enfermedad avanzada. Aunque es menos angustiosa que síntomas como la depresión y menos perturbadora que la irritabilidad o la agresividad, la apatía tiene un impacto adverso considerable en los afectados con HD porque conduce a una disminución de las conductas dirigidas a objetivos que contribuyen en gran medida a la calidad de vida diaria (Krishnamoorthy 2011; Martínez-Horta I 1 2016).

- 5 **[0283]** El análisis exploratorio en el estudio PRIDE-HD reveló que la subpuntuación de apatía de la Evaluación de Problemas de Conducta mejoró en los pacientes en HD inicial que recibieron 0283 mg bid de pridopidina en comparación con placebo en la semana 45. Una mejora de la apatía proporcionará pruebas convergentes de utilidad clínica con el criterio de valoración primario, la TFC. El AES se desarrolló para medir las anomalías en el comportamiento dirigido a objetivos, el contenido del pensamiento relacionado con objetivos y la indiferencia emocional (Marin et al 1991). Esta escala más completa se seleccionó como criterio de valoración secundario, mientras que la PBA se mantendrá como criterio de valoración exploratorio.
- 10 **[0284]** Se utilizará el método Bonferroni-Holms para controlar el error de tipo 0284 de la siguiente manera: Si se alcanza el criterio de valoración primario, los dos criterios de valoración secundarios se probarán simultáneamente a  $\alpha=0,025$ . Si se alcanza uno de estos criterios de valoración secundarios, el otro puede someterse posteriormente a una prueba de  $\alpha=0,05$ .
- 15 **REFERENCIAS CITADAS**
- [0285]** Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9:357-81.
- 20 **[0286]** Bechtel, N. et al., Tapping linked to function and structure in premanifest and symptomatic Huntington disease. *Neurology*. 2010.
- [0287]** Bezdicek O, Majerova V, Novak M, Nikolai T, Ruzicka E, Roth J. Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the detection of cognitive dysfunction in Huntington's disease. *Appl Neuropsychol Adult*. 2013;20(1):33-40.
- 25 **[0288]** Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc*. 2006;1(5):2277-81.
- [0289]** Brown M, Sinacore DR, Binder EF, Kohrt WM. Physical and performance measures for the identification of mild to moderate frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000 Jun;55A(6):M350-5.
- 30 **[0290]** Byrne, LM et al., Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: a retrospective cohort analysis, *Lancet Neurol* published June 0290,
- [0291]** Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1963;20:140-4.
- 35 **[0292]** Cepeda C, Cummings DM, André VM, Holley SM, Levine MS. Genetic mouse models of Huntington's disease: focus on electrophysiological mechanisms. *ASN Neuro*. 2010.
- 40 **[0293]** Coenzyme Q10 in Huntington's Disease (HD) (2CARE), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00608881, clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00608881?term=2CARE%20+Huntington&rank=1, accessed September 13, 2016.
- [0294]** Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001 Oct-Dec;14(4):219-26.
- 45 **[0295]** Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Mar;64(3):327-37.
- [0296]** Dyhring T, Nielsen EØ, Sonesson C, Pettersson F, Karlsson J, Svensson P, Christophersen P, Waters N. The dopaminergic stabilizers pridopidine (ACR16) and (-)-OSU6162 display dopamine D(0296) receptor antagonism and fast receptor dissociation properties. *Eur J Pharmacol*. 2010.
- 50 **[0297]** Exploratory Population Pharmacokinetic Modeling and Simulations With Pridopidine (Report Number: CP-13-013). Pharsight Consulting Services, 10 July 2013.
- 55 **[0298]** Guy W. Clinical Global Impression: ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Publication ADM-76-338, US Department of Health, Education, and Welfare Washington DC: US Government Printing Office. 1976: 217-22.
- [0299]** Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology*. 2003.
- 60 **[0300]** Hocaoglu MB, Gaffan EA, Ho AK. The Huntington's Disease health-related Quality of Life questionnaire (HDQoL): a disease-specific measure of health-related quality of life. *Clin Genet*. 2012 Feb;81(2):117-22.
- 65 **[0301]** Huntington Study Group TREND-HD Investigators. Randomized controlled trial of ethyleicosapentaenoic acid in Huntington disease: the TREND-HD study. *Arch Neurol*. 2008 Dec;65(12):1582-9.

- [0302]** Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency, Movement Disorders, , 1996,11(2):136-142.
- 5 **[0303]** Huntington Study Group. Dosage effects of riluzole in Huntington's disease: a multicenter placebo-controlled study. Neurology. 2003 Dec 9;61(11):1551-6.
- [0304]** Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. Neurology. 2006.
- 10 **[0305]** Huot P, Lévesque M, Parent A. The fate of striatal dopaminergic neurons in Parkinson's disease and Huntington's chorea. Brain. 2007 Jan;130(Pt 1):222-32.
- [0306]** Joffres C, Graham J, Rockwood K. Qualitative analysis of the clinician interview-based impression of change (Plus): methodological issues and implications for clinical research. Int Psychogeriatr. 2000 Sep;12(3):403-13.
- 15 **[0307]** Johnson AC and Paulsen JS. Huntington's Disease: A Guide for Professionals. D. Lovecky and K. Tarapata eds. 2014.Huntington's Disease Society of Americas (HDSA)
- 20 **[0308]** Kiebertz K, Koroshetz W, McDermott M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. Neurol. 2001.
- [0309]** Kingma EM, van Duijn E, Timman R, van der Mast RC, Roos RA. Behavioural problems in Huntington's disease using the Problem Behaviours Assessment. Gen Hosp Psychiatry. 2008 Mar-Apr;30(2):155-6
- 25 **[0310]** Krishnamoorthy, A. and Craufurd, D. Treatment of Apathy in Huntington's Disease and Other Movement Disorders. Current Treatment Options in Neurology, 2011, 13(5):508-19
- [0311]** Kung VW, Hassam R, Morton AJ, Jones S. Dopamine-dependent long term potentiation in the dorsal striatum is reduced in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. Neuroscience. 2007.
- 30 **[0312]** Landwehrmeyer B, Marder K, Biilmann Ronn B, Haglund M on behalf of the MermaiHD and HART study investigators. Effects of the dopaminergic stabilizer pridopidine on motor symptoms in Huntington's disease: a meta-analysis. Presented at the World Congress on Huntington's Disease, 11-14 September 2011, Melbourne (Australia).
- 35 **[0313]** Mahant N, McCusker EA, Byth K, Graham S; Huntington Study Group. Huntington's disease: clinical correlates of disability and progression. Neurology. 2003.
- [0314]** Marder K, Zhao H, Myers RH, Cudkowicz M, Kayson E, Kiebertz K, Orme C, Paulsen J, Penney JB Jr, Siemers E, Shoulson I. Rate of functional decline in Huntington's disease. Huntington Study Group.
- 40 **[0315]** Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. Psychiatry Res 1991;38(2):143-62.
- 45 **[0316]** Martinez-Horta S, Perez-Perez J, van Duijn E, Fernandez-Bobadilla R, Carceller M, Pagonabarraga J, et al. Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease. Parkinsonism Relat Disord 2016;25:58-64.
- [0317]** Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009).
- 50 **[0318]** Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009).
- 55 **[0319]** Myers RH, Sax DS, Koroshetz WJ, Mastromauro C, Cupples LA, Kiely DK, Pettengill FK, Bird ED. Factors associated with slow progression in Huntington's disease. Arch Neurol. 1991 Aug;48(8):800-4.
- [0320]** Natesan S, Svensson KA, Reckless GE, Nobrega JN, Barlow KB, Johansson AM, Kapur S. The dopamine stabilizers (S)-(-)-(3-methanesulfonyl-phenyl)-1-propyl-piperidine [(-)- OSU6162] and 4-(3-methanesulfonylphenyl)-1-propyl-piperidine (ACR16) show high in vivo D2 receptor occupancy, antipsychotic-like efficacy, and low potential for motor side effects in the rat. J Pharmacol Exp Ther. 2006 Aug;318(2):810-8.
- 60 **[0321]** Nieoullon A, Coquerel A. Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. Curr Opin Neurol. 2003 Dec;16 Suppl 2:S3-9.
- 65 **[0322]** Open-label Extension Study of Pridopidine (ACR16) in the Symptomatic Treatment of Huntington Disease (OPEN-

HART), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01306929, clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01306929, accessed September 13, 2016.

**[0323]** Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991 Feb;39(2):142-8.

**[0324]** Ponten H, Kullingsjö J, Lagerkvist S, Martin P, Pettersson F, Sonesson C, Waters S, Waters N. In vivo pharmacology of the dopaminergic stabilizer pridopidine. *Eur J Pharmacol.* 2010.

**[0325]** Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, Currier GW, Melvin GA, Greenhill L, Shen S, Mann JJ. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry.* 2011 Dec;168(12):1266-77.

**[0326]** Rao AK, Muratori L, Louis ED, Moskowitz CB, Marder KS. Clinical measurement of mobility and balance impairments in Huntington's disease: validity and responsiveness. *Gait Posture.* 2009 Apr;29(3):433-6.

**[0327]** Reuben DB, Siu AL. An objective measure of physical function of elderly outpatients. The Physical Performance Test. *J Am Geriatr Soc.* 1990 Oct;38(10):1105-12.

**[0328]** Stout JC, Queller S, Baker KN, Cowlishaw S, Sampaio C, Fitzner-Attas C, Borowsky B; HD-CAB Investigators. HD-CAB: a cognitive assessment battery for clinical trials in Huntington's disease. *Mov Disord* 2014;29(10):1281-8.

**[0329]** Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18:643-62.

**[0330]** The EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208.

**[0331]** Waters S, Pettersson F, Dyhring T, Sonesson C, Tedroff J, Waters N et al. Pharmacology of the dopaminergic stabilizer pridopidine (ACR16). *Clin Genet* 2009;76(S1):74 (Abstract D10).

**[0332]** Zhan L, Kerr JR, Lafuente MJ, Maclean A, Chibalina MV, Liu B, Burke B, Bevan S, Nasir J. Altered expression and coregulation of dopamine signalling genes in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011 Feb;37(2):206-19.

# REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral que comprende pridopidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el mantenimiento de la capacidad funcional, la mejora de la capacidad funcional o la disminución del deterioro de la capacidad funcional en un paciente humano afectado por la enfermedad de Huntington en fase inicial que tenga una puntuación basal de la Capacidad Funcional Total (TFC) de 7-13 en la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS), en la que la composición tiene 90-225 mg de pridopidina en una dosis diaria.
2. La composición farmacéutica oral para uso según la reivindicación 1, en la que la disminución de la capacidad funcional se reduce al menos en un 20%, al menos en un 30%, al menos en un 40%, al menos en un 50% o al menos en un 80%.
3. La composición farmacéutica oral para su uso según la reivindicación 1 o 2, en la que la capacidad funcional es la capacidad funcional total (TFC), opcionalmente en la que la capacidad funcional total se mide mediante la escala de capacidad funcional total (TFC) de la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS).
4. La composición farmacéutica oral para uso según la reivindicación 1, en la que se mantiene o mejora la capacidad funcional medida por la Escala Unificada de Valoración de la Enfermedad de Huntington - Capacidad Funcional Total (UHDRS-TFC), en la que se administra al paciente humano una dosis de 90 o 180 mg de pridopidina al día, y la composición farmacéutica se administra durante al menos 26 o 52 semanas.

Fig. 1

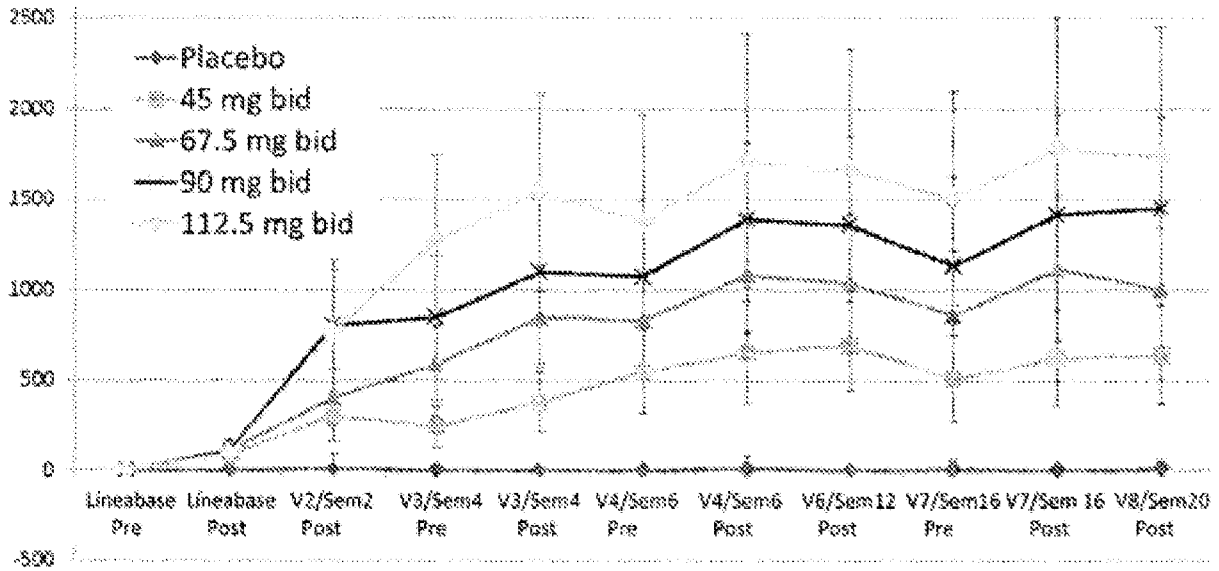


Fig. 2

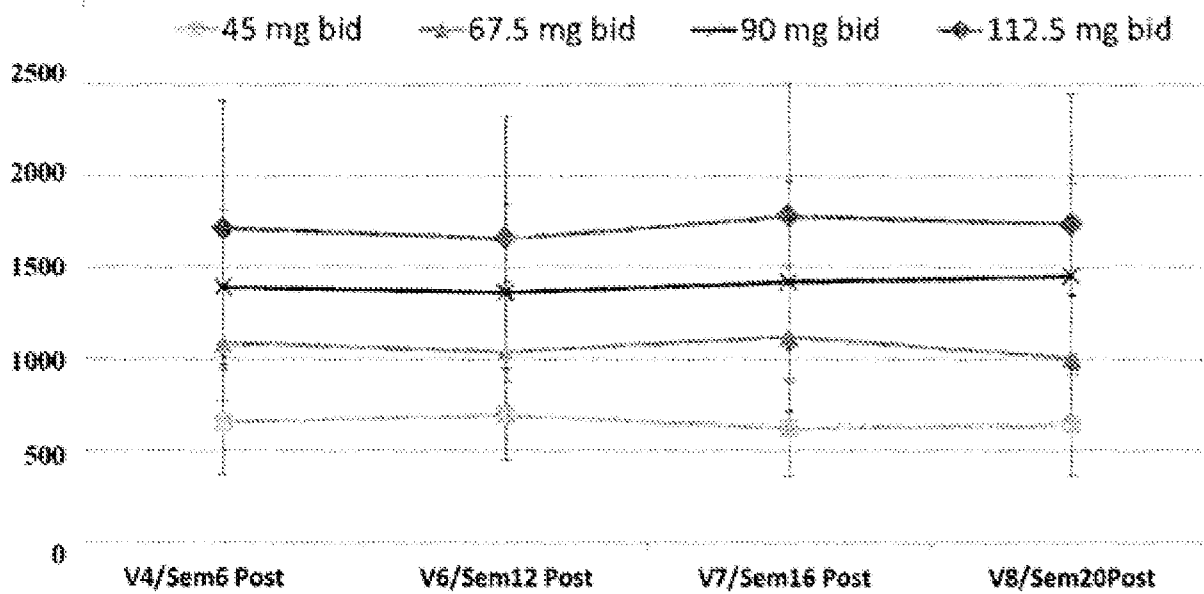


Fig. 3

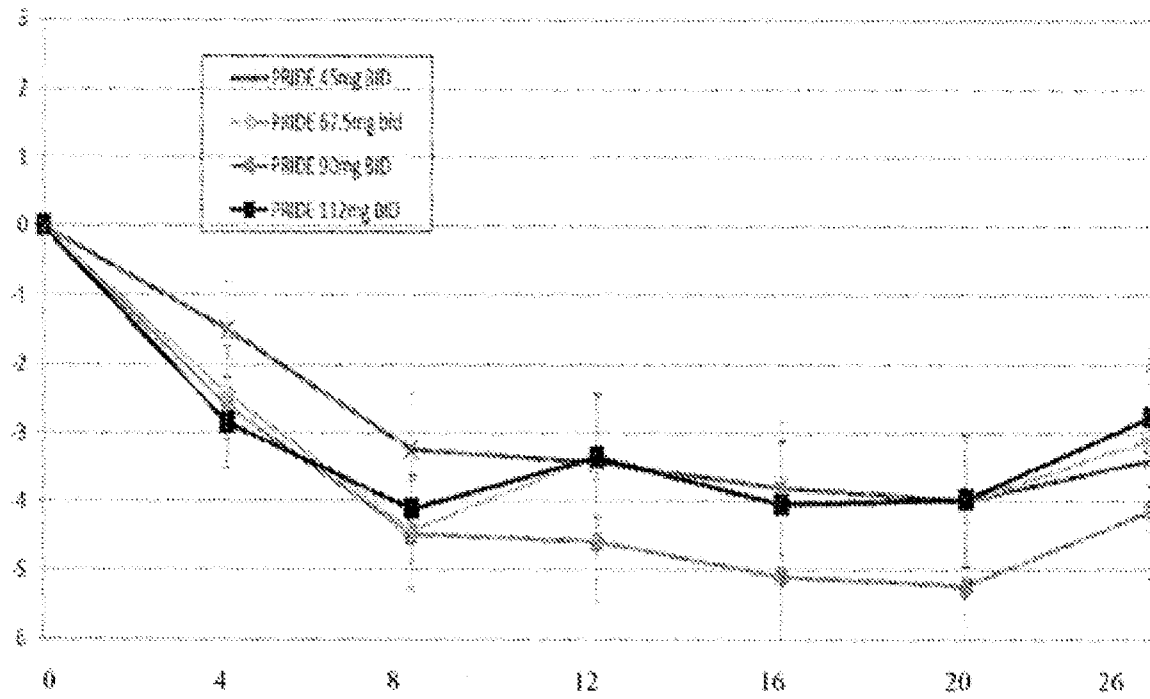


Fig. 4

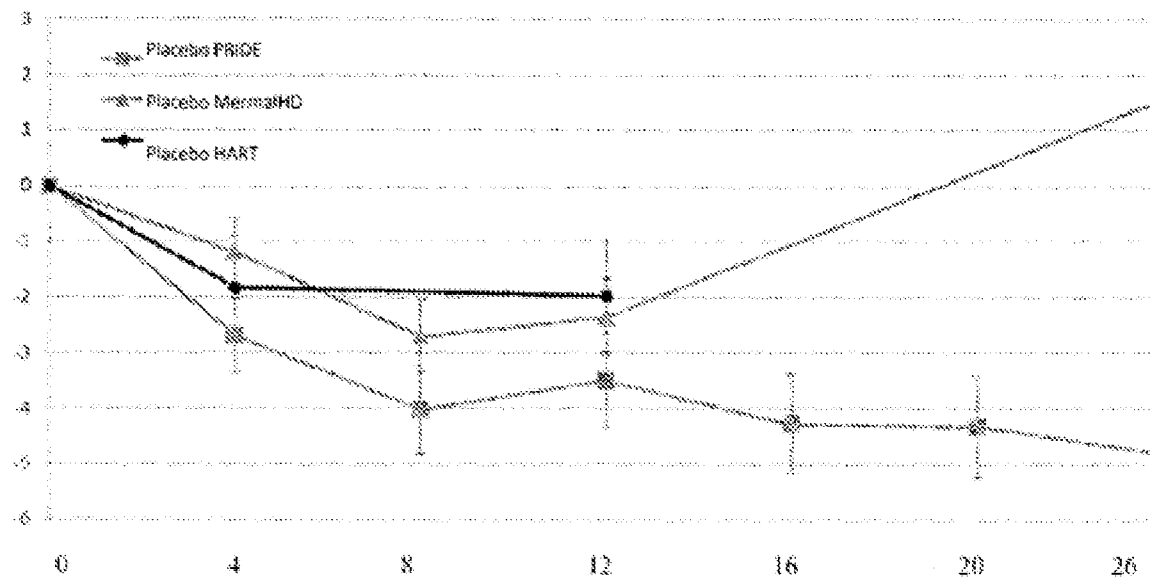


Fig. 5a

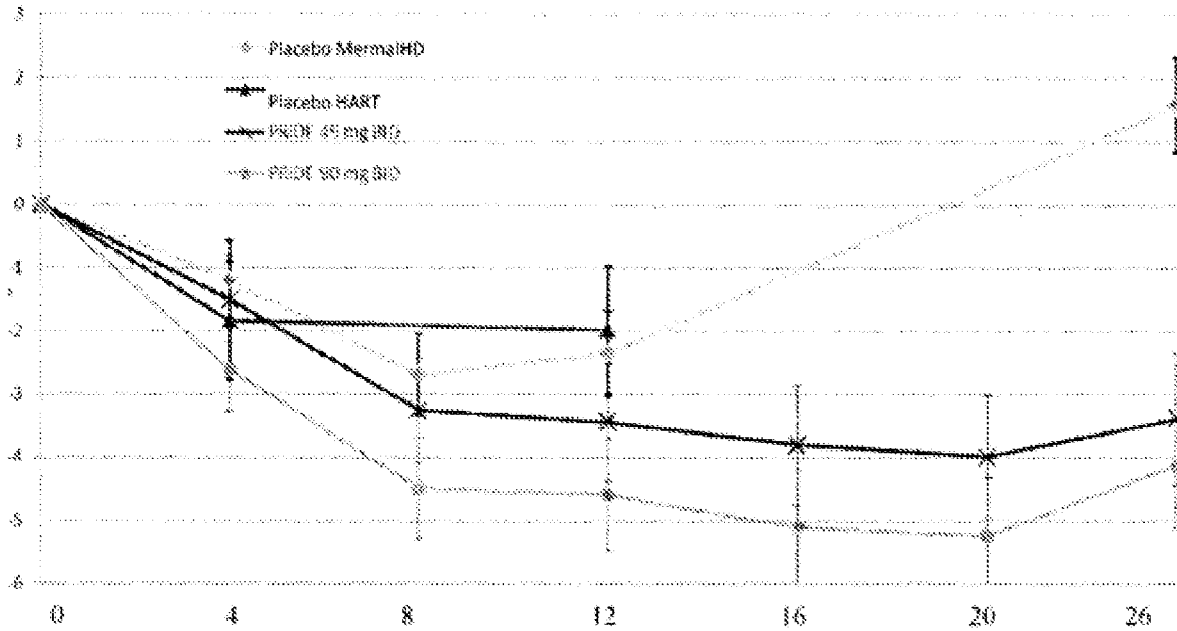


Fig. 5b

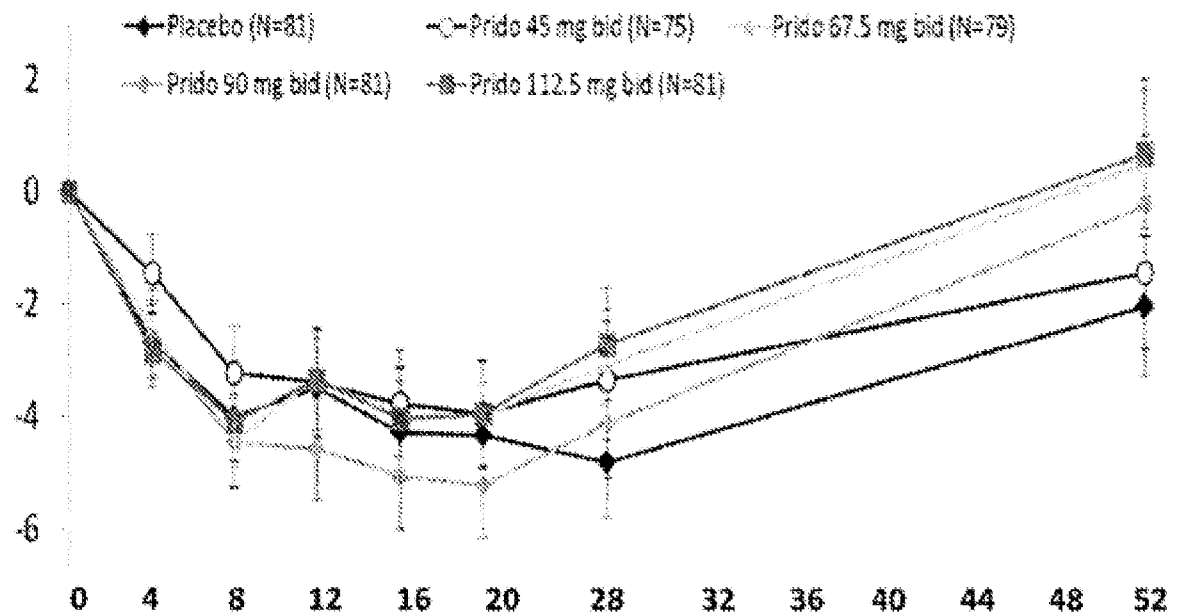


Fig. 6a

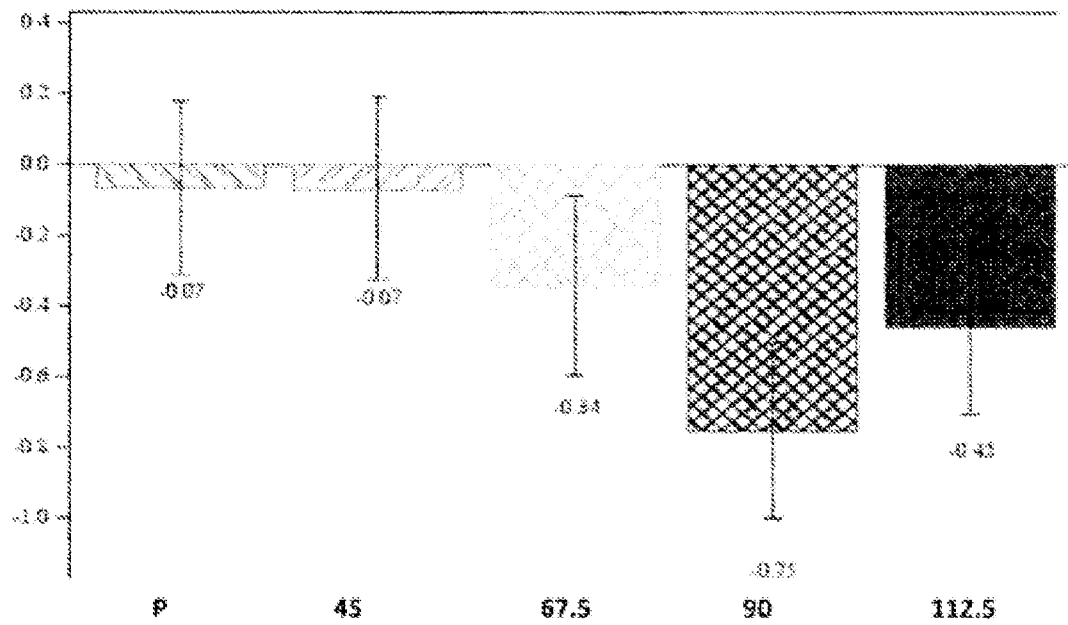


Fig. 6b

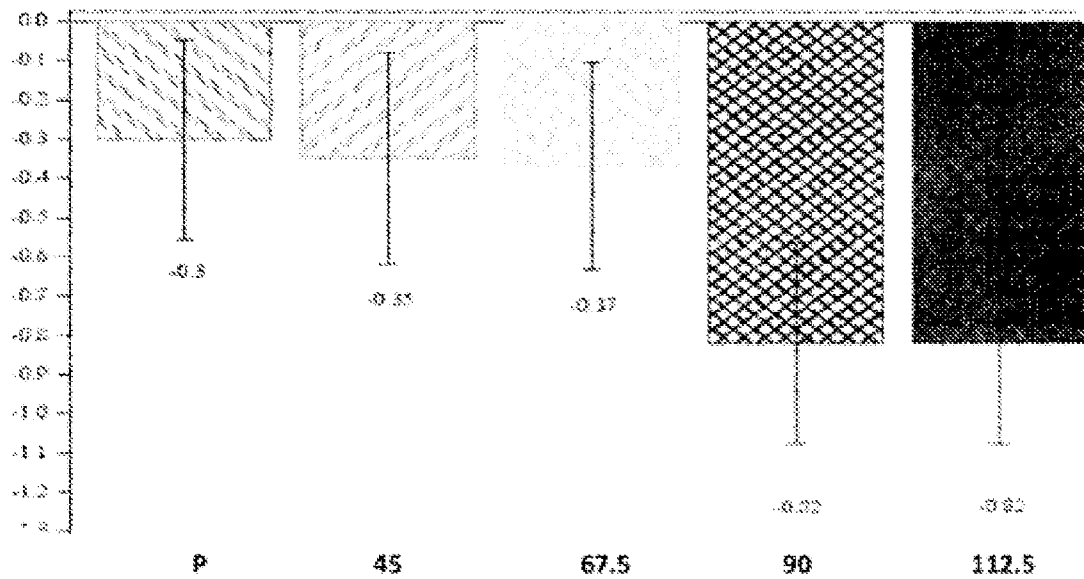


Fig. 6c

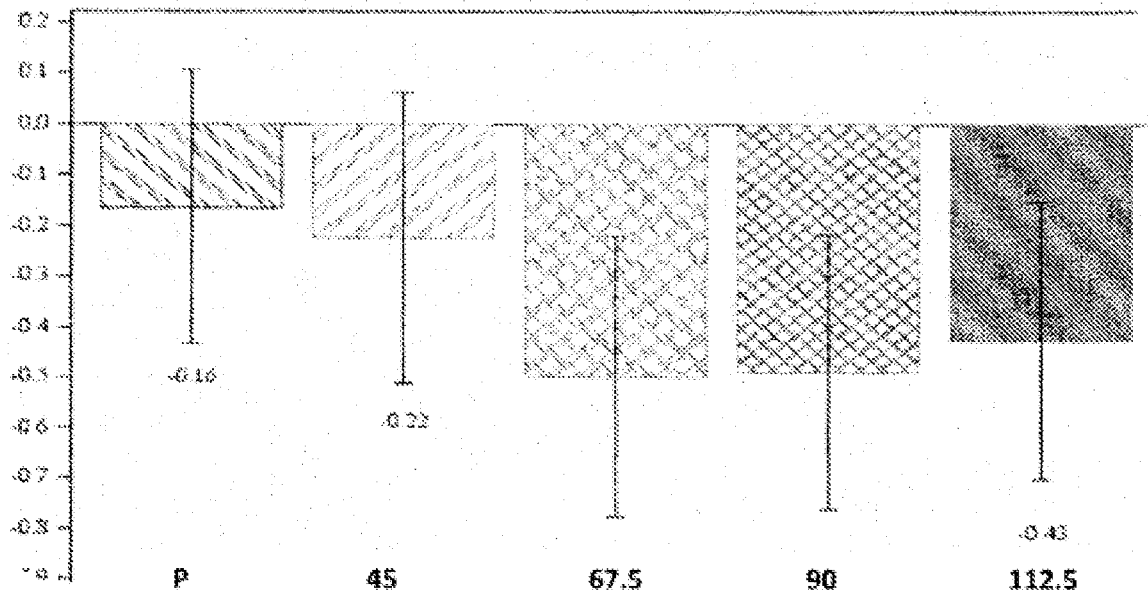


Fig. 6d

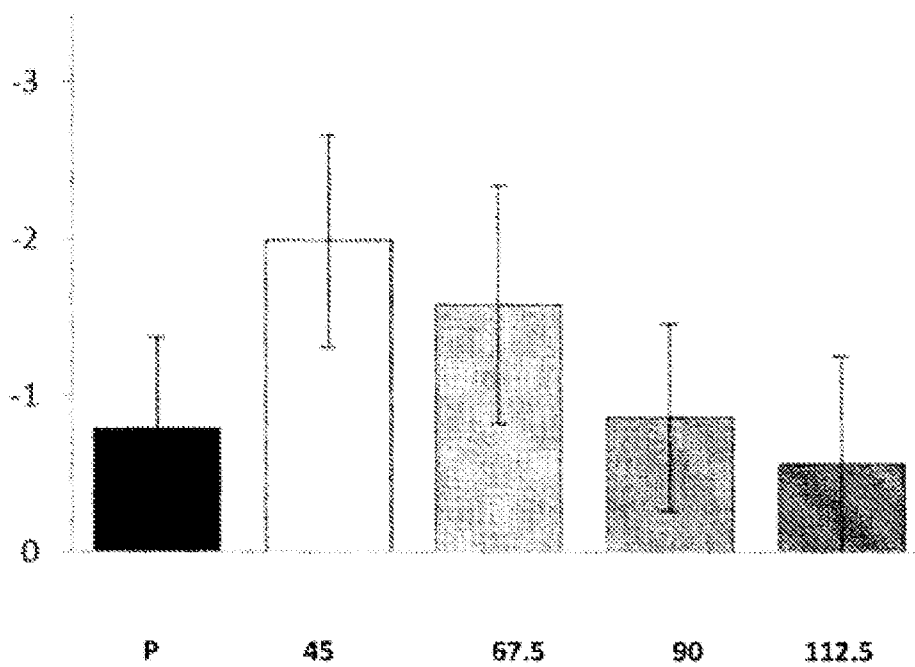


Fig. 6e

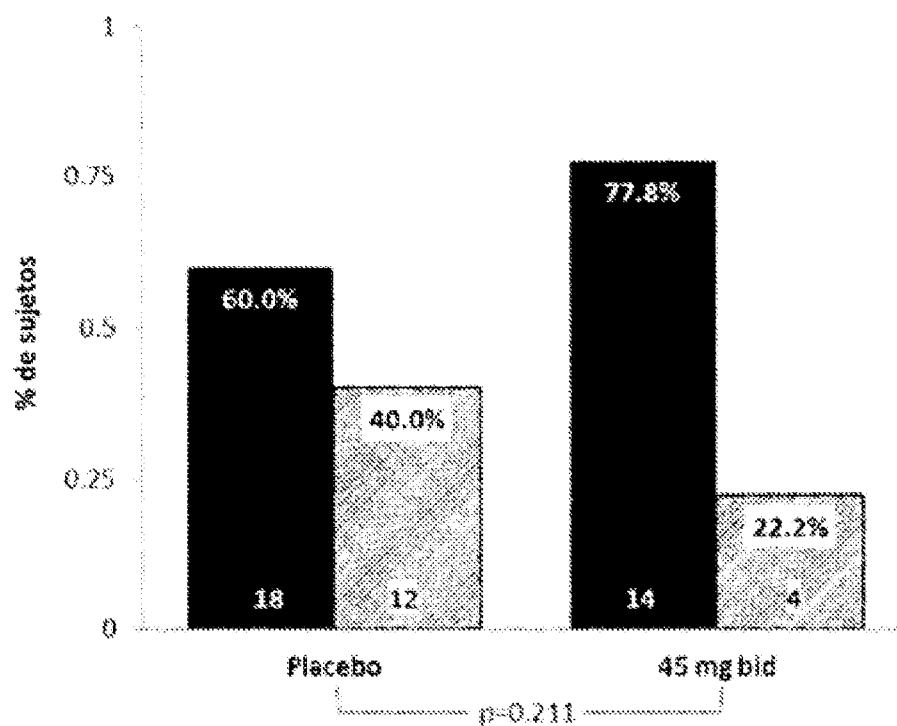


Fig. 6f

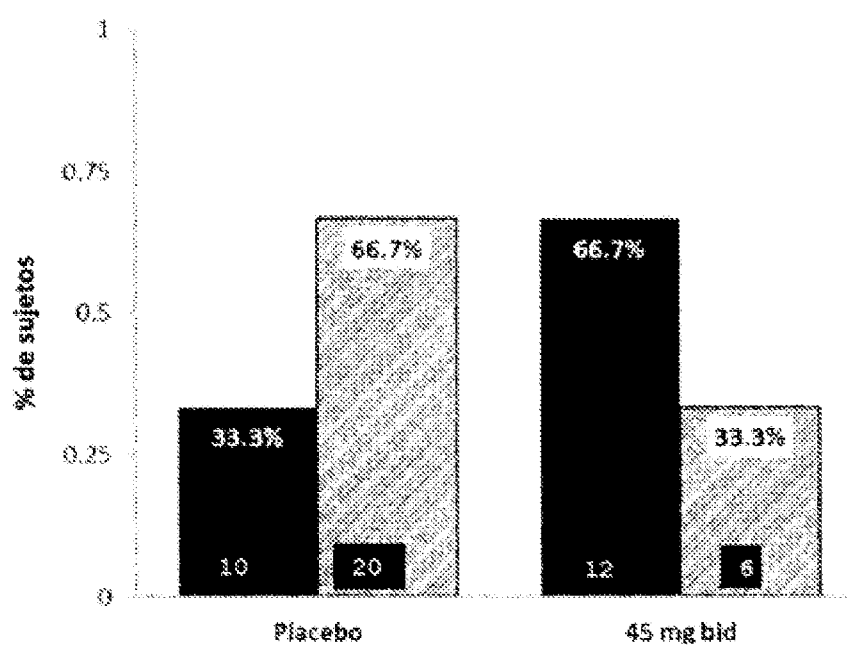


Fig. 6g

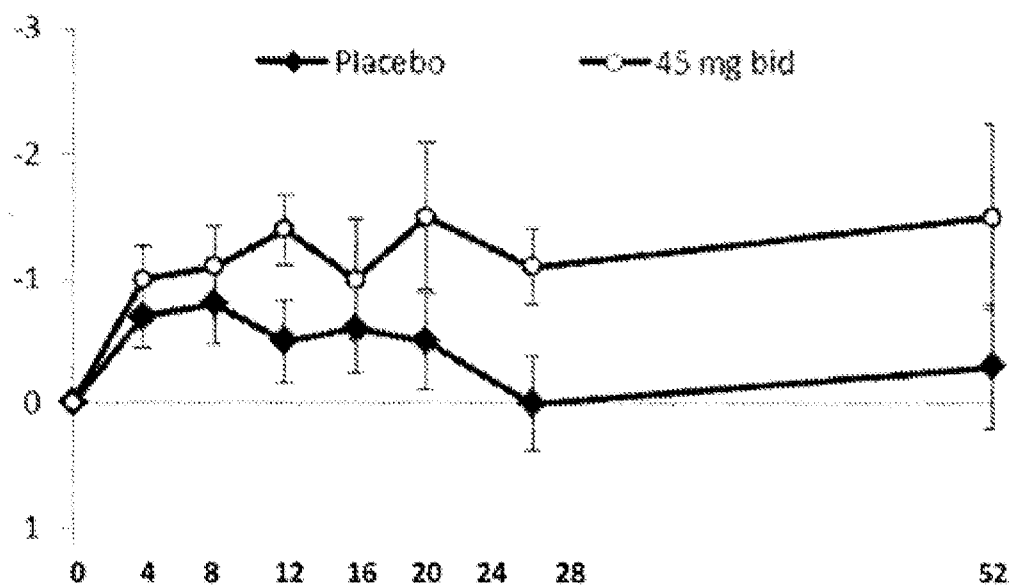


Fig. 6h

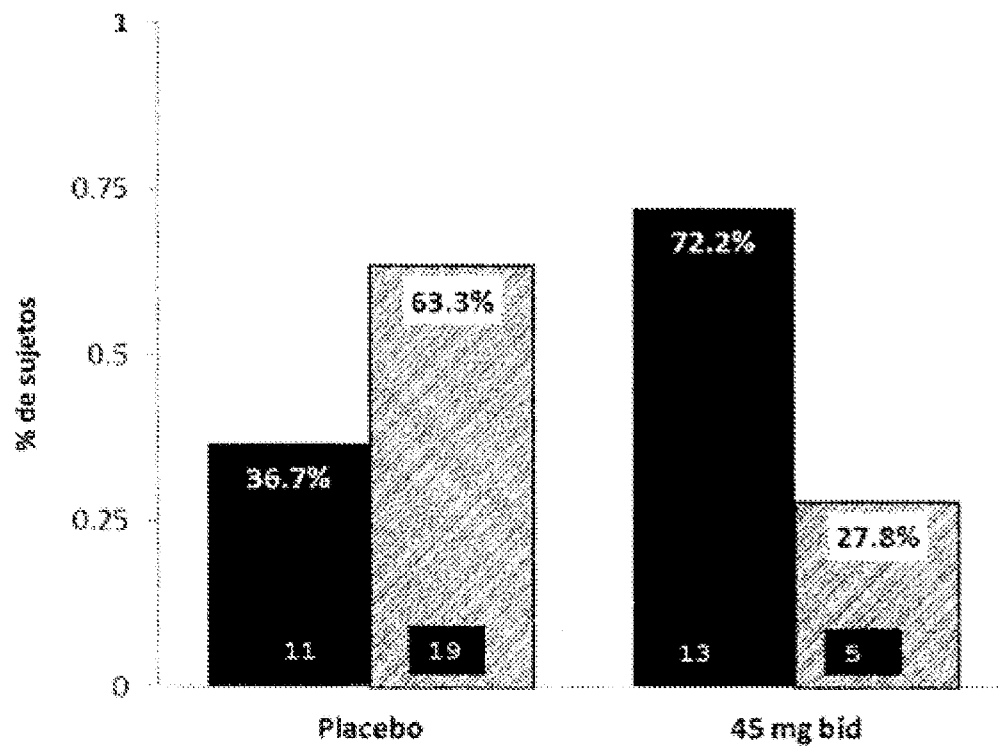


Fig. 7a

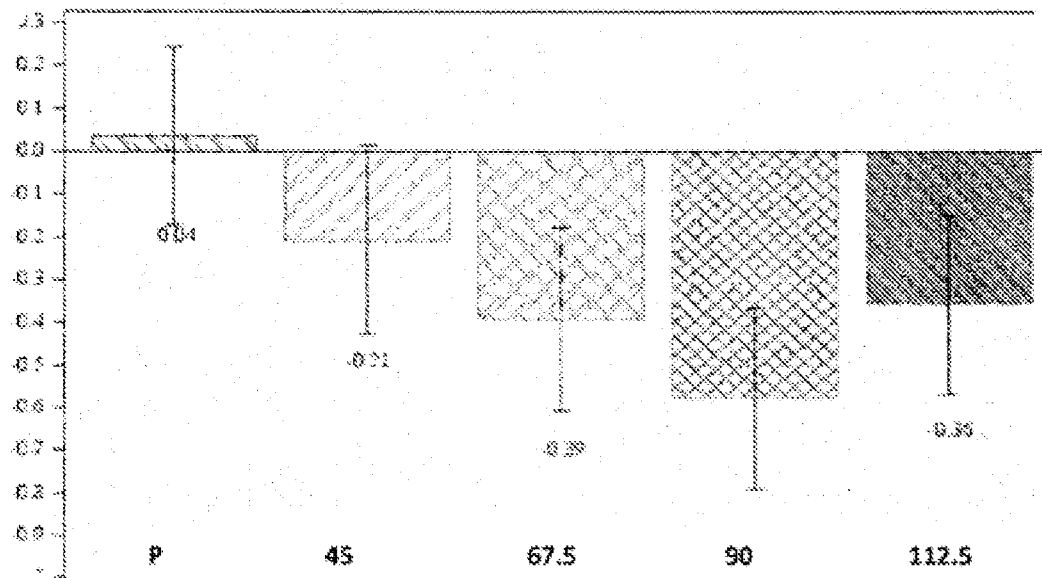


Fig. 7b

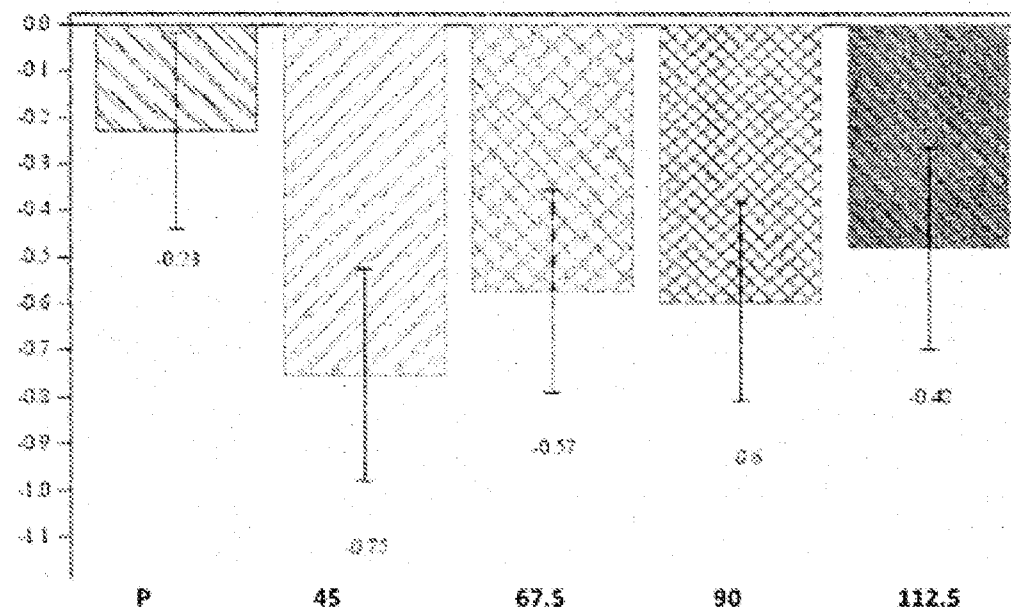


Fig. 7c

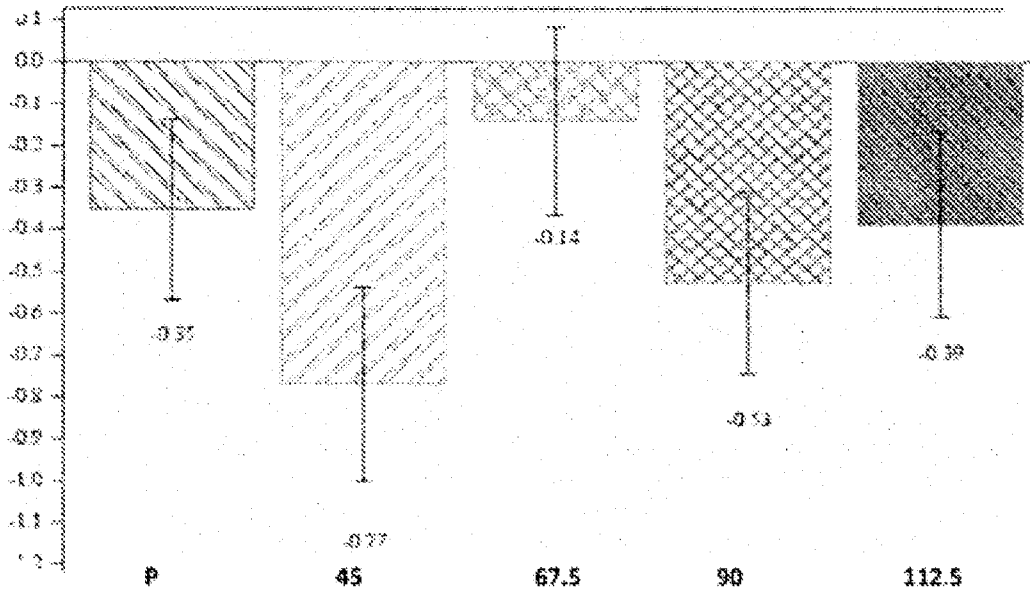


Fig. 8a

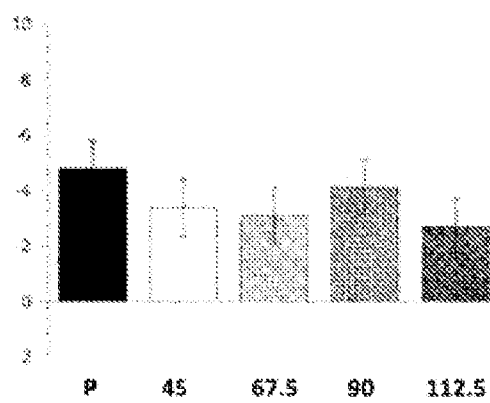


Fig. 8b

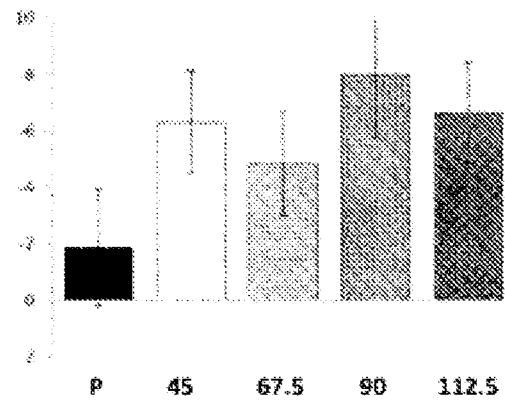


Fig. 8c

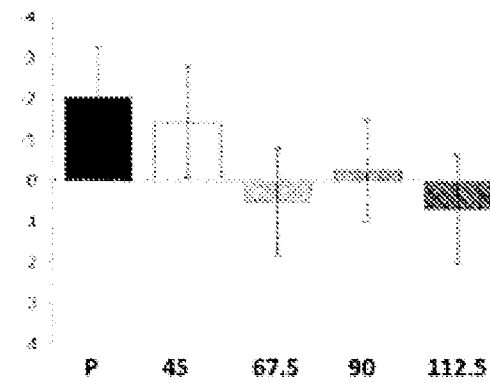


Fig. 8d

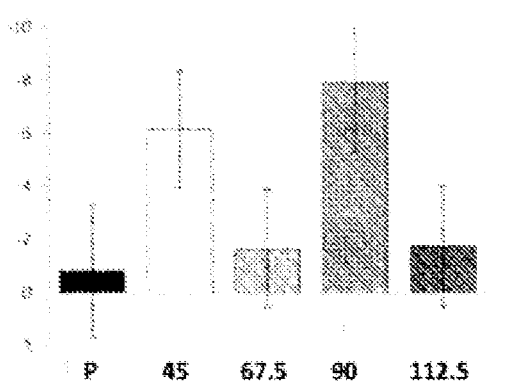


Fig. 8e

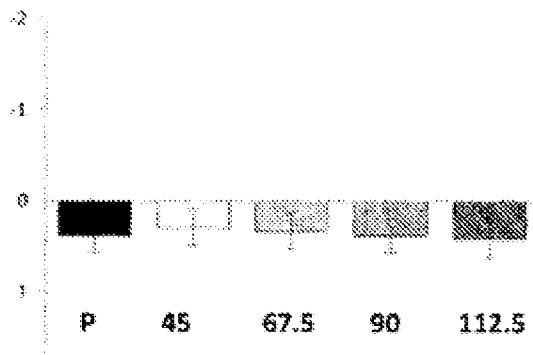


Fig. 8f

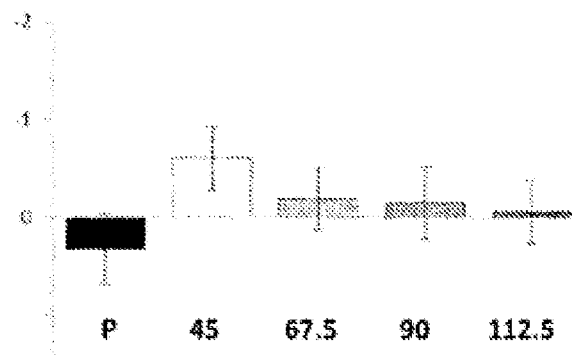


Fig. 8g

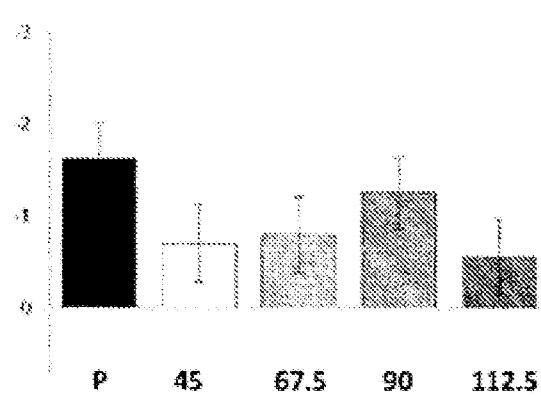


Fig. 8h

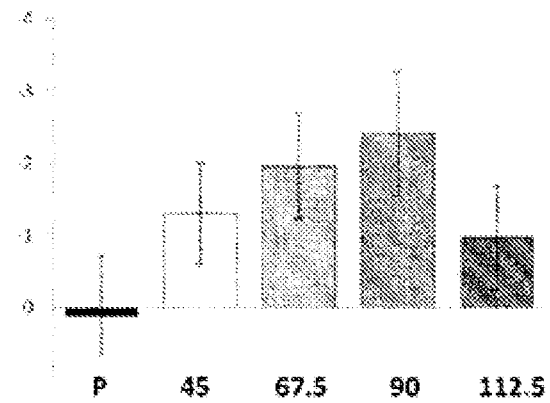


Fig. 8i

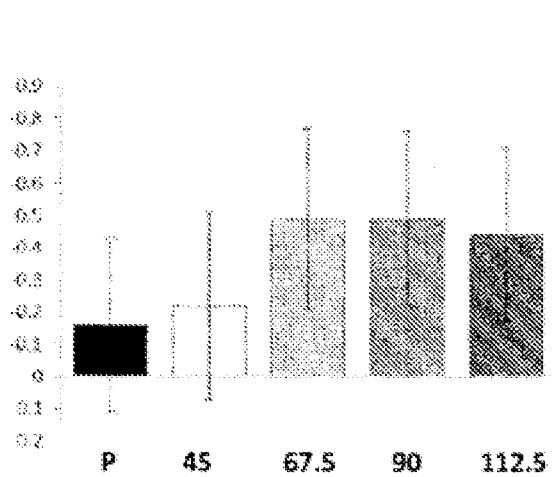


Fig. 8j

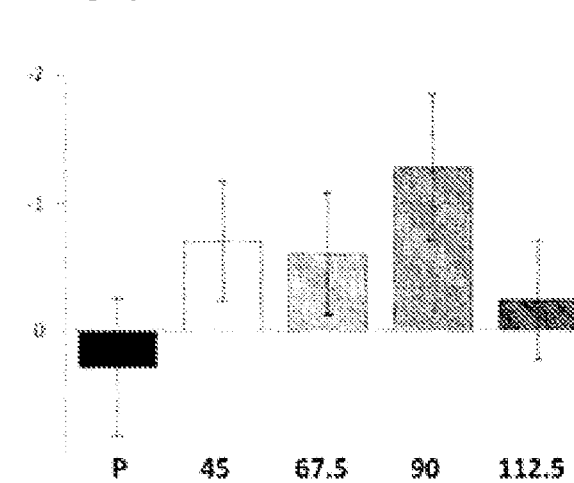


Fig. 8k

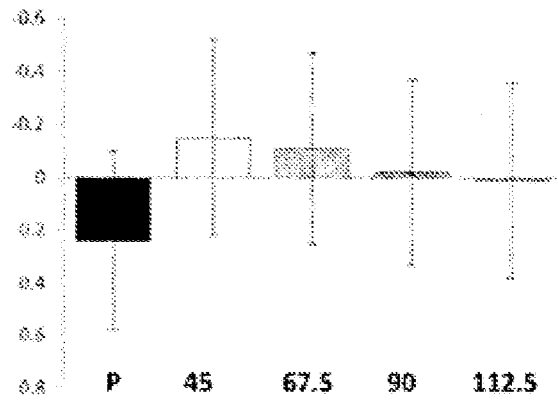


Fig. 8l

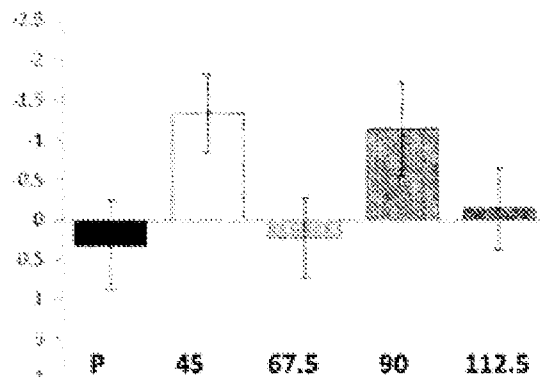


Fig. 8m

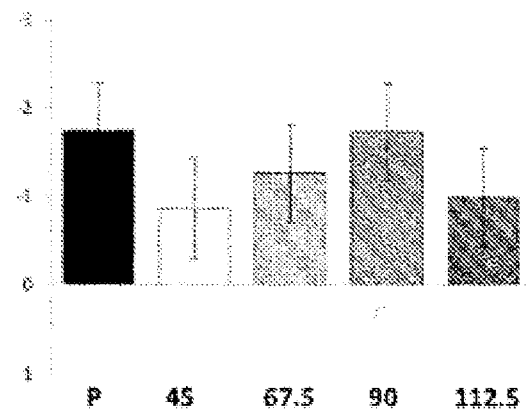


Fig. 8n

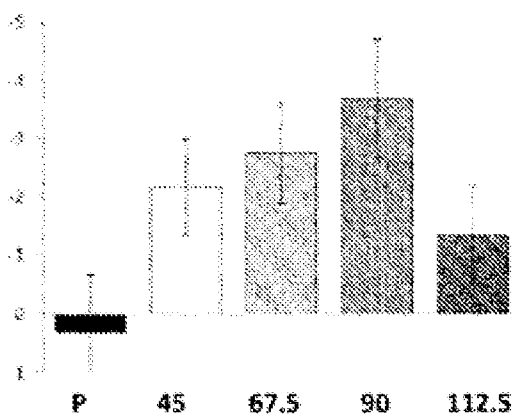


Fig. 8o

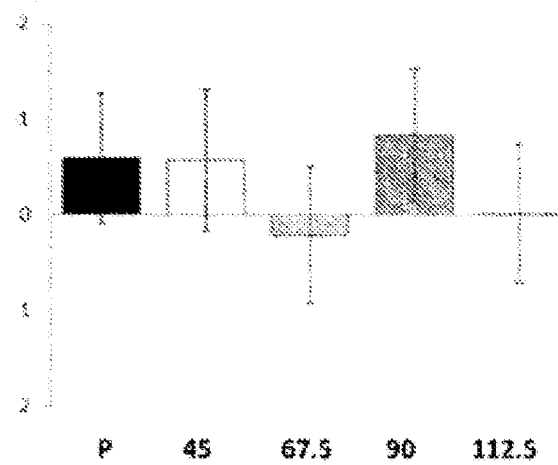


Fig. 8p

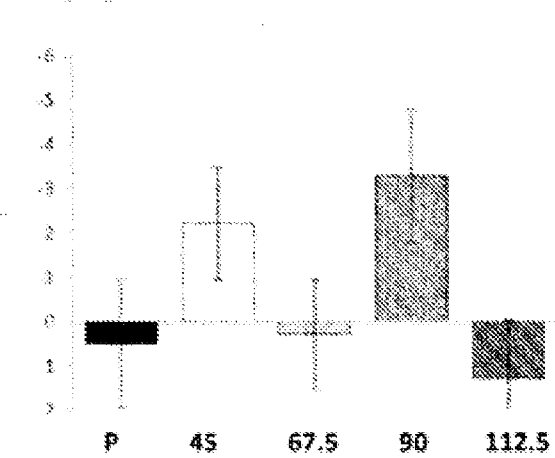


Fig. 8q

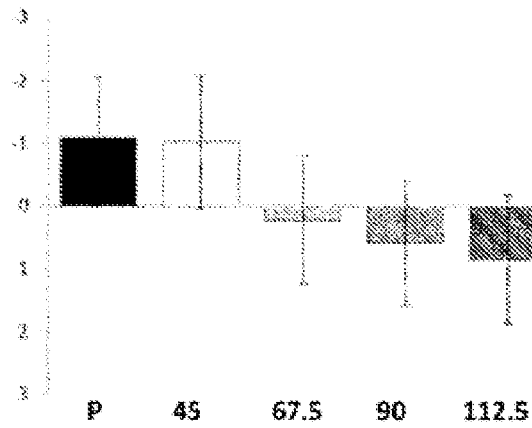


Fig. 8r

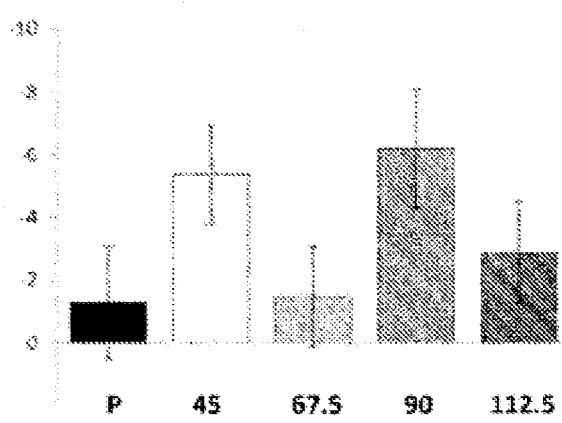


Fig. 8s

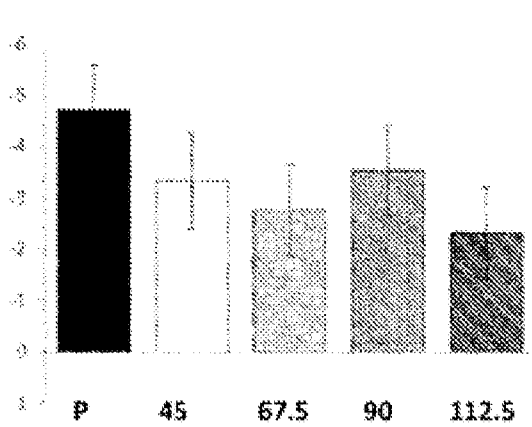


Fig. 8t

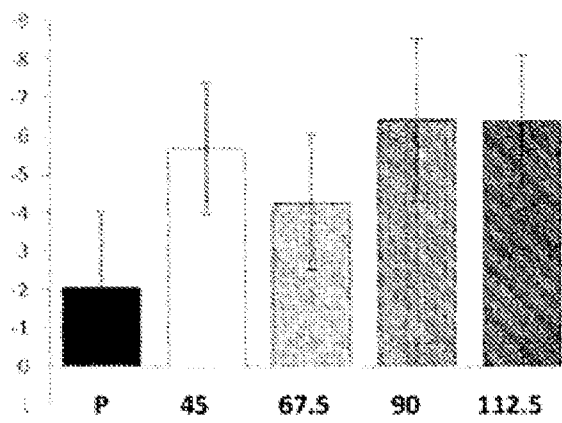


Fig. 9a

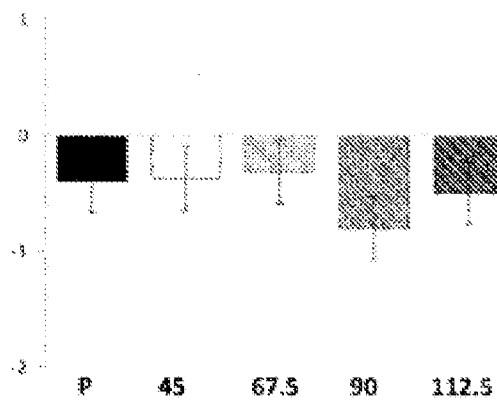


Fig. 9b

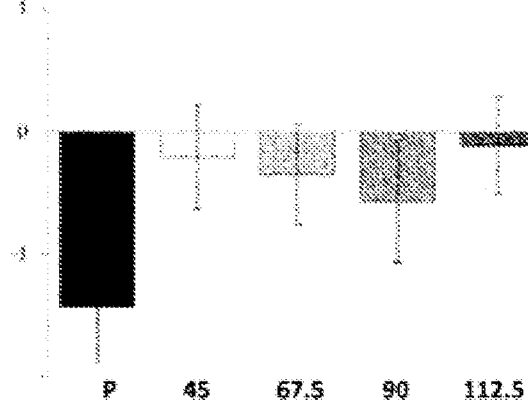


Fig. 9c

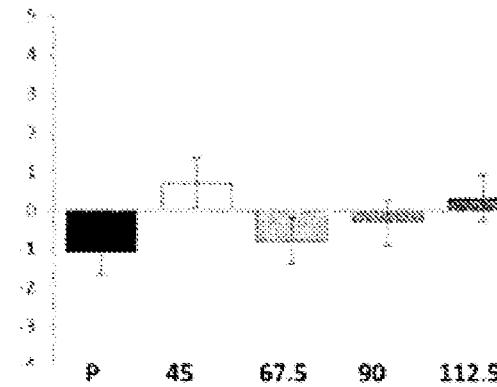


Fig. 9d

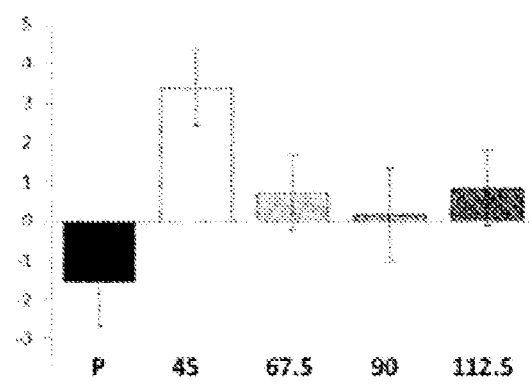


Fig. 9e

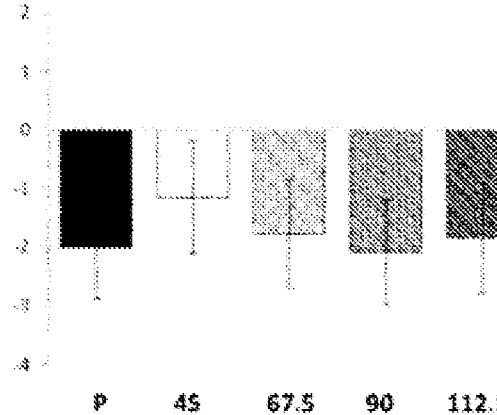


Fig. 9f

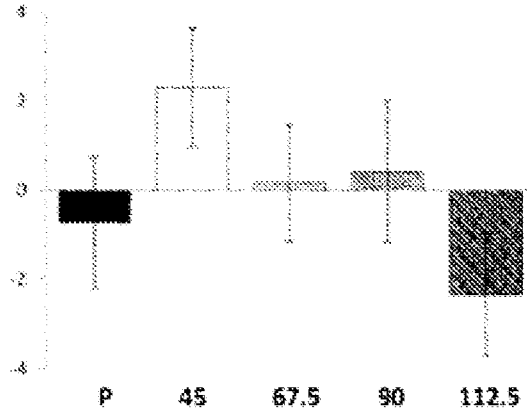


Fig. 9g

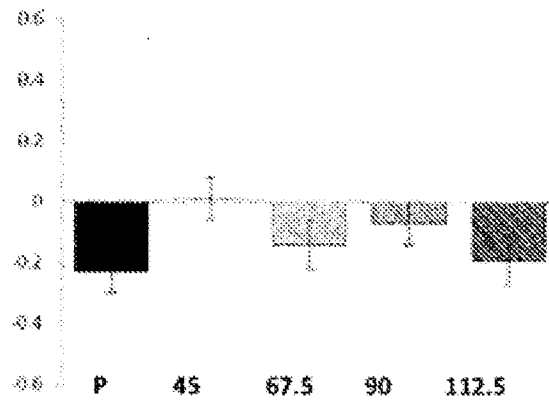


Fig. 9h

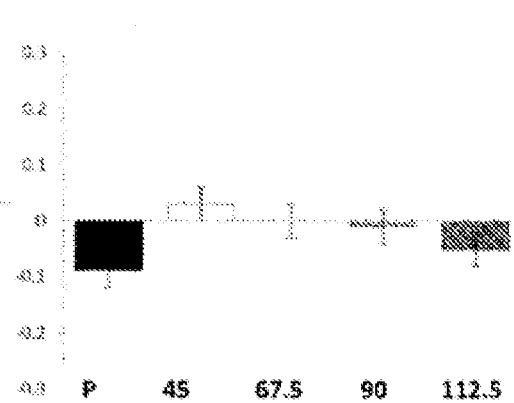


Fig. 10a

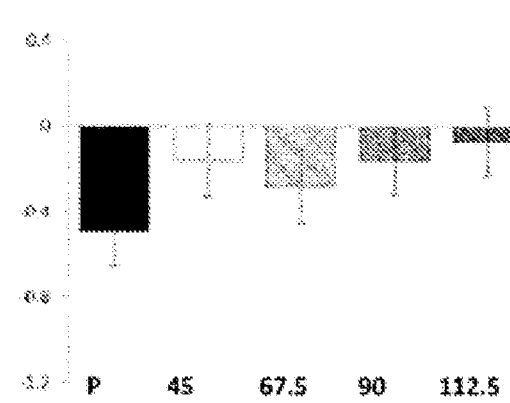


Fig. 10b

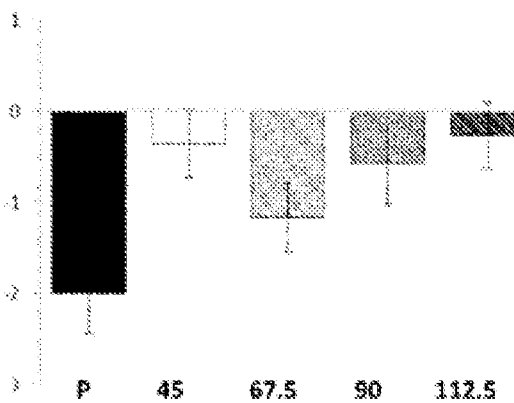


Fig. 10c

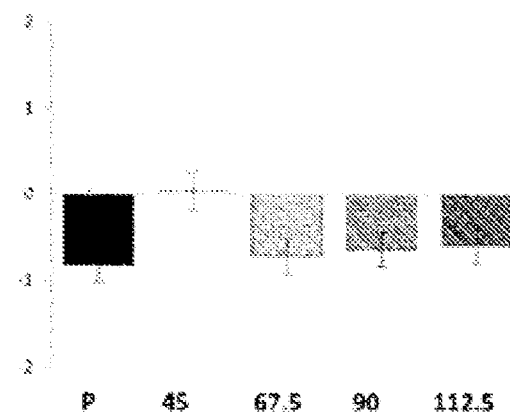


Fig. 10d

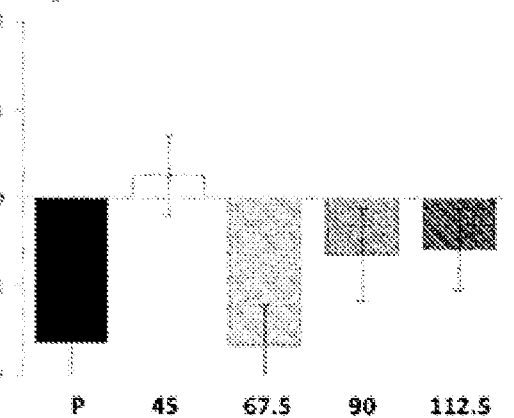


Fig. 10e

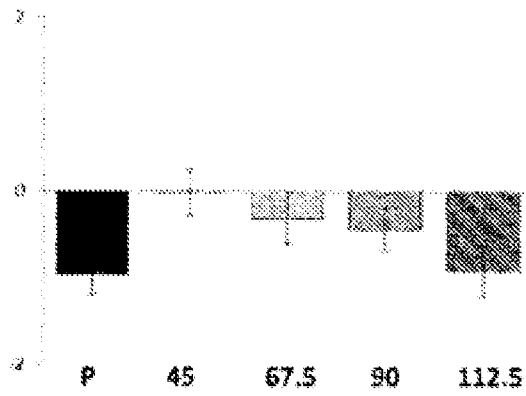


Fig. 11a

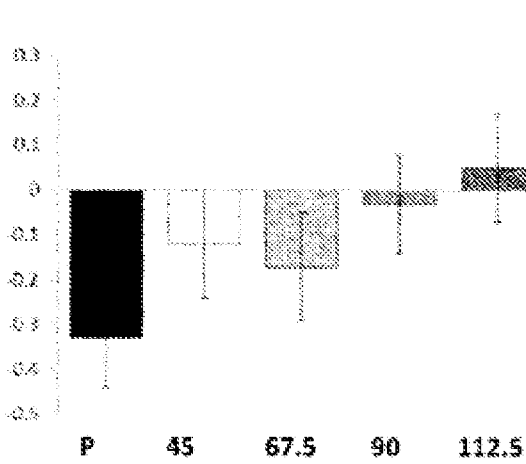


Fig. 11b

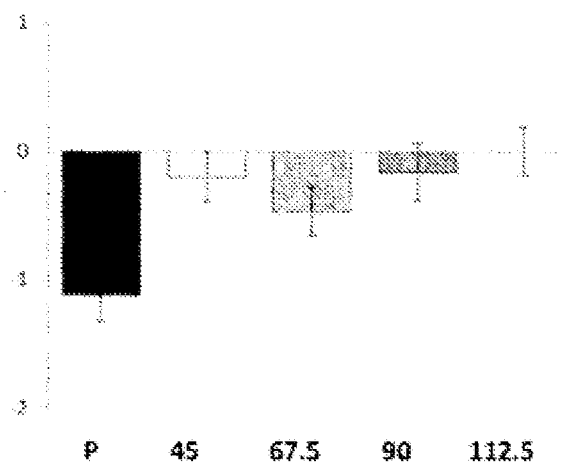


Fig. 11c

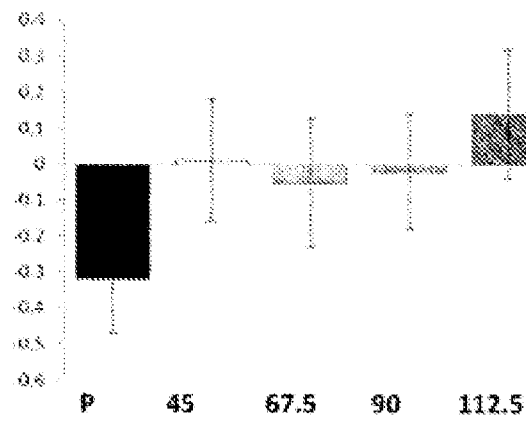


Fig. 11d

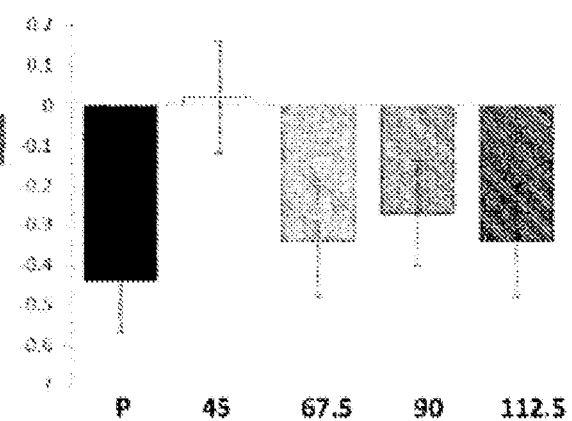


Fig. 11e

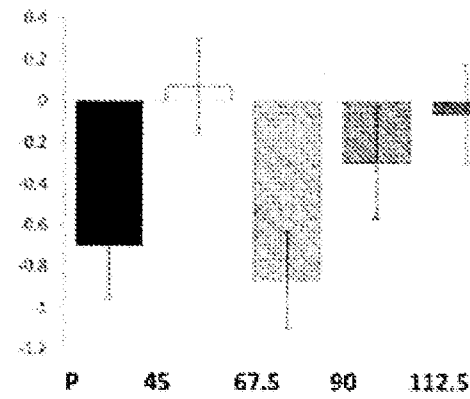


Fig. 11f

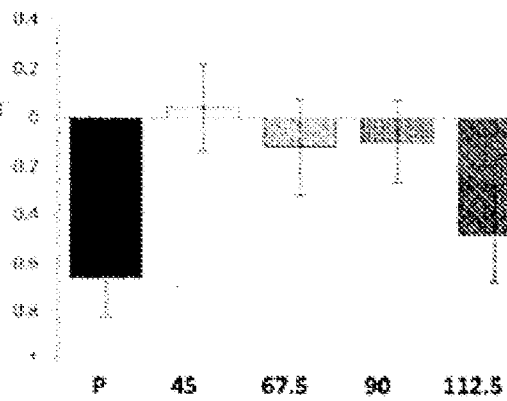


Fig. 12a

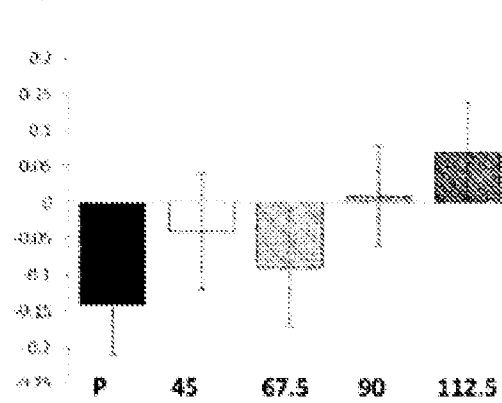


Fig. 12b

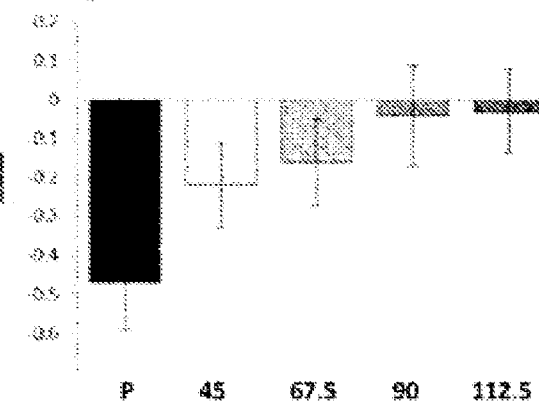


Fig. 12c

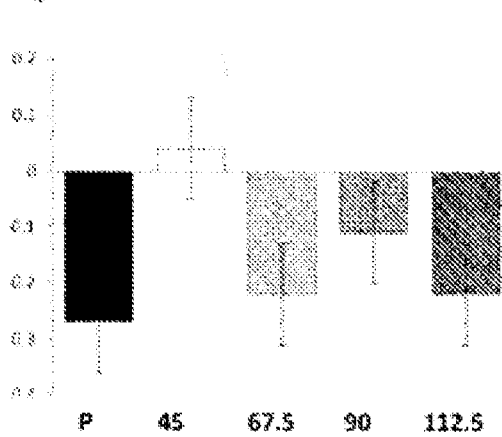


Fig. 12d

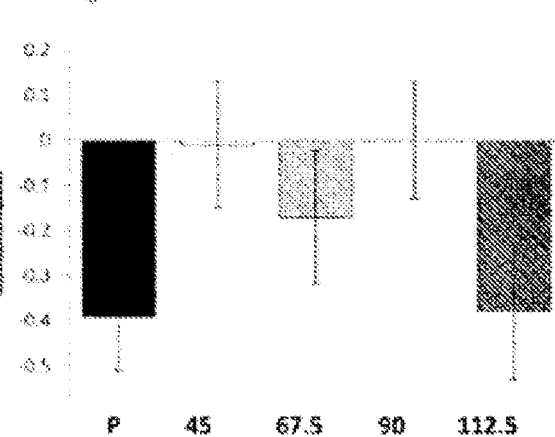


Fig. 13a

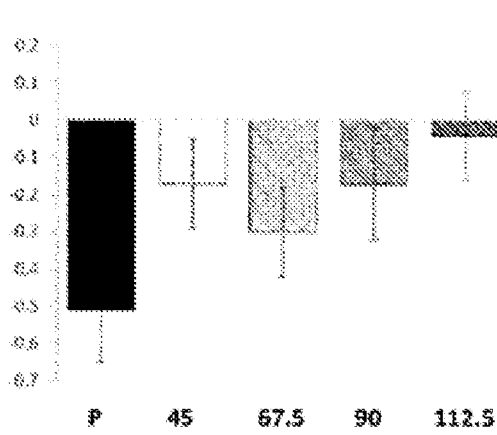


Fig. 13b

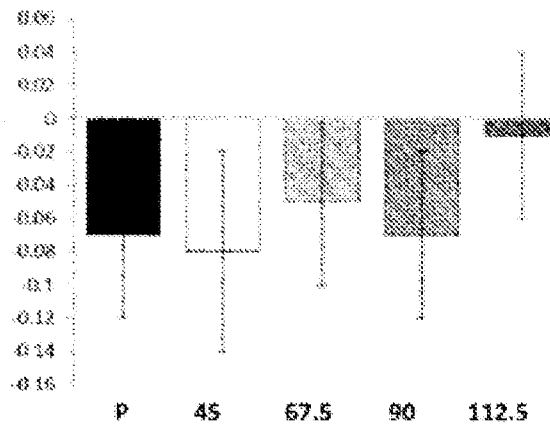


Fig. 13c

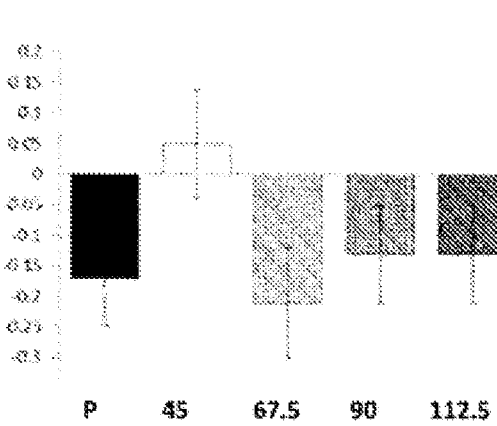


Fig. 13d

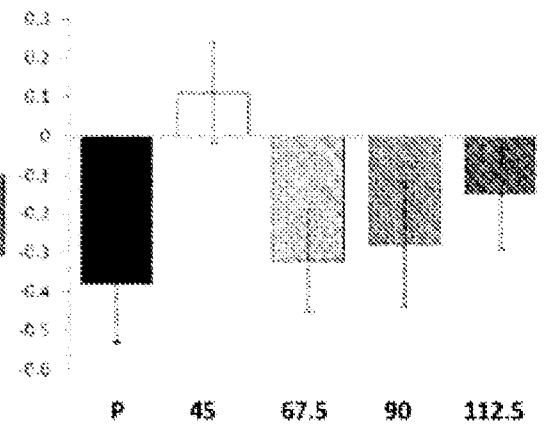


Fig. 14a

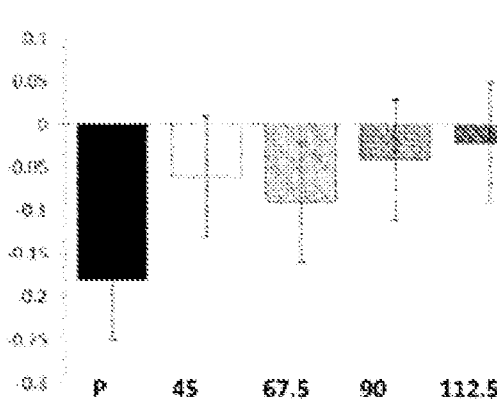


Fig. 14b

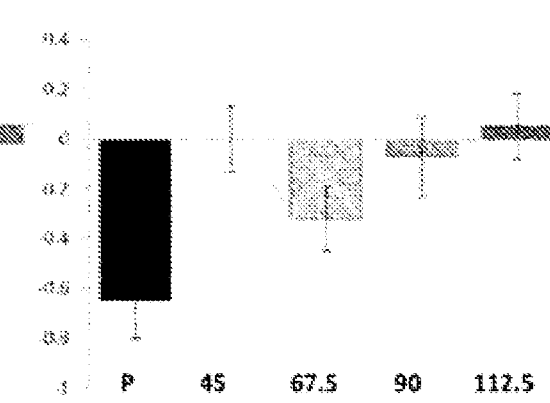


Fig. 14c

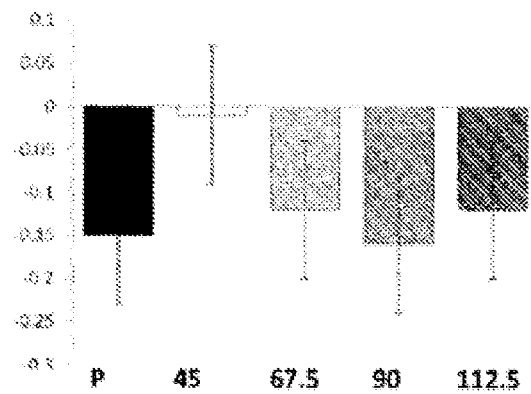


Fig. 14d

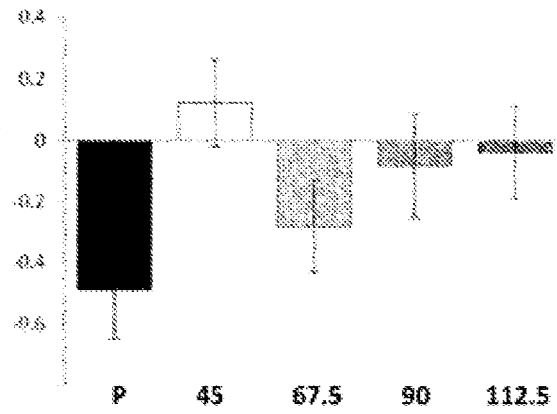


Fig. 14e

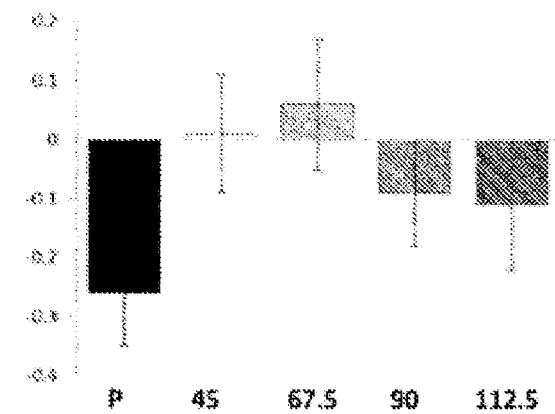


Fig. 15a

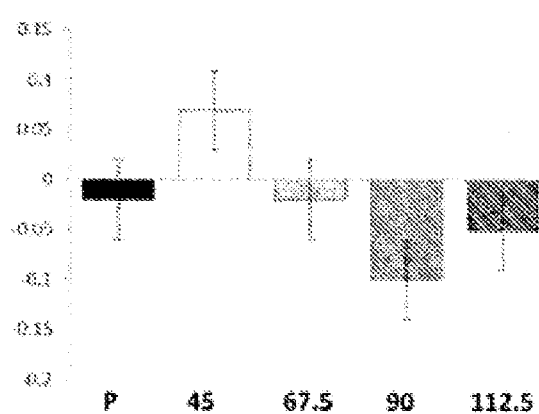


Fig. 15b

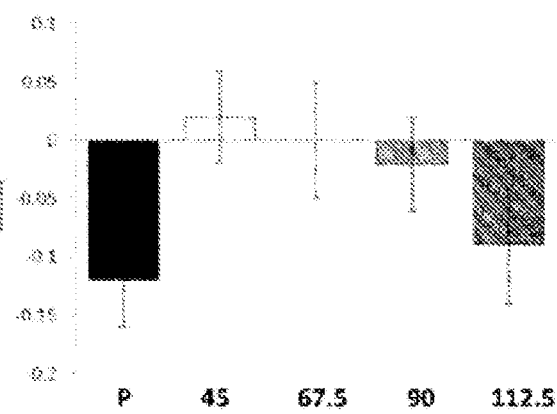


Fig. 16a

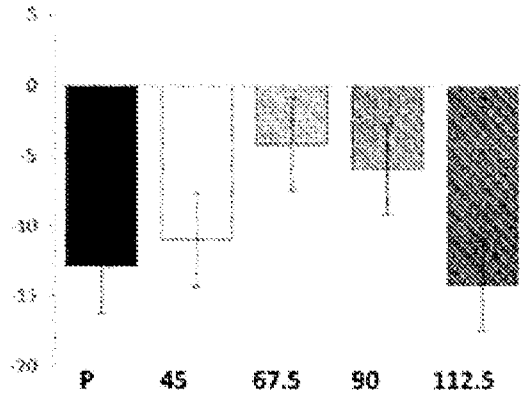


Fig. 16b

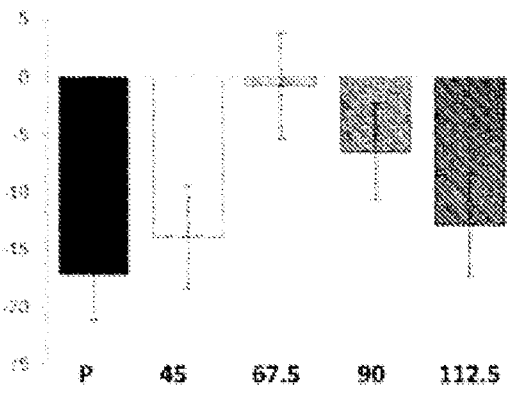


Fig. 17a

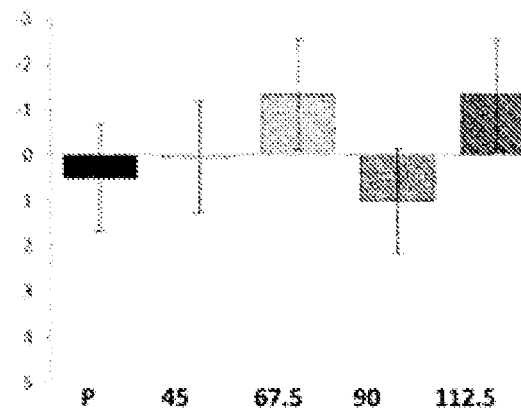


Fig. 17b

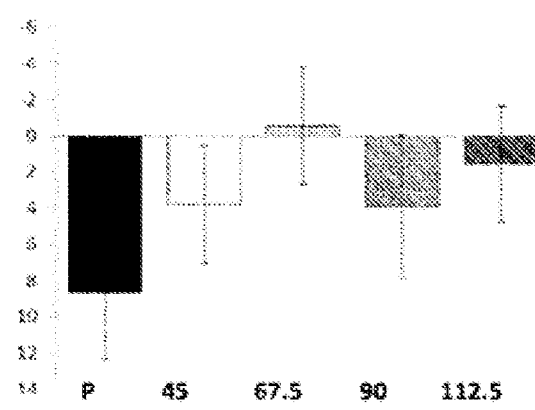


Fig. 17c

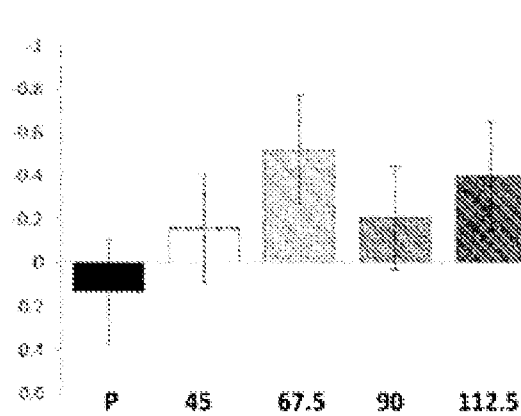


Fig. 17d

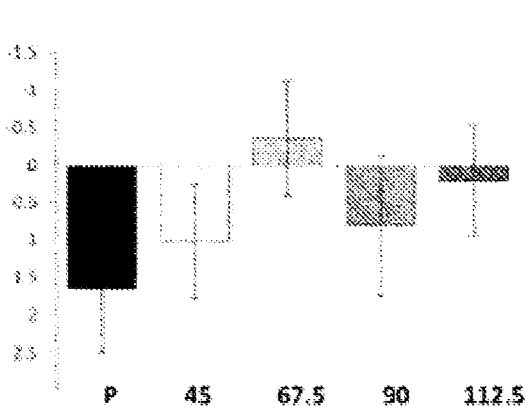


Fig. 17e

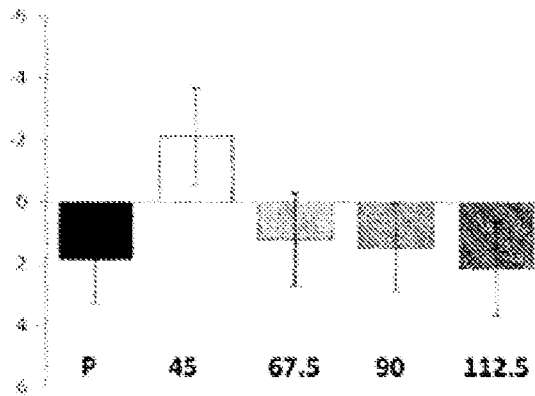


Fig. 17f

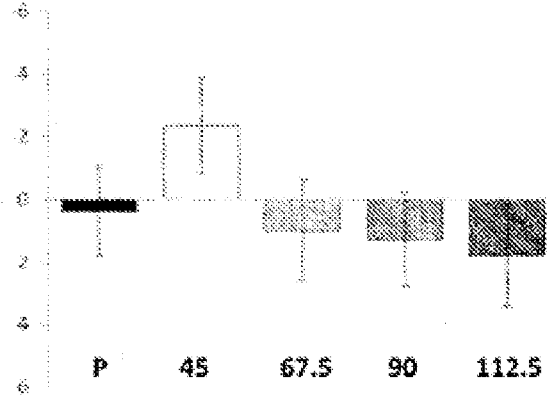


Fig. 17g

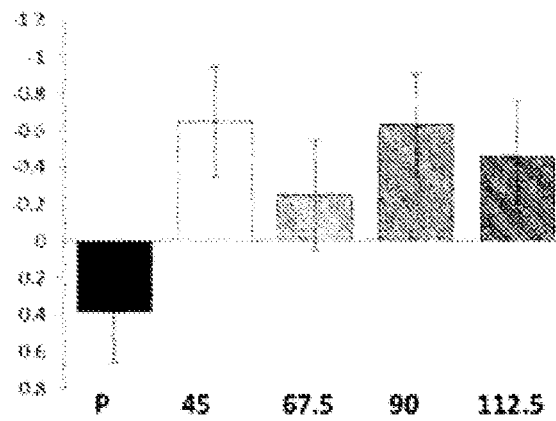


Fig. 17h

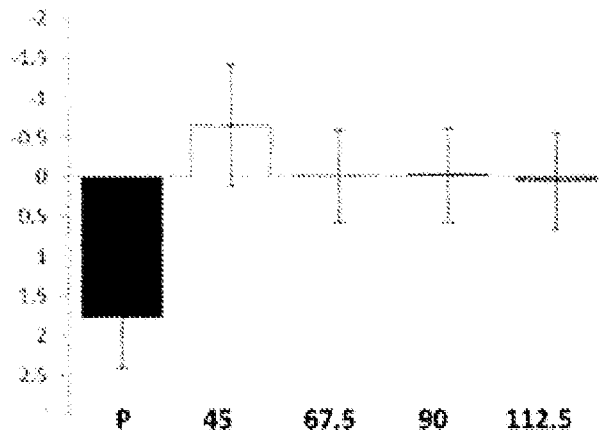


Fig. 17i

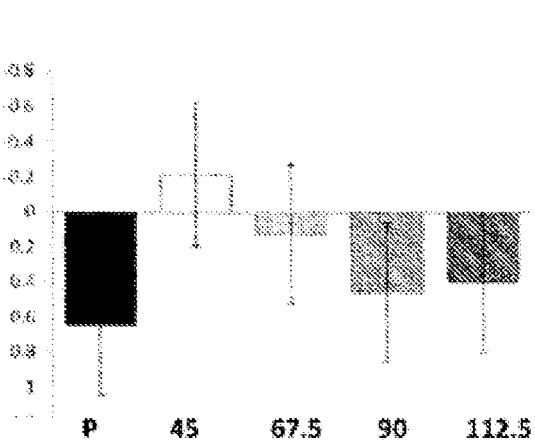


Fig. 17j

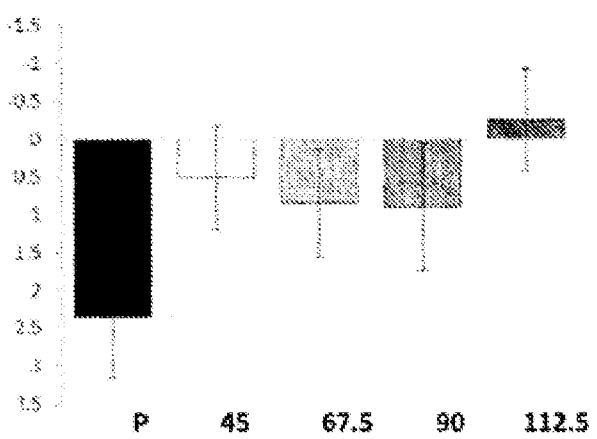


Fig. 17k

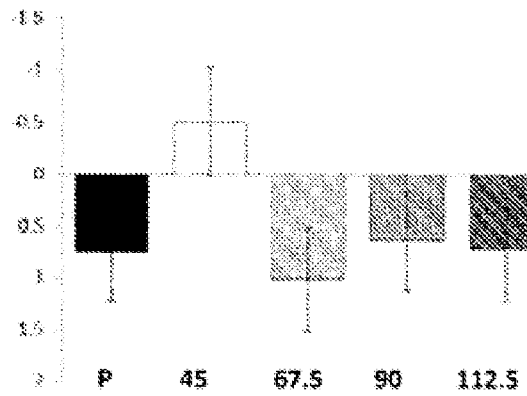


Fig. 17l

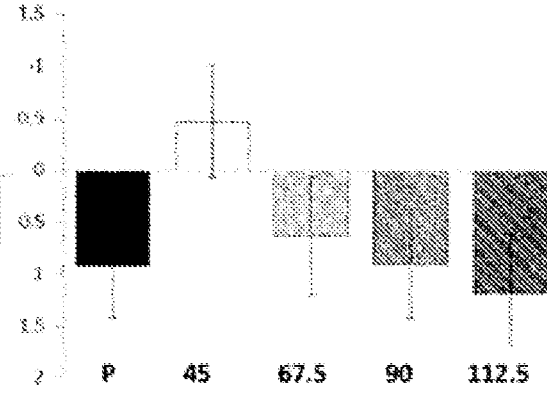


Fig. 17m

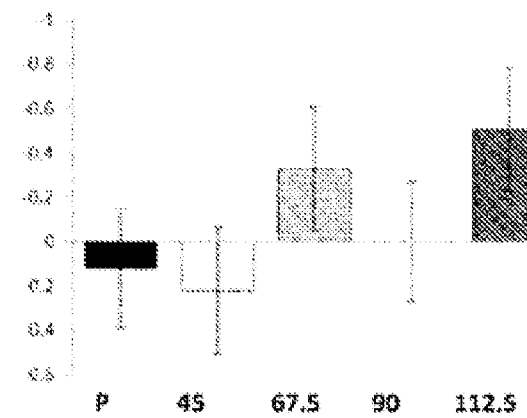


Fig. 17n

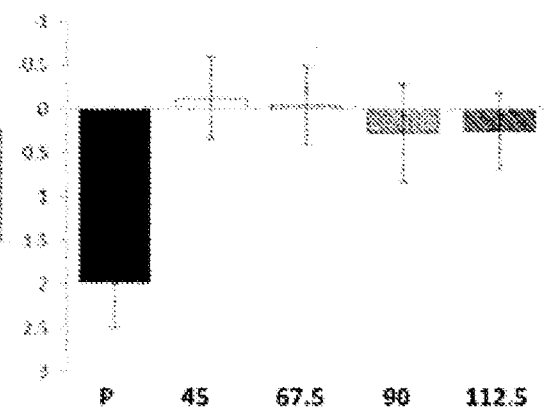


Fig. 17o

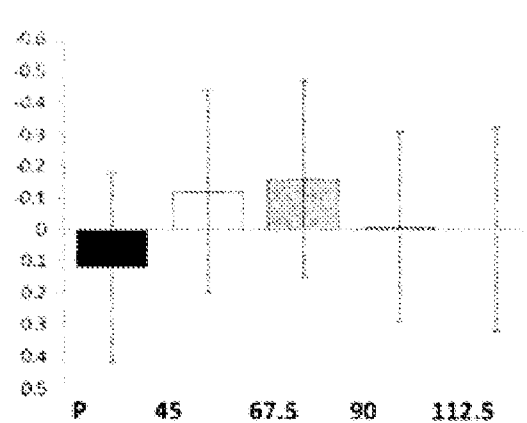


Fig. 17p

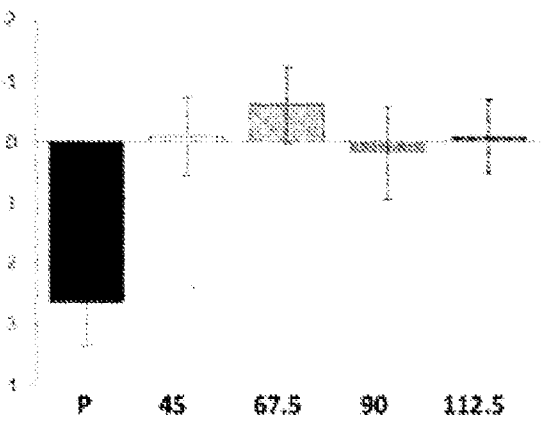


Fig. 17q

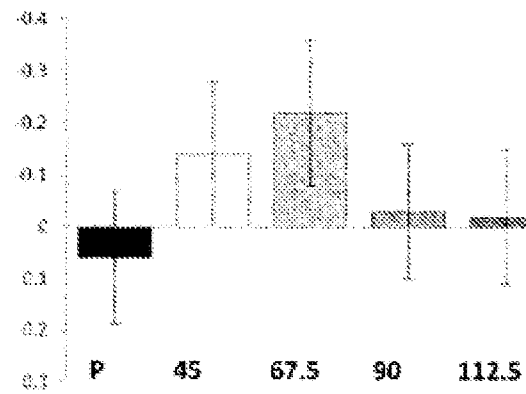


Fig. 17r

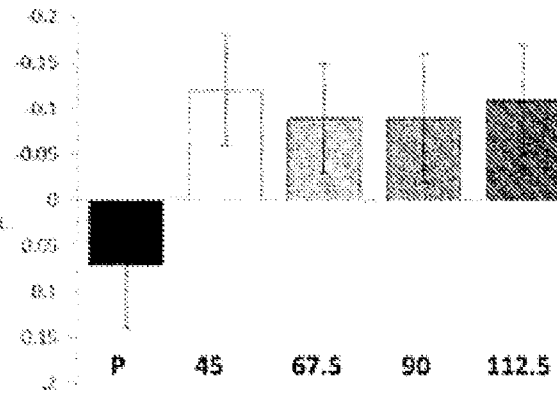


Fig. 18a

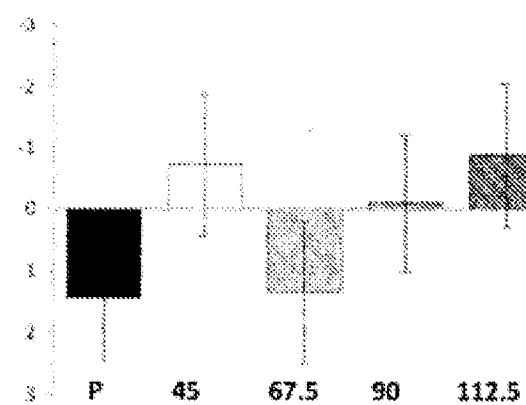


Fig. 18b

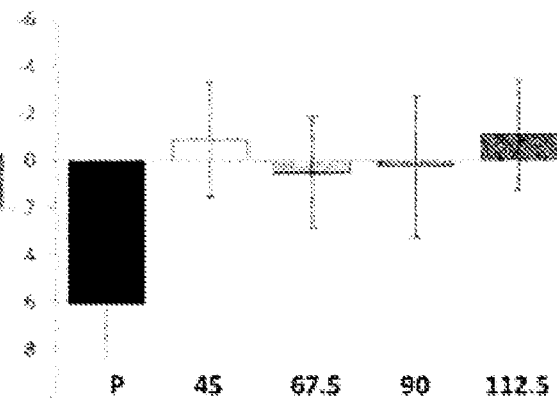


Fig. 18c

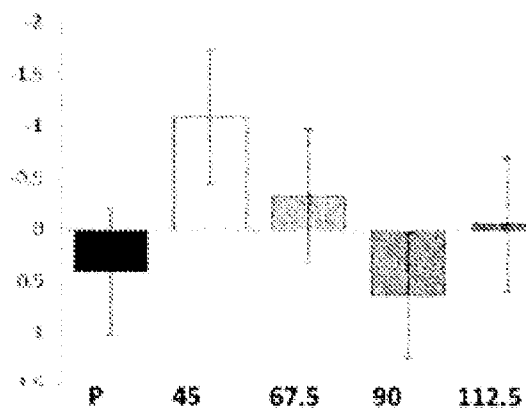


Fig. 18d

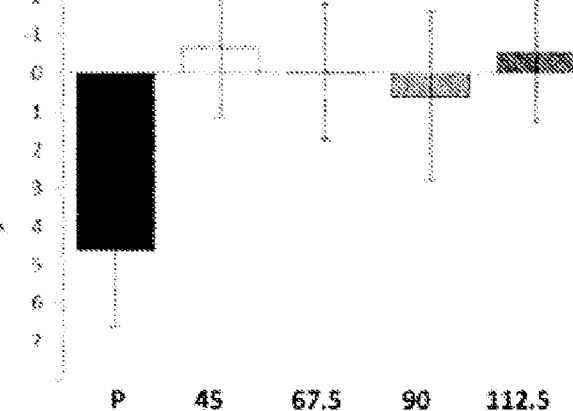


Fig. 19a

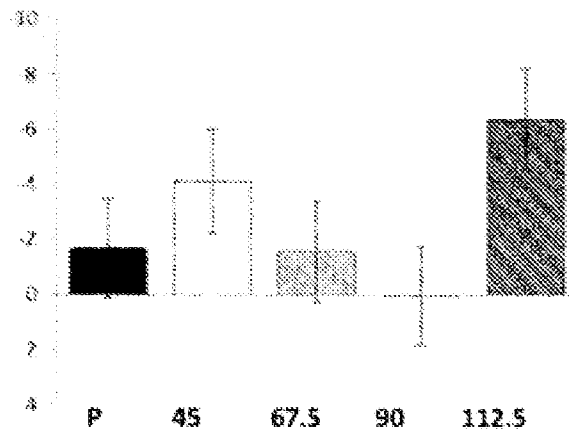


Fig. 19b

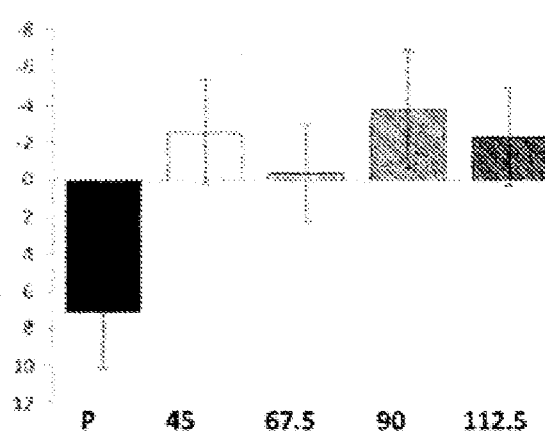


Fig. 19c

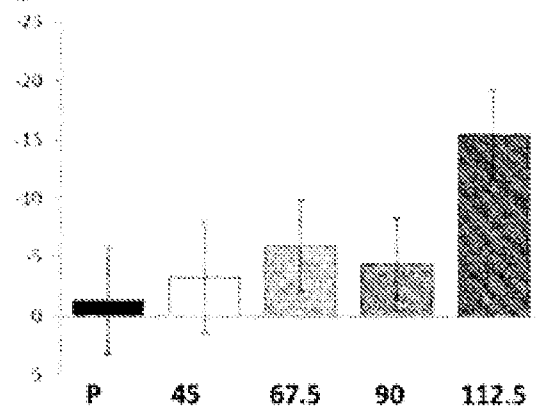


Fig. 19d

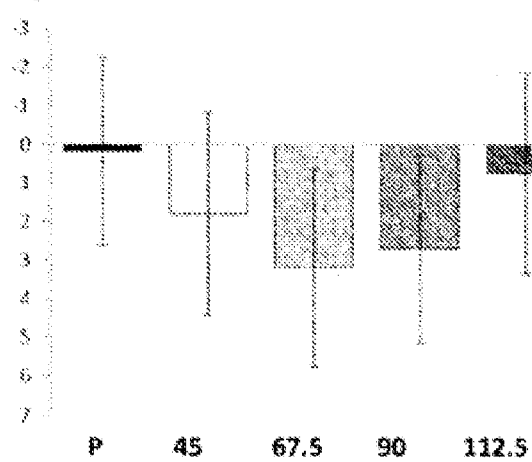


Fig. 19e

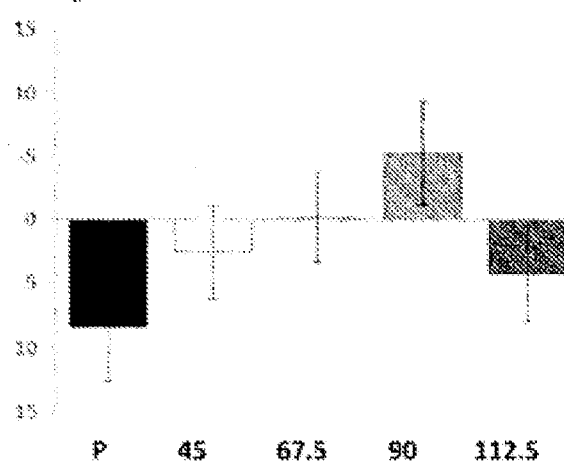


Fig. 20a

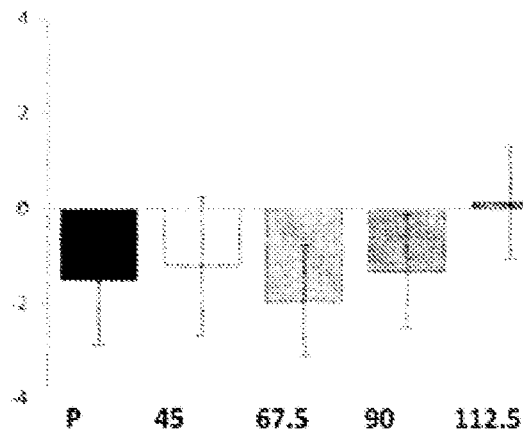


Fig. 20b

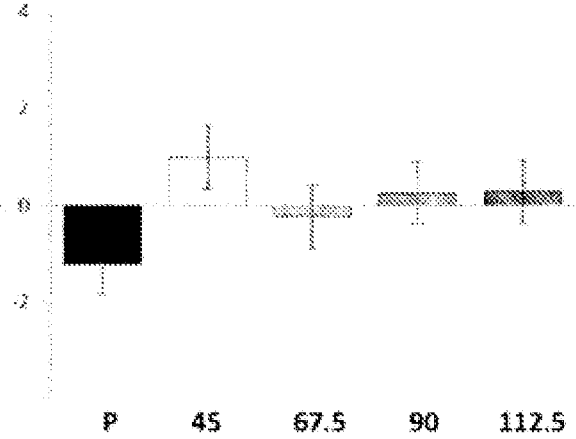


Fig. 20c

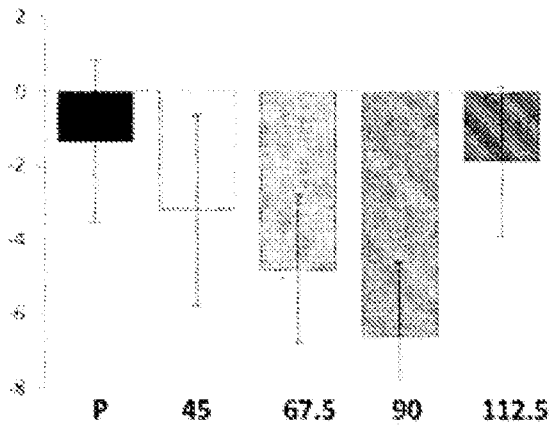


Fig. 20d

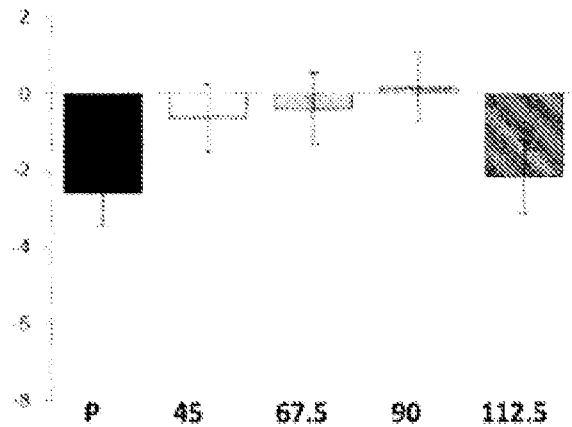


Fig. 21a

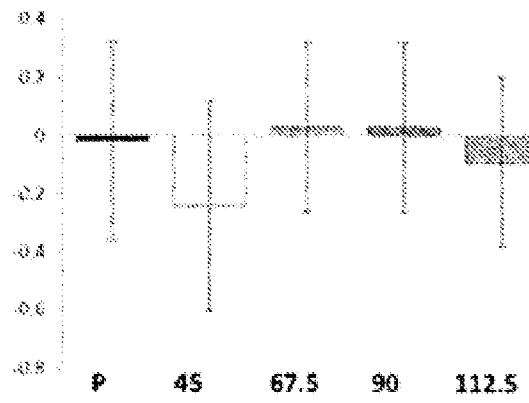


Fig. 21b

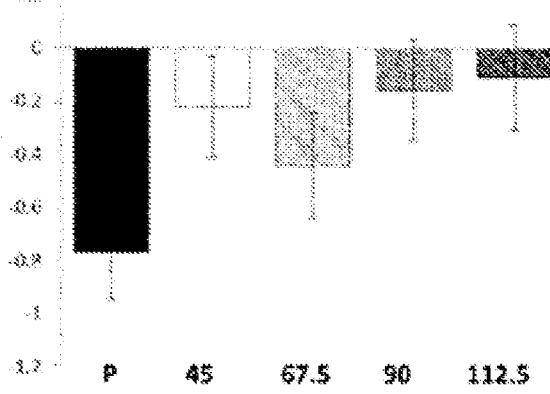


Fig. 21c

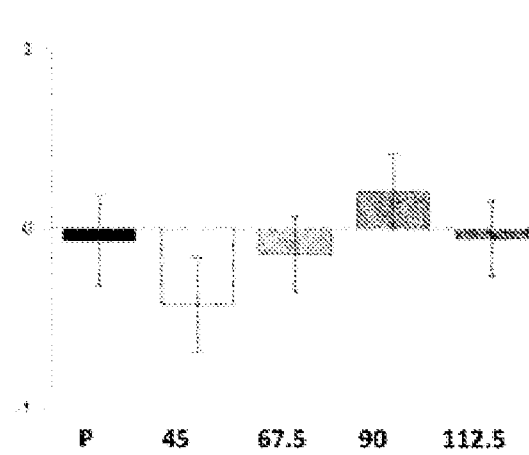


Fig. 21d

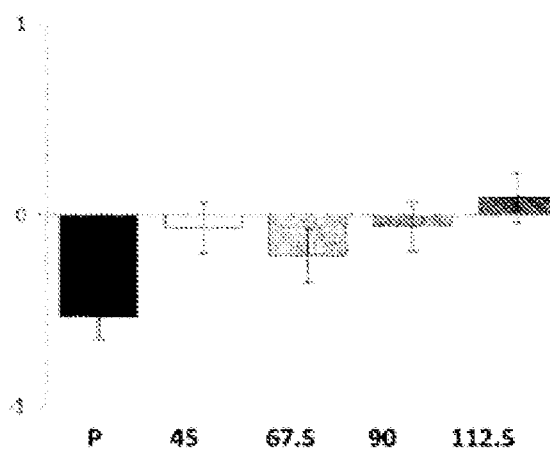


Fig. 21e

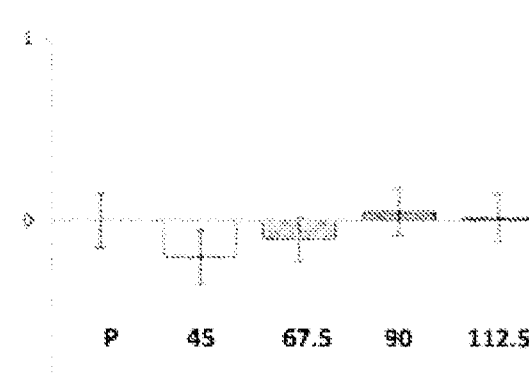


Fig. 21f

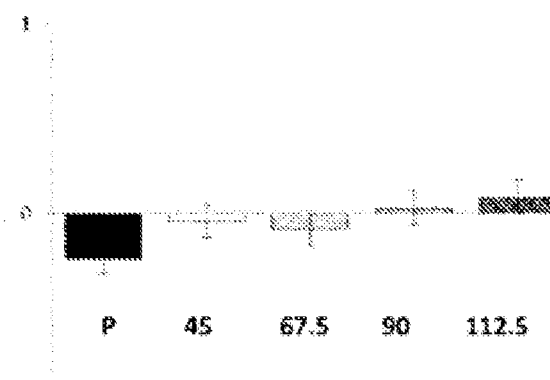


Fig. 21g

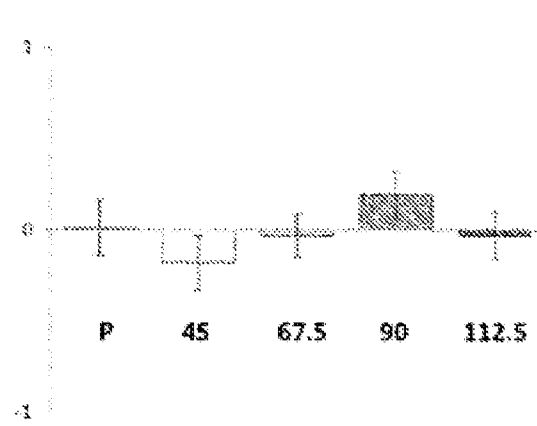


Fig. 21h

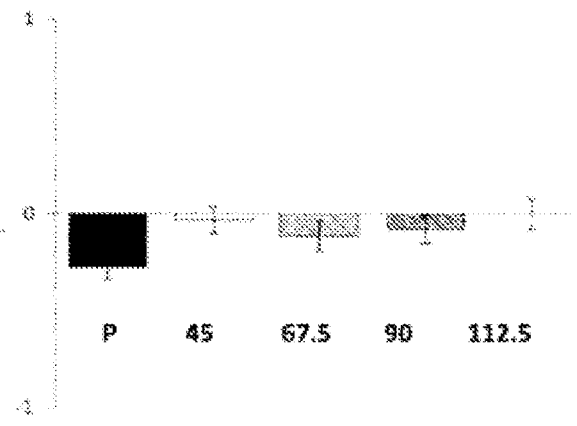


Fig. 21i

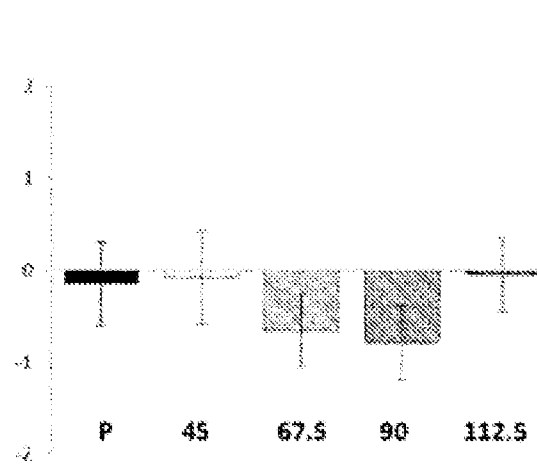


Fig. 21j

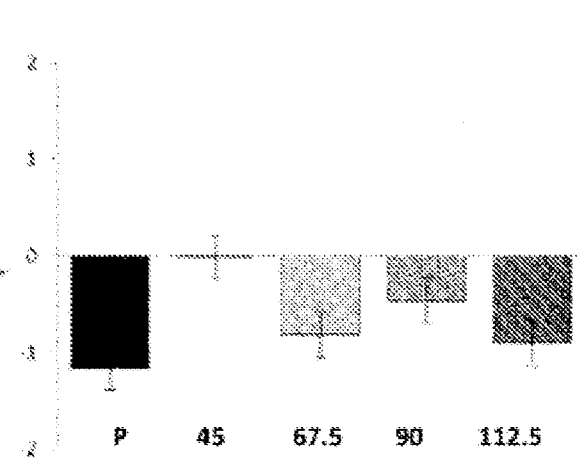


Fig. 21k

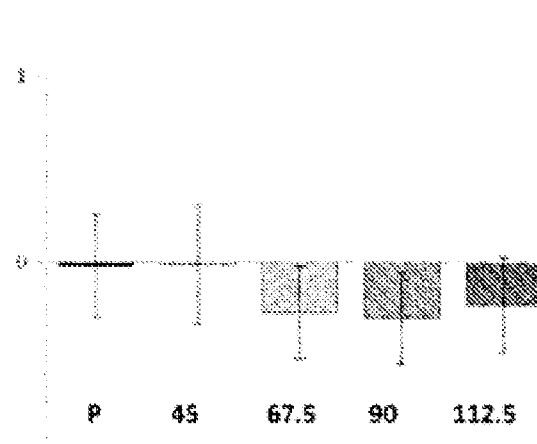


Fig. 21l

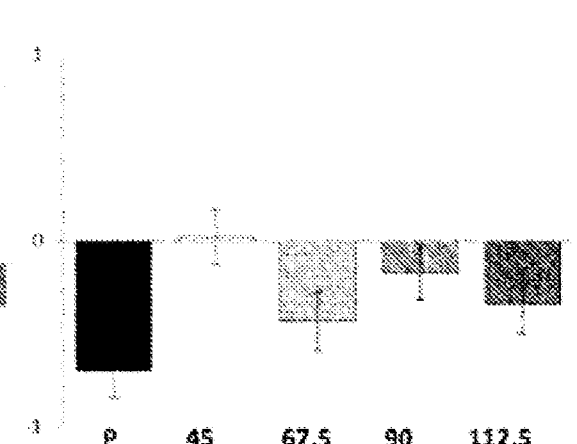


Fig. 21m

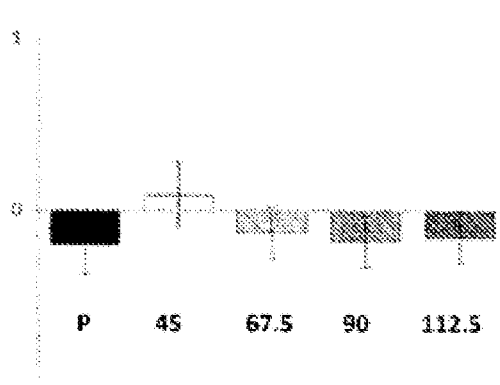


Fig. 21n

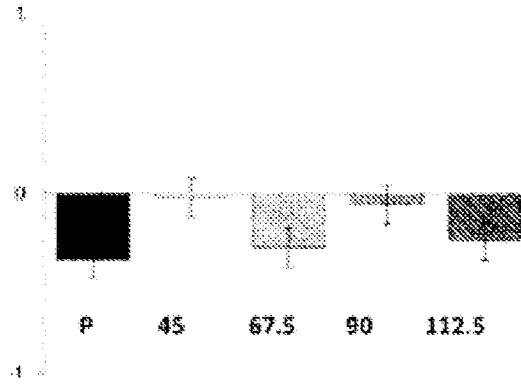


Fig. 21o

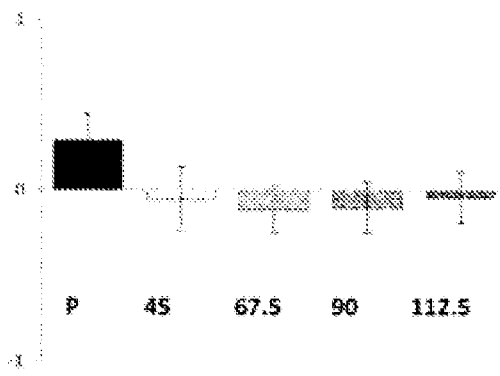


Fig. 21p

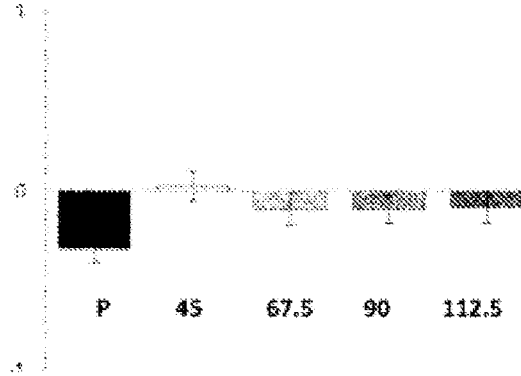


Fig. 22a

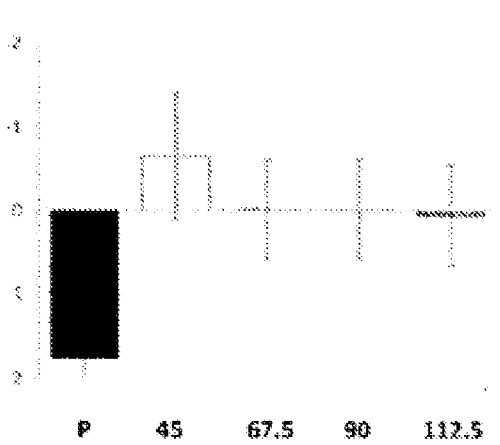


Fig. 22b

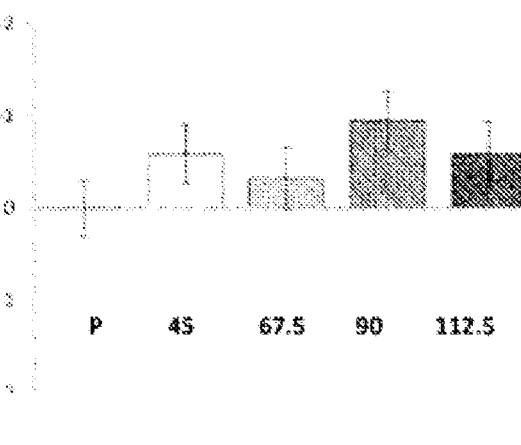


Fig. 23a

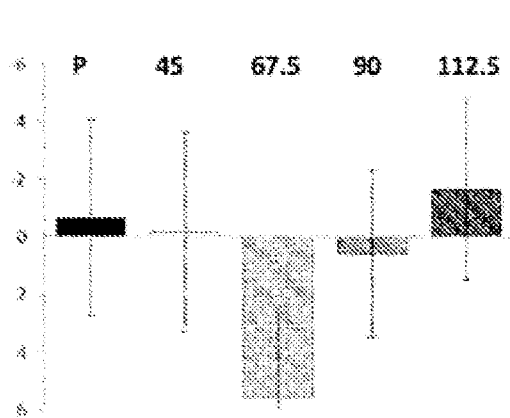


Fig. 23b

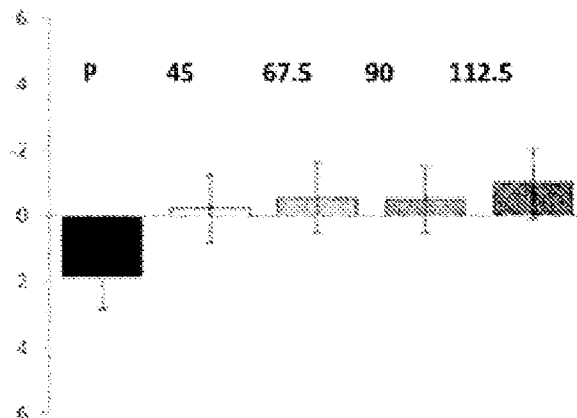


Fig. 24a

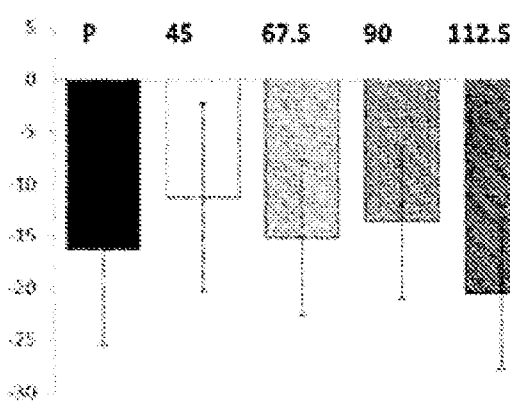


Fig. 24b

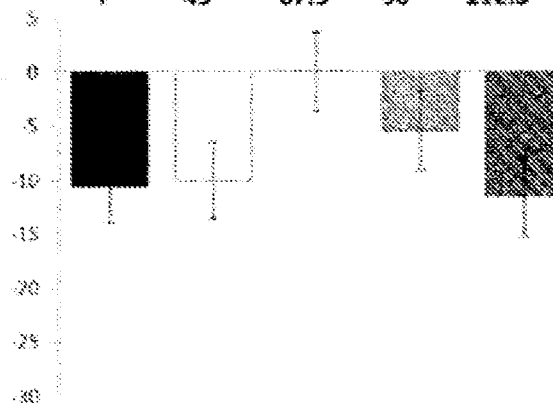


Fig. 25a

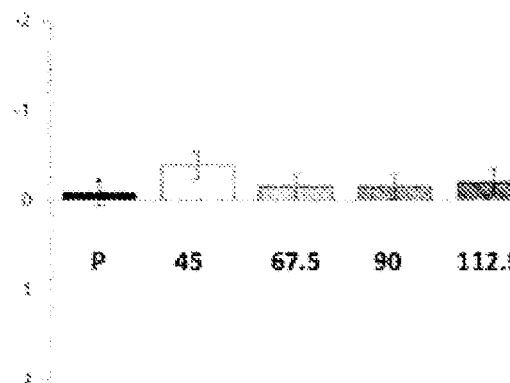


Fig. 25b

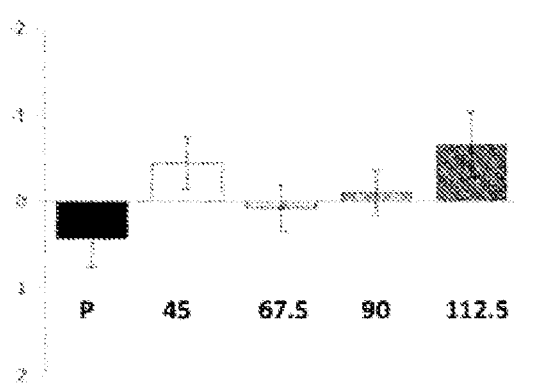


Fig. 25c

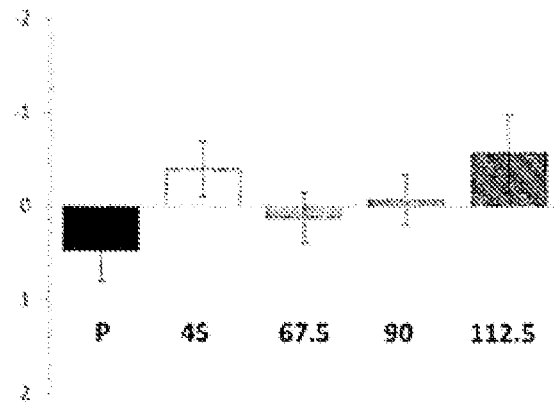


Fig 25d

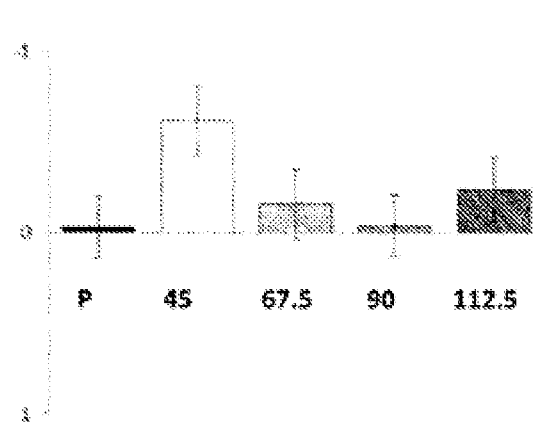


Fig 25e

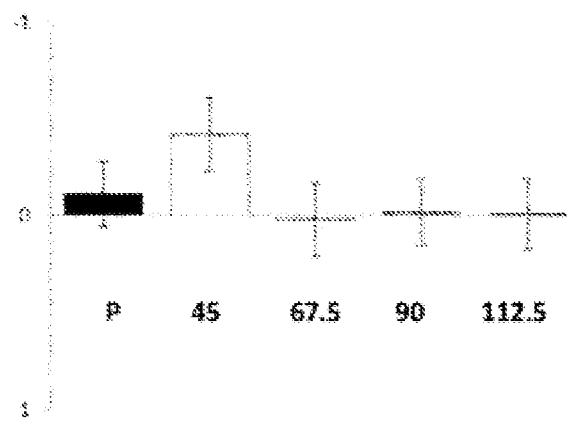


Fig 26a

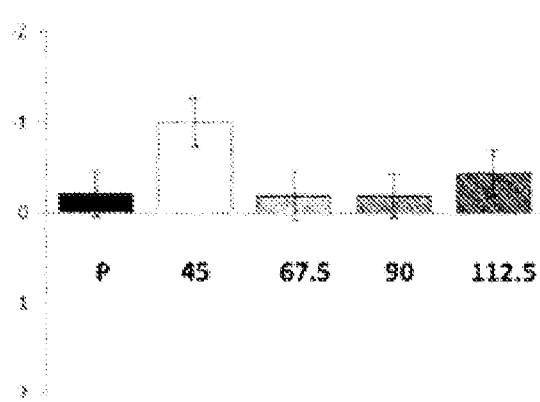


Fig 26b

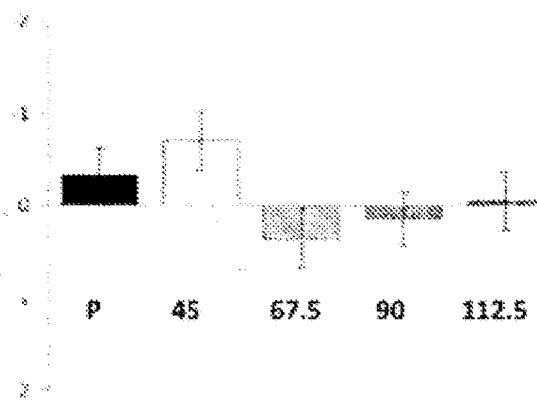


Fig. 27a

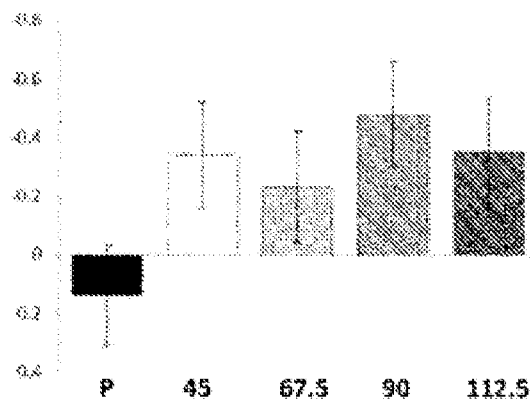


Fig. 27b

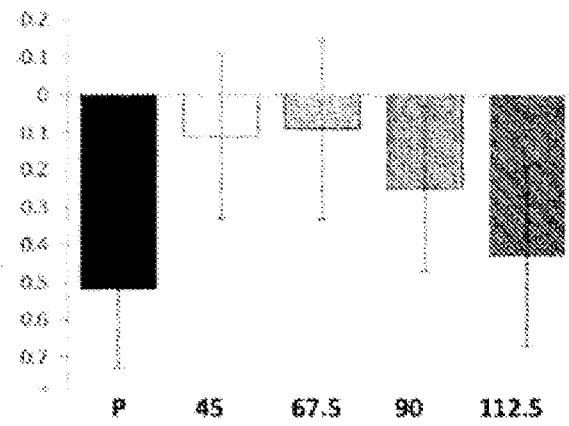


Fig. 28a

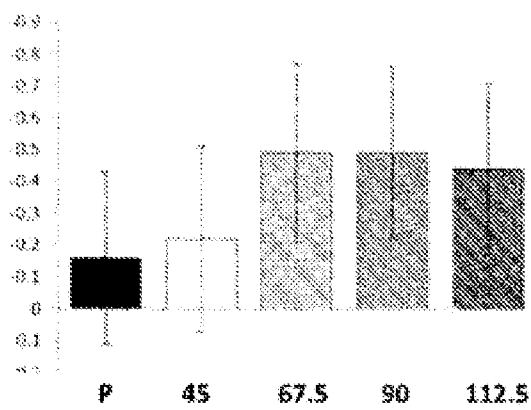


Fig. 28b

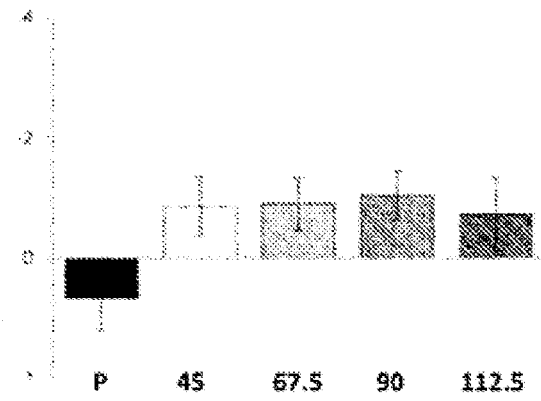


Fig. 28c

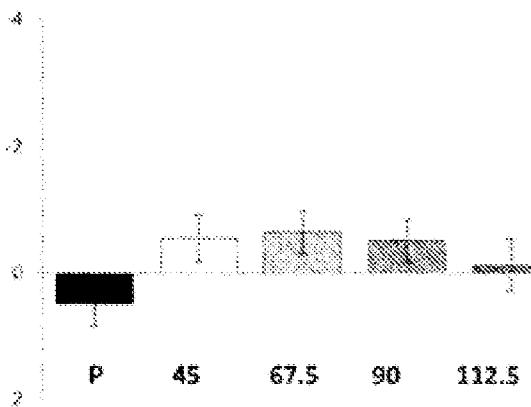


Fig. 28d

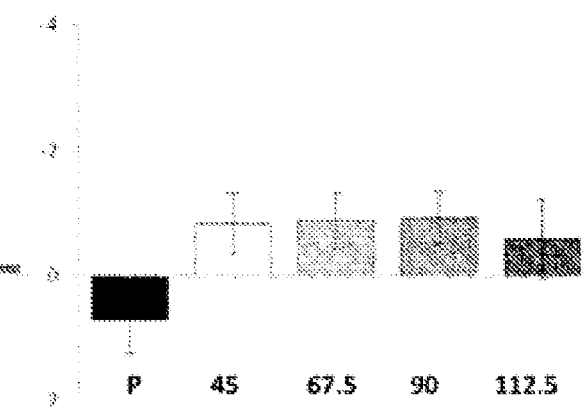


Fig. 29a

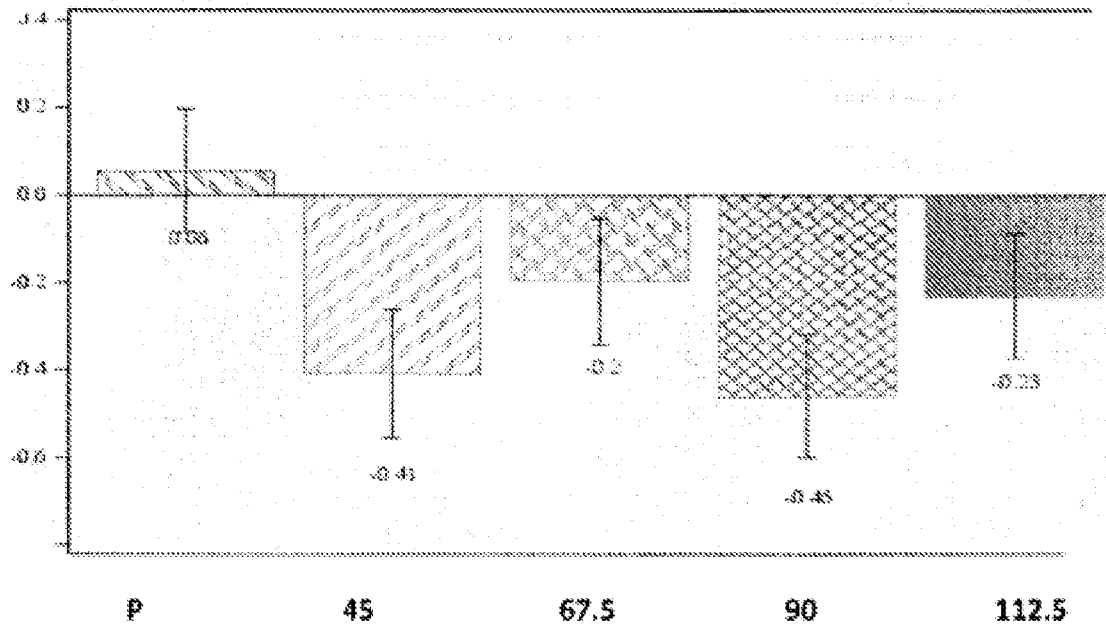


Fig. 29b.

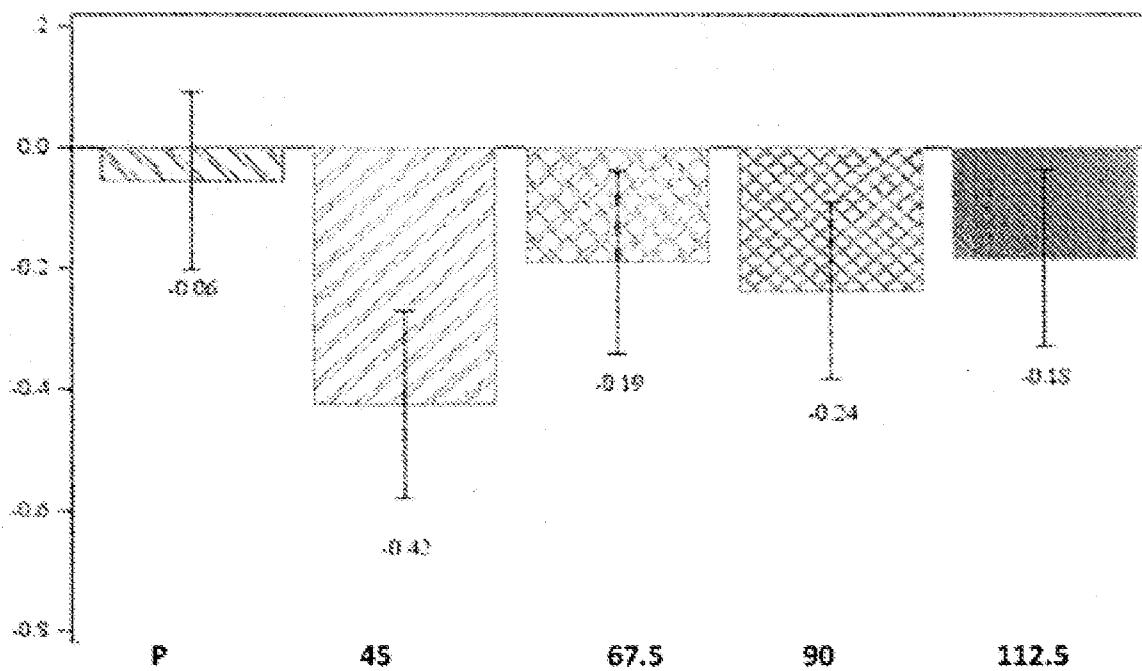


Fig. 29c

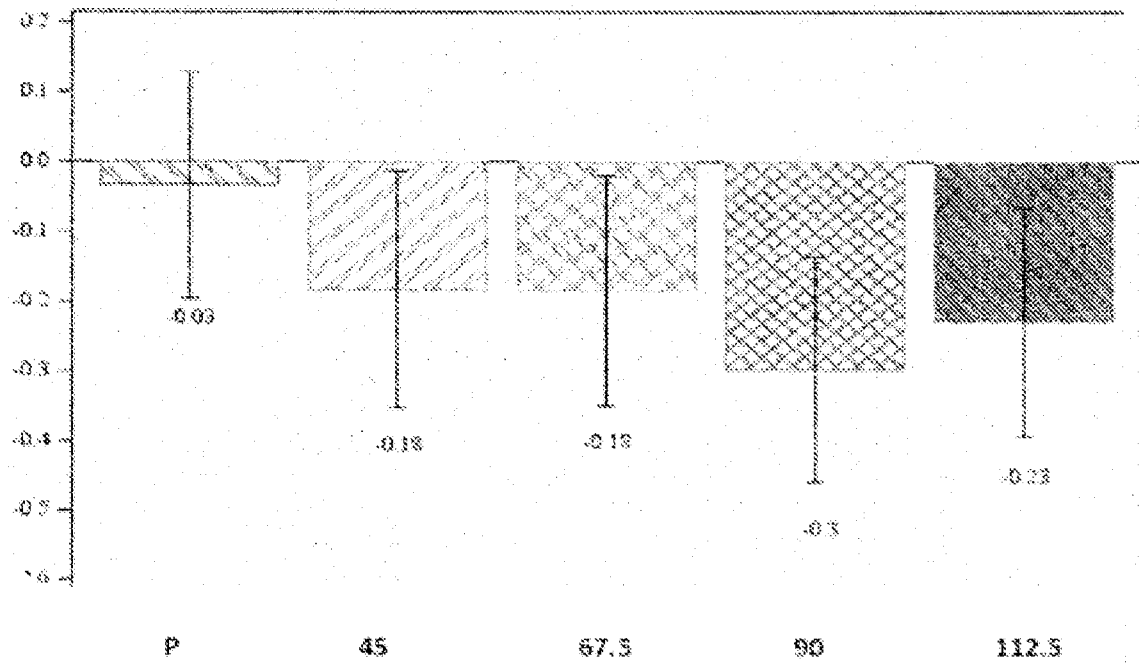


Fig. 30

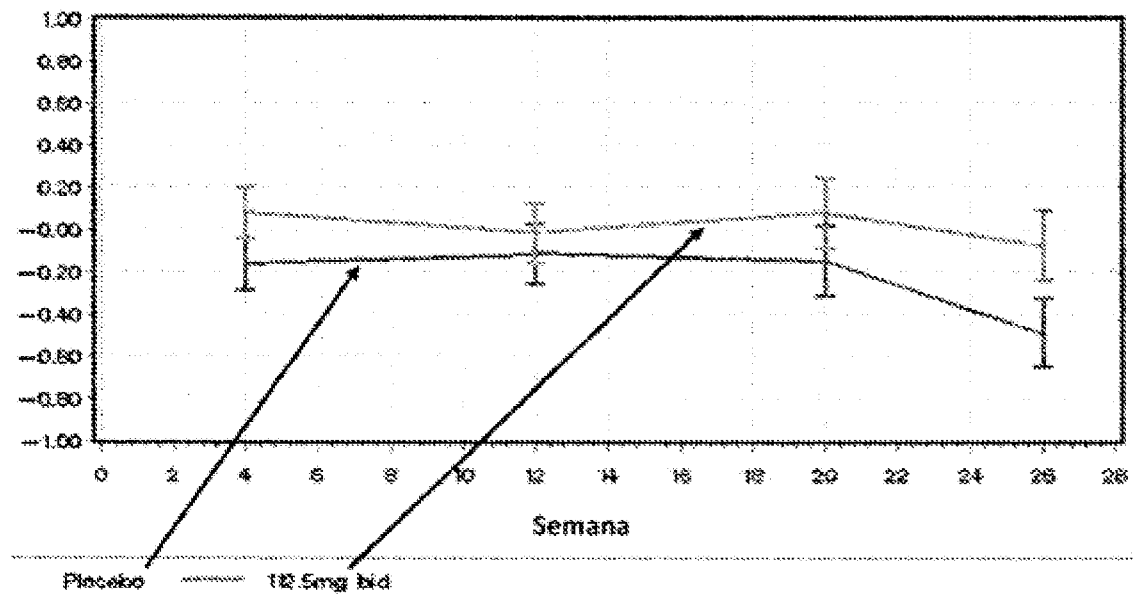


Fig. 31a

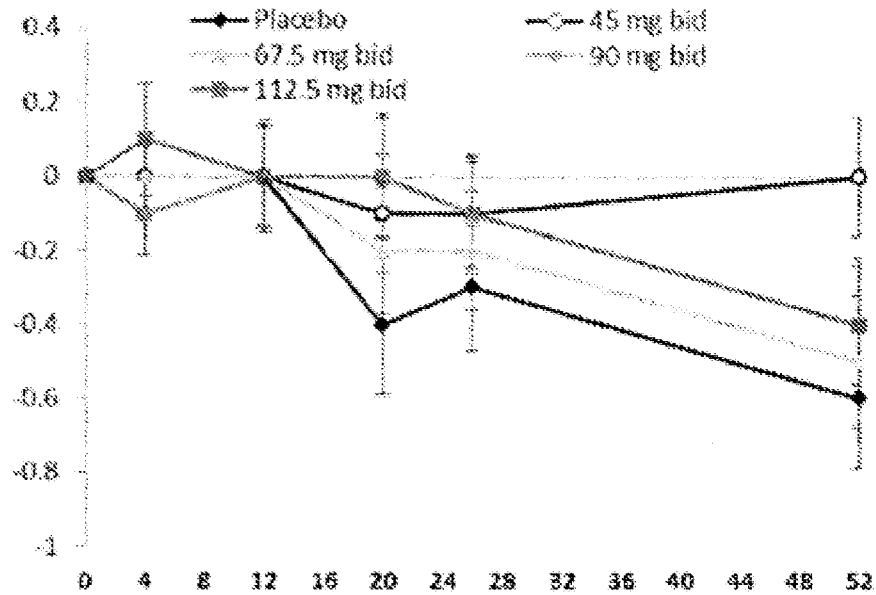


Fig. 31b

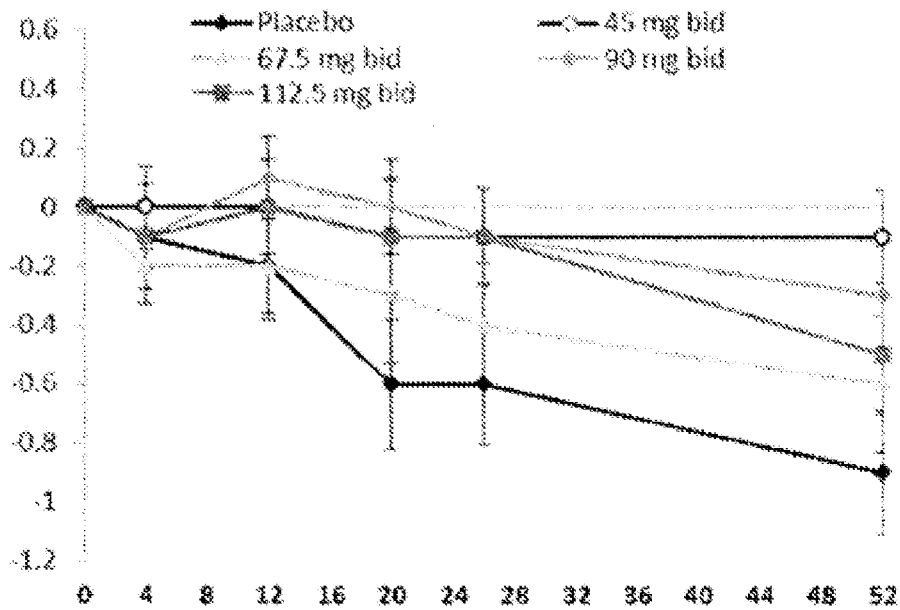


Fig. 31c

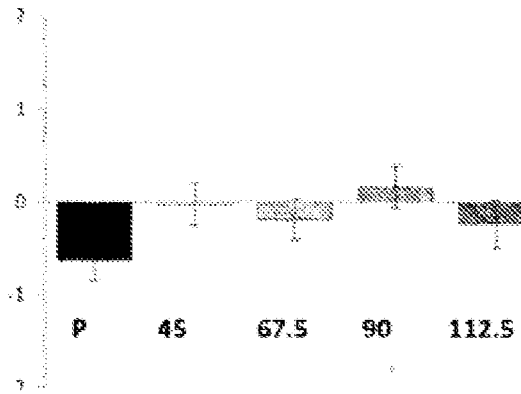


Fig. 31d

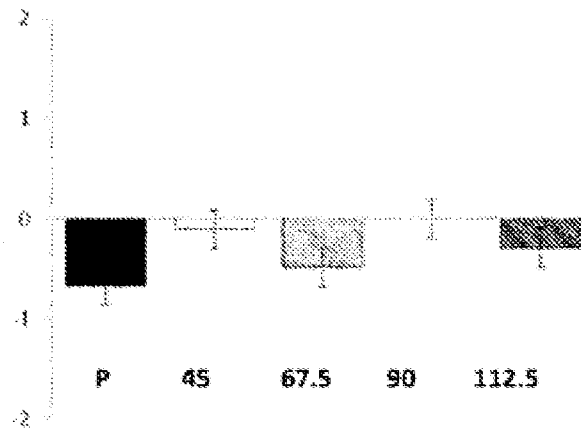


Fig. 31e

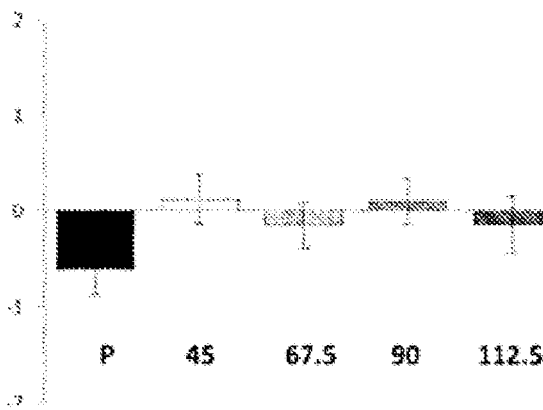


Fig. 31f

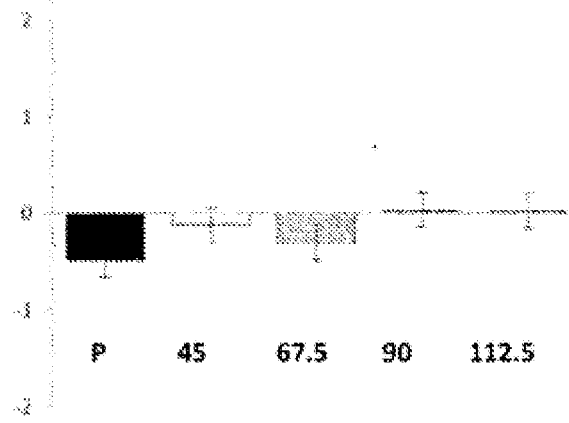


Fig. 31g

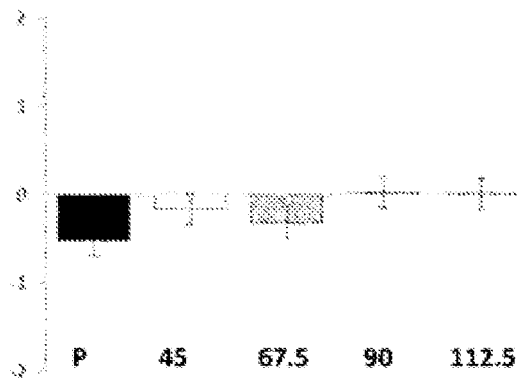


Fig. 31h

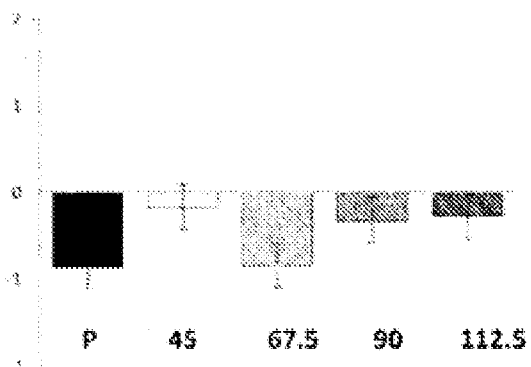


Fig. 32

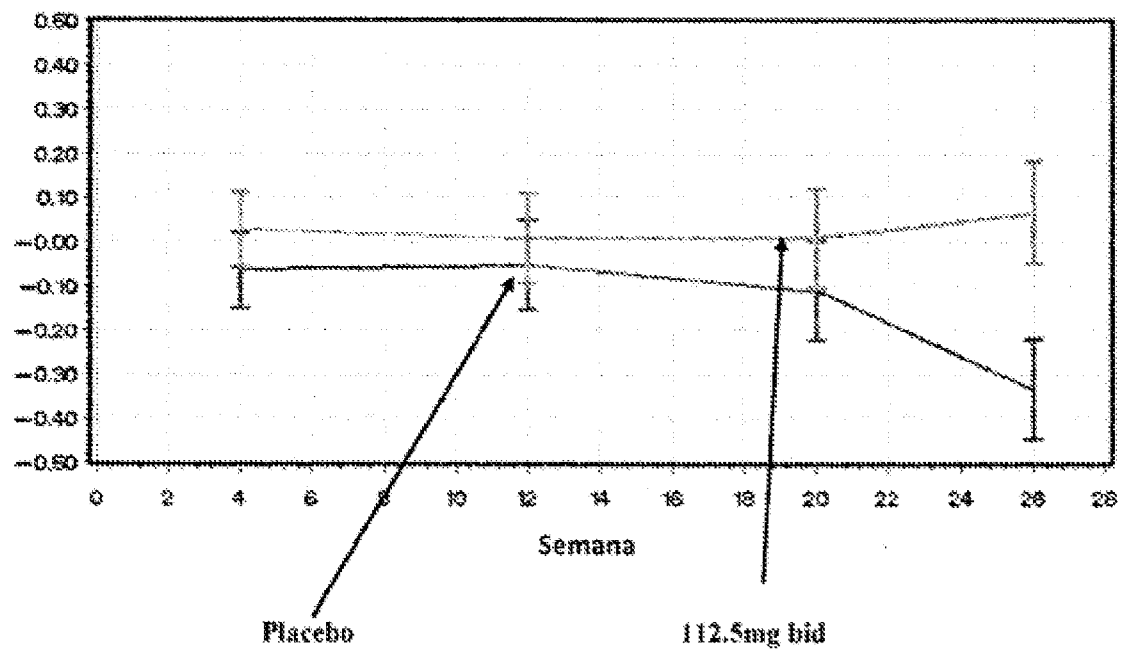


Fig. 33a

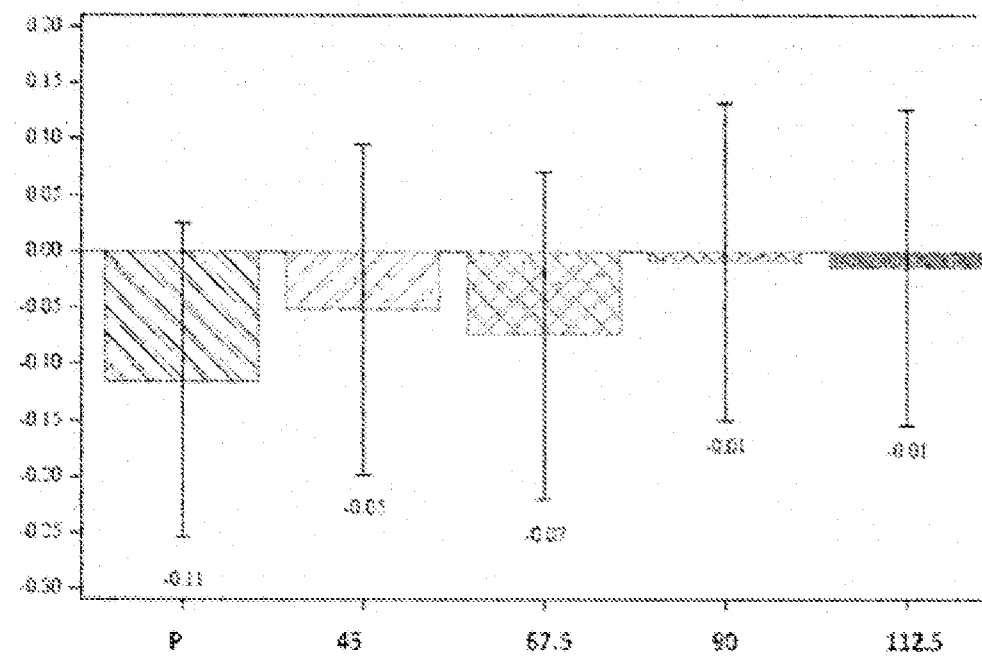


Fig. 33b

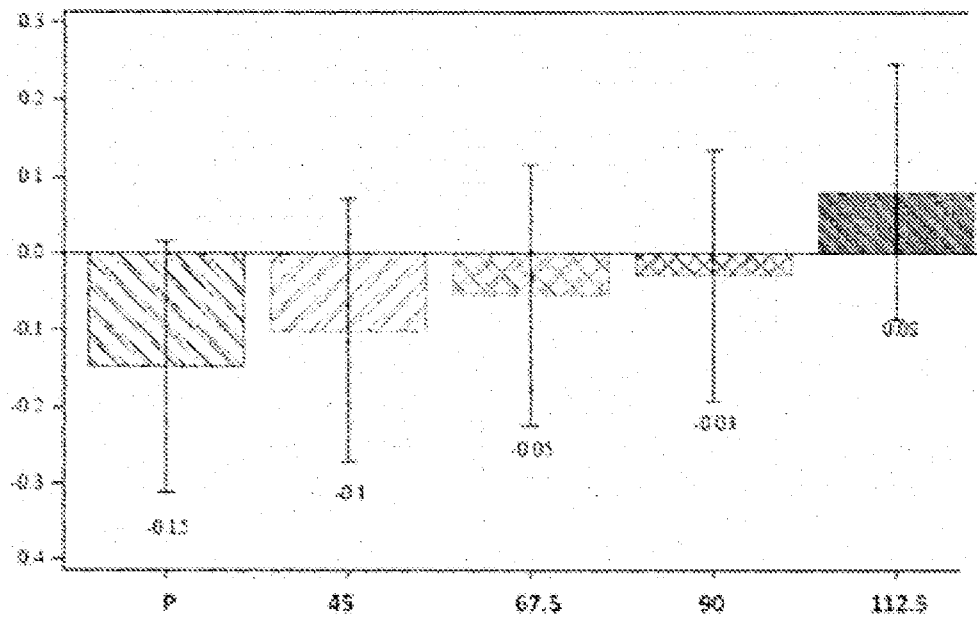


Fig. 33c

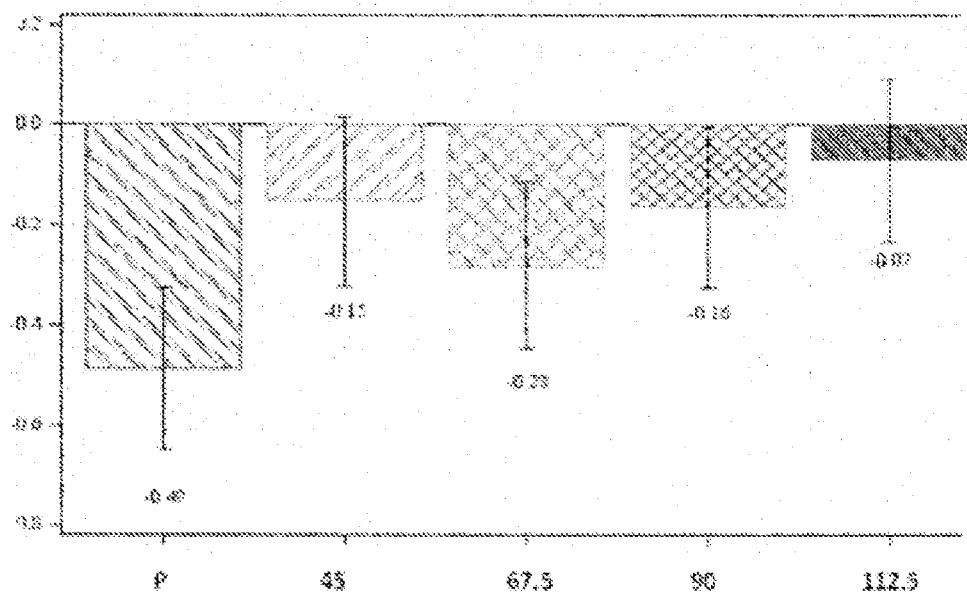


Fig. 34a

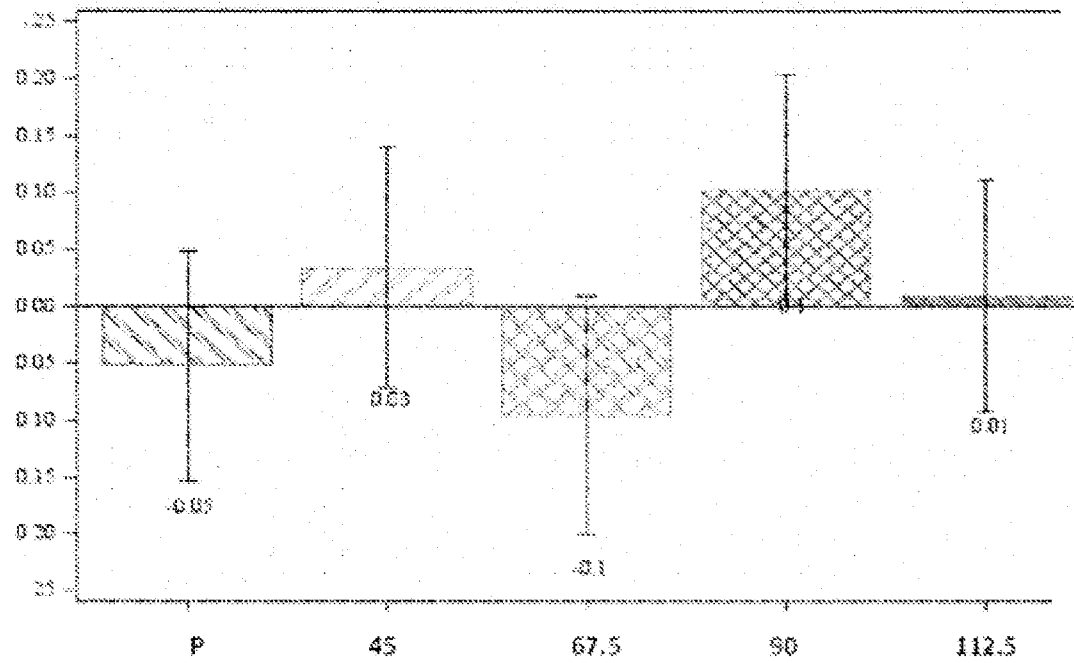


Fig. 34b

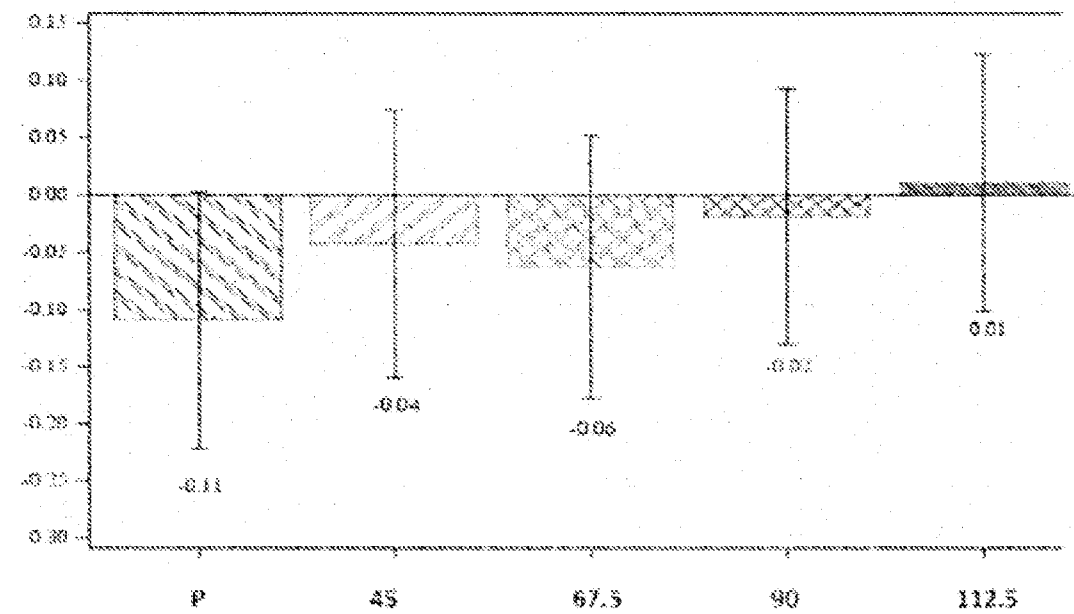


Fig. 34c

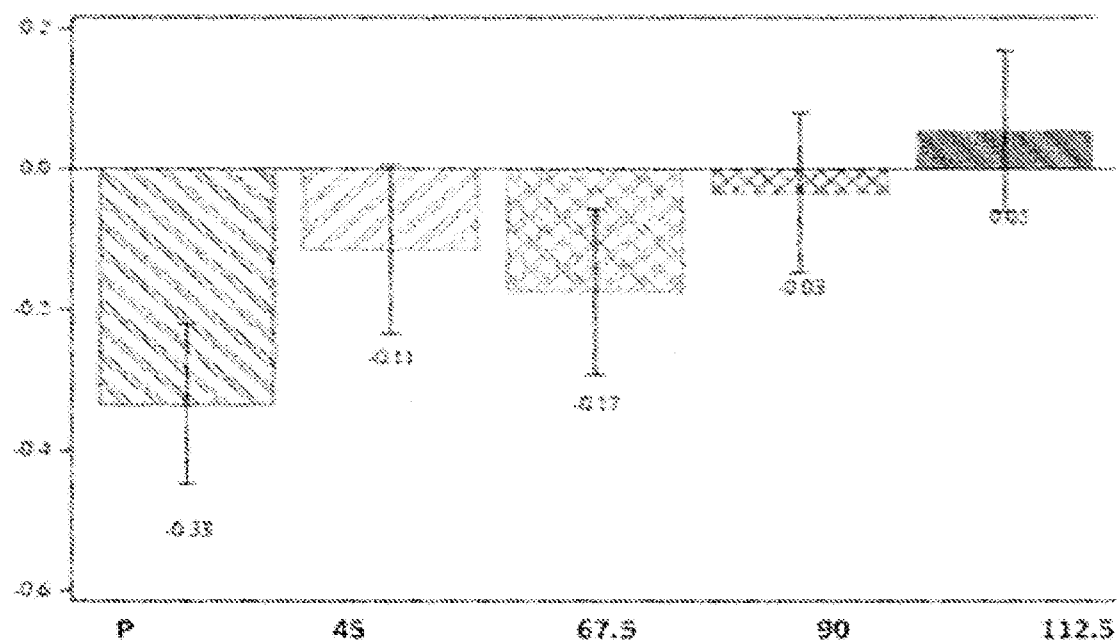


Fig. 35a

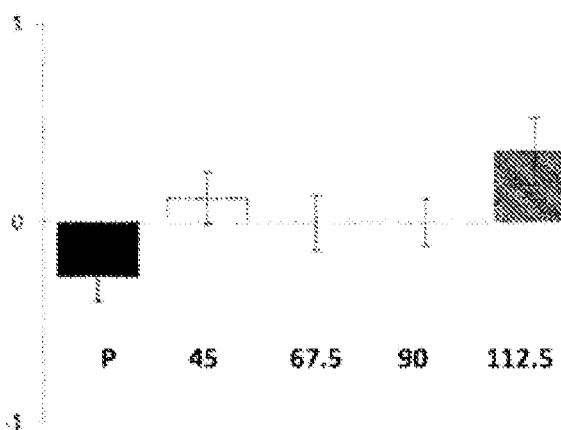


Fig. 35b

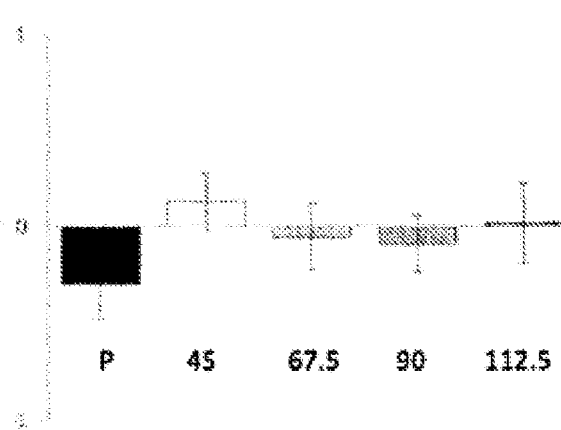


Fig. 35c

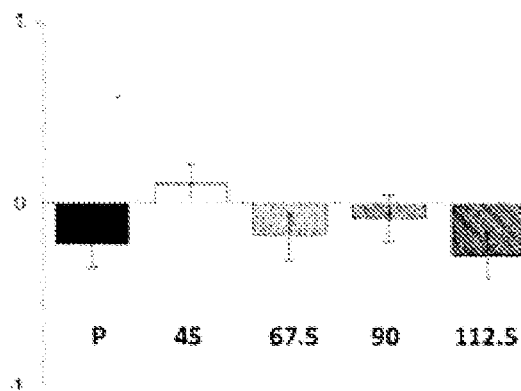


Fig. 35d

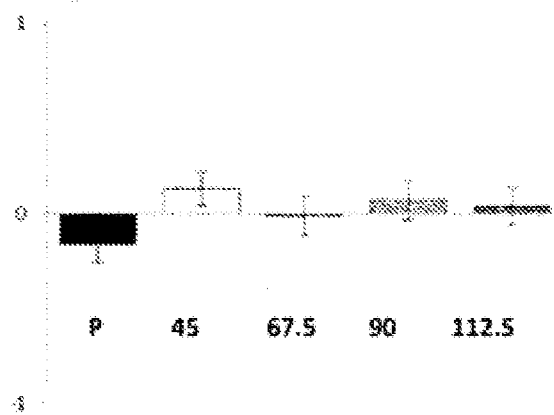


Fig. 35e

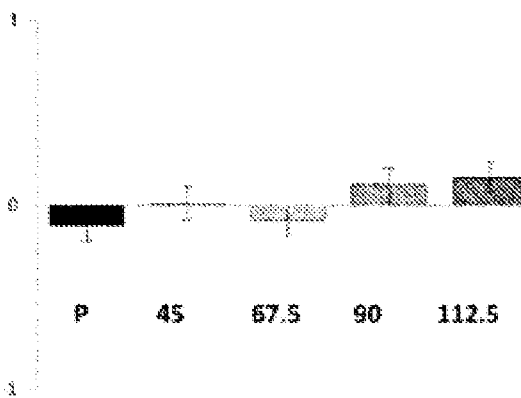


Fig. 35f

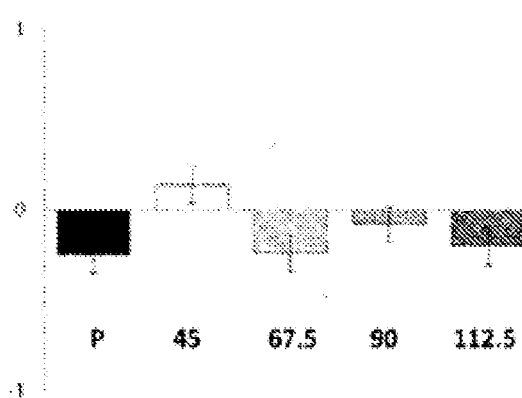


Fig 35g

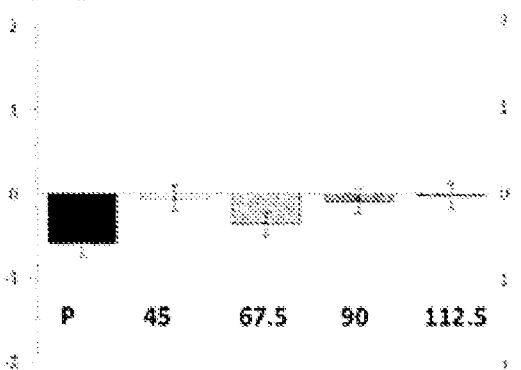


Fig 35h

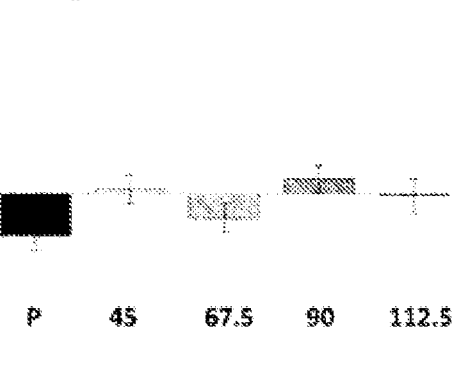


Fig. 35i

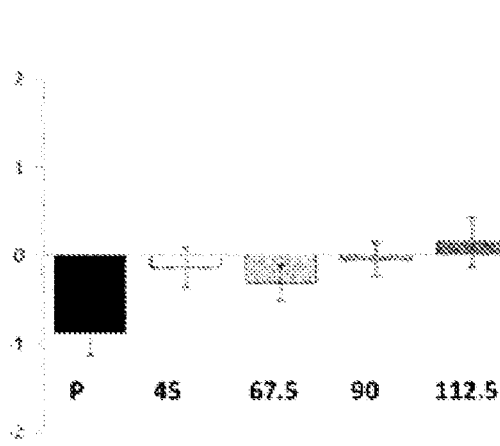


Fig. 35j

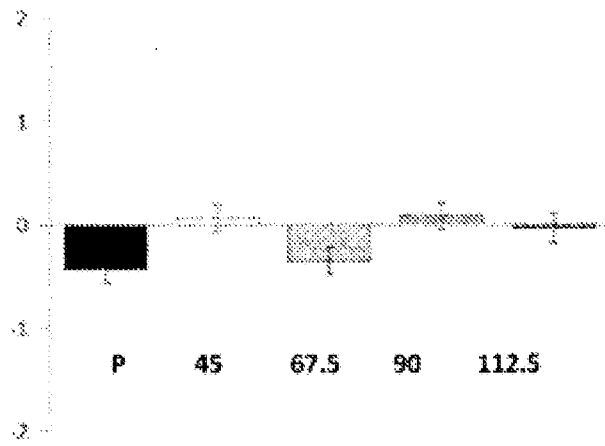


Fig. 35k

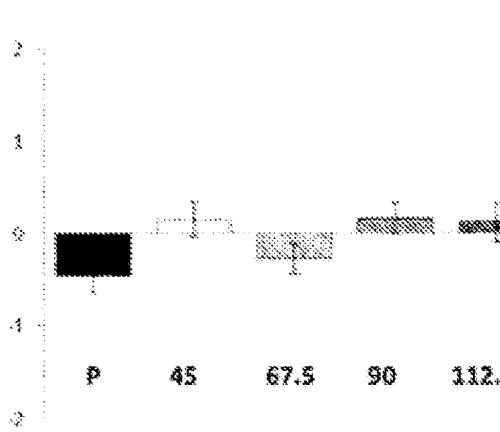


Fig. 35l

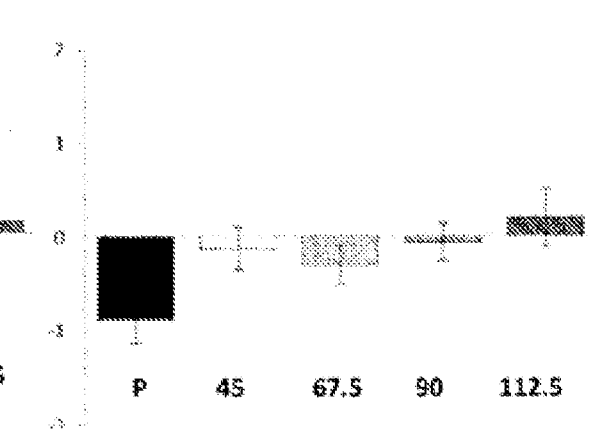


Fig. 35m

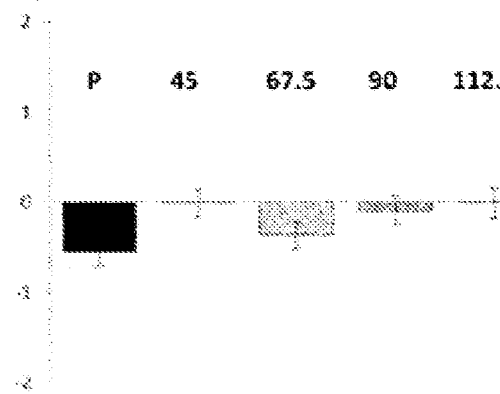


Fig. 35n

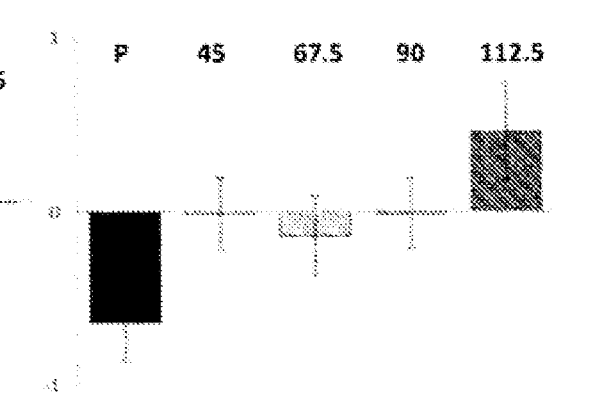


Fig. 35o

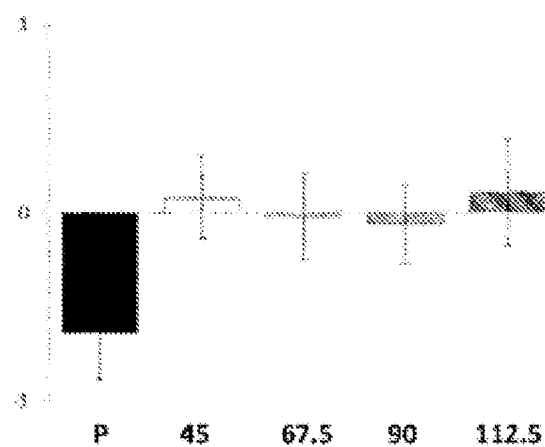


Fig. 35p

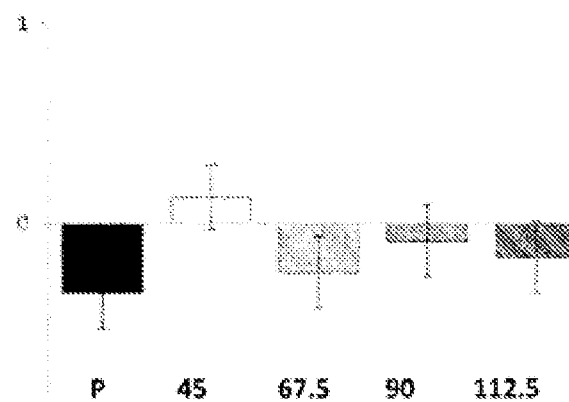


Fig. 35q

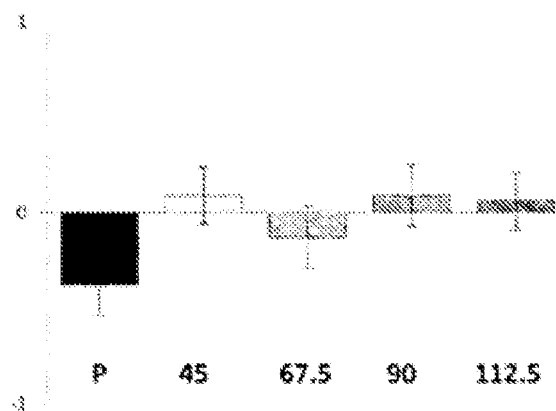


Fig. 35r

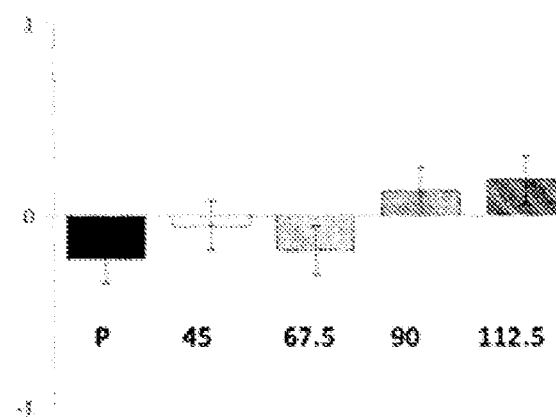


Fig. 35s

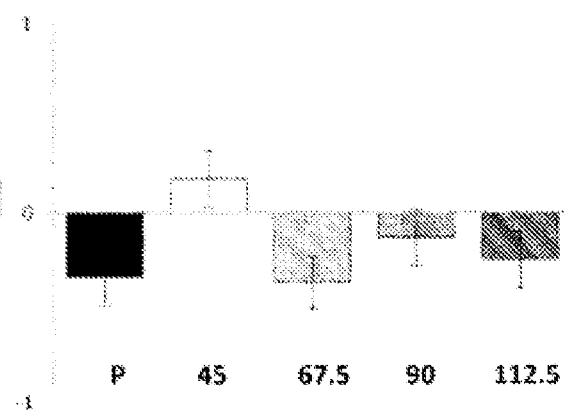


Fig. 36a



Fig. 36b

(Golpeteo con los dedos)

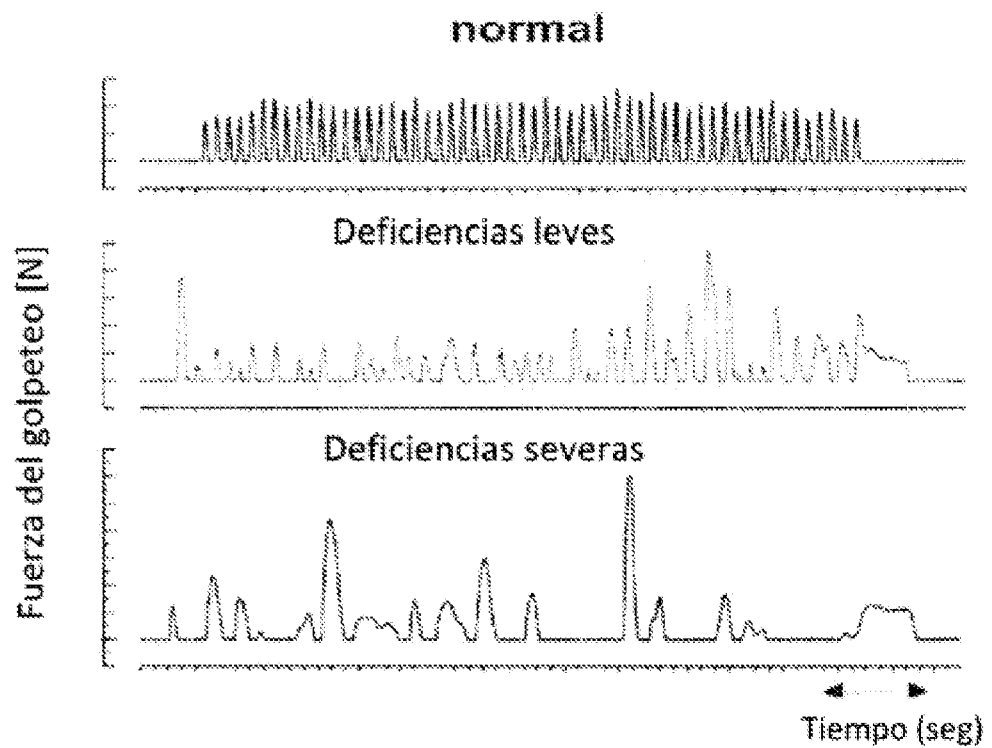


Fig. 37a

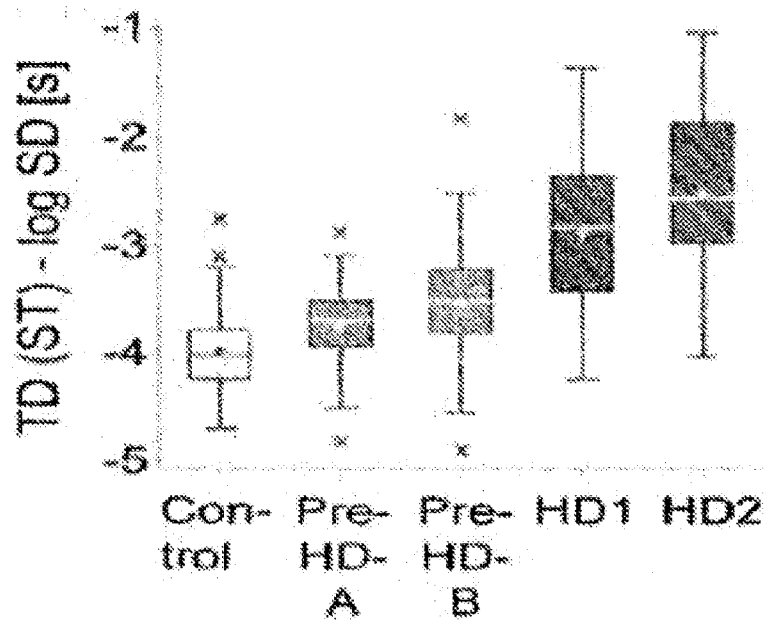


Fig. 37b

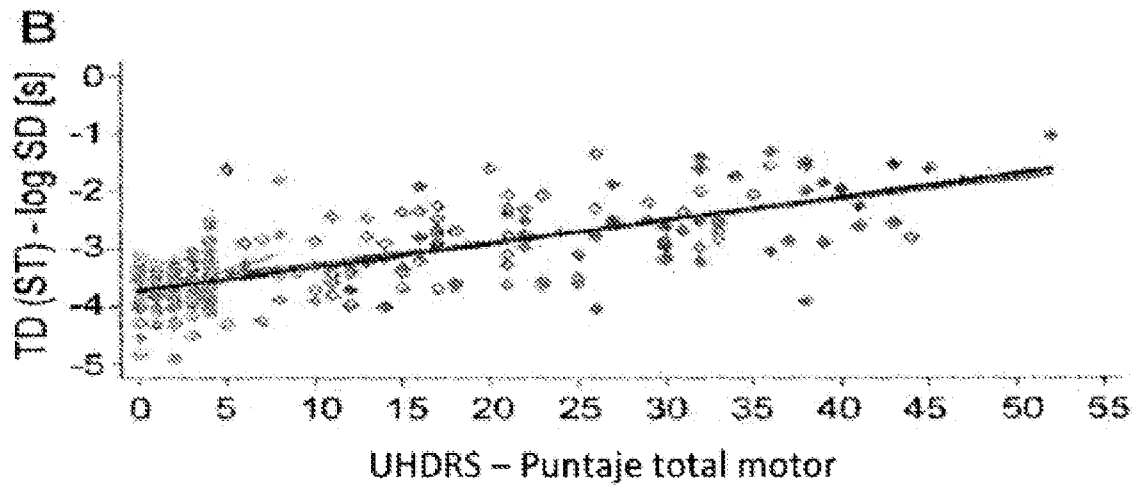


Fig. 38

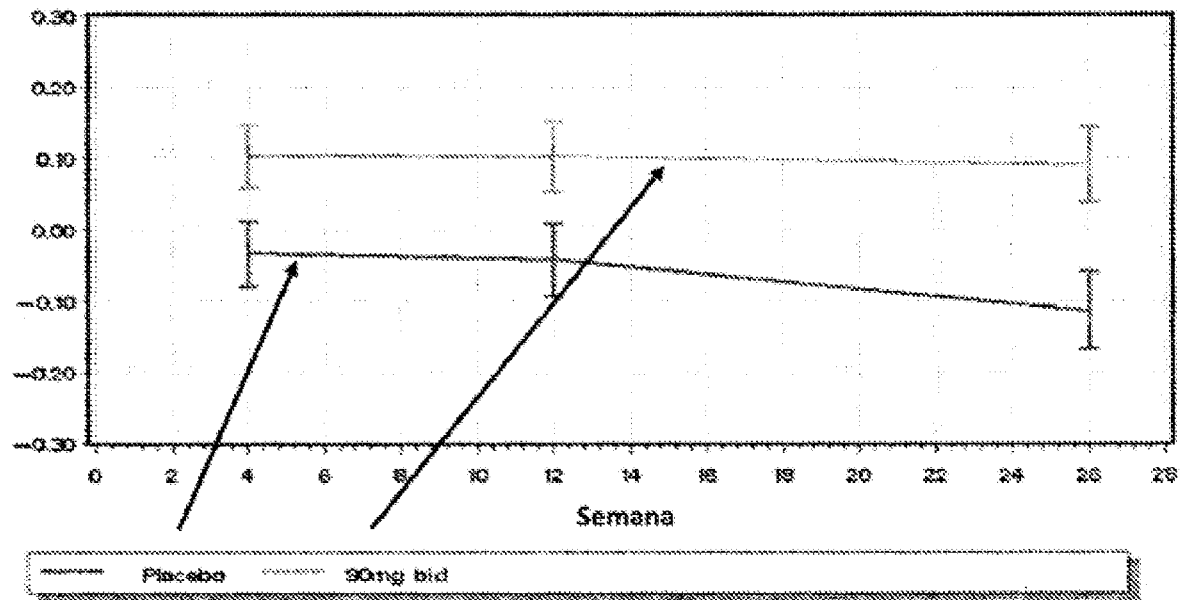


Fig. 39a

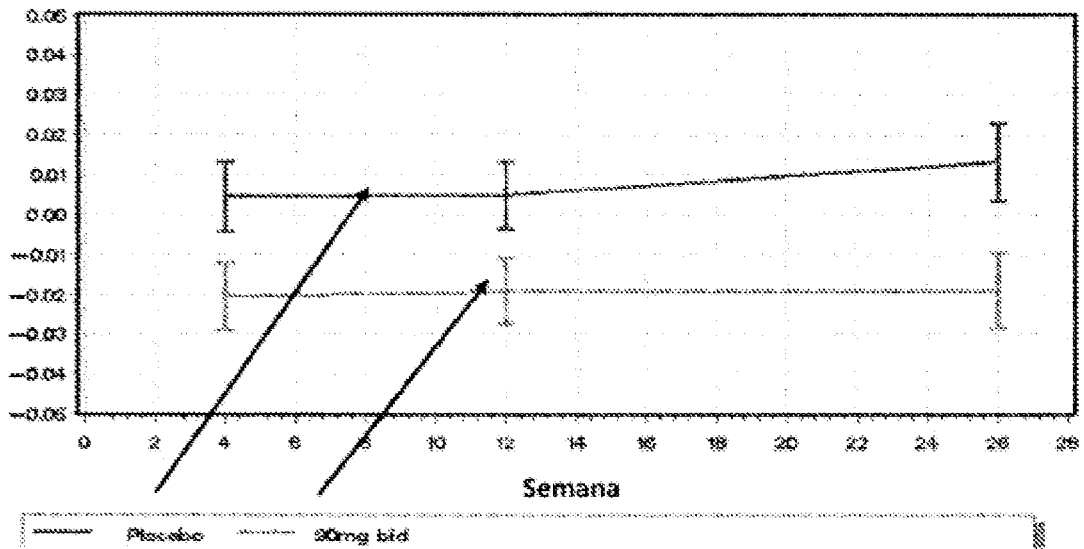


Fig. 39b

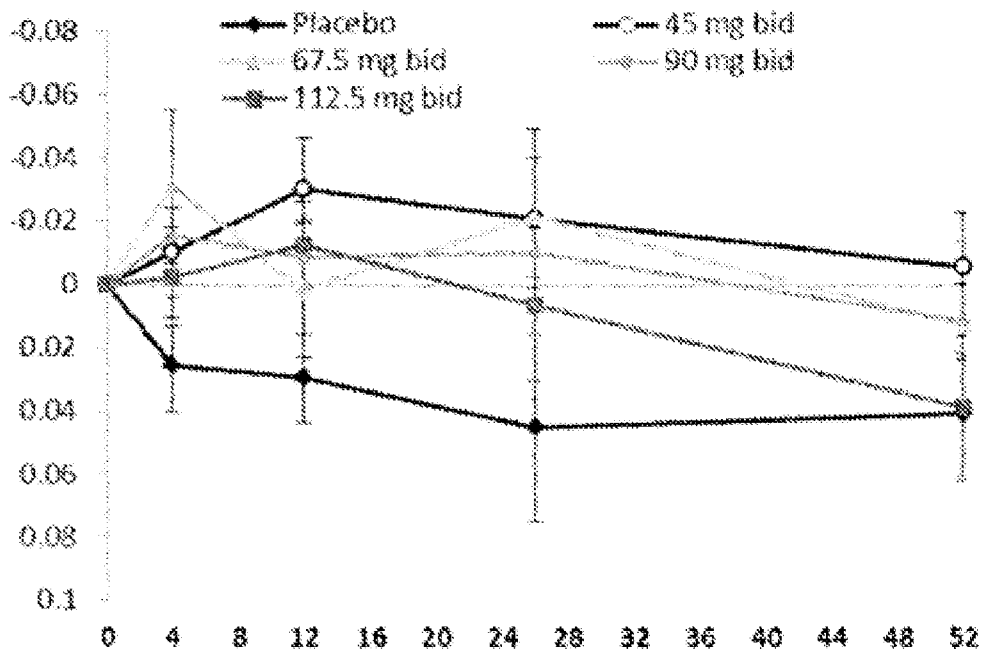


Fig. 39c

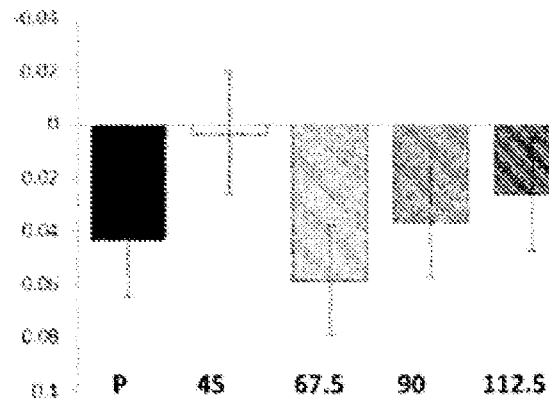


Fig. 39d

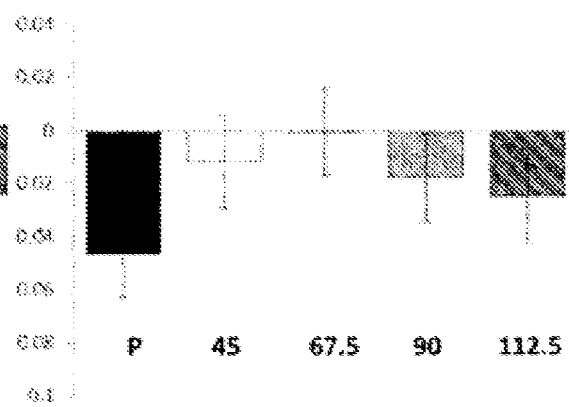


Fig. 39e

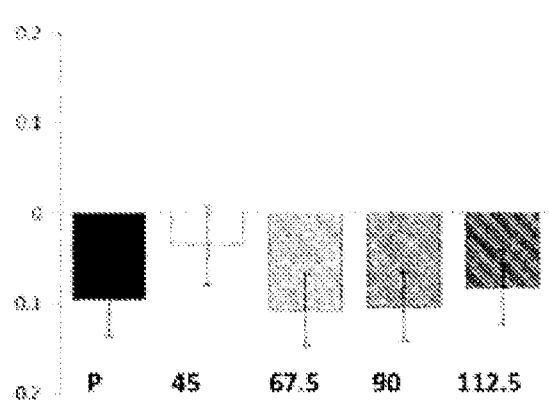


Fig. 39f

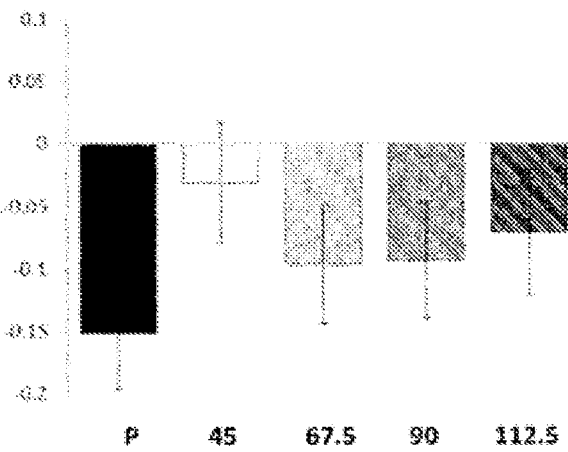


Fig. 40a

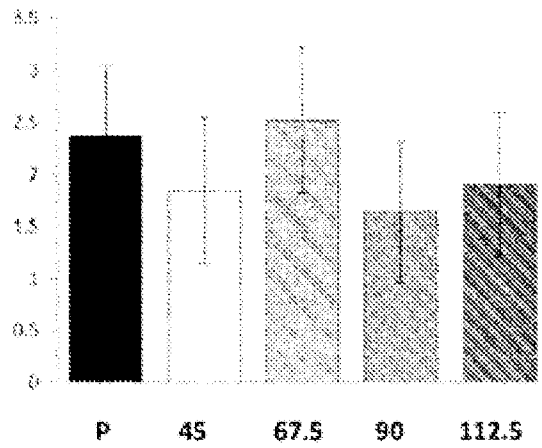


Fig. 40b

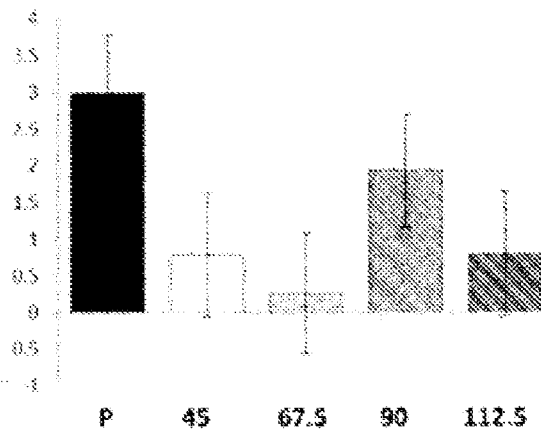


Fig. 41a

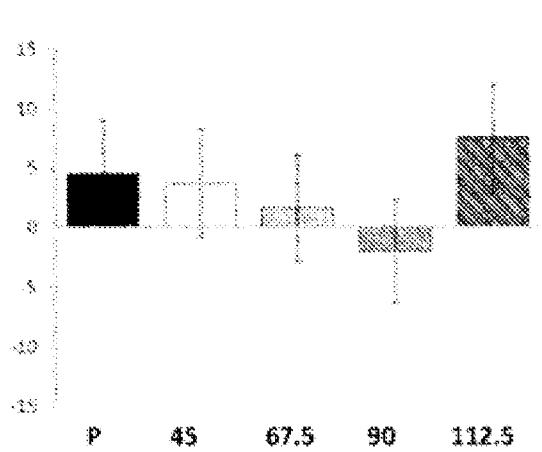


Fig. 41b

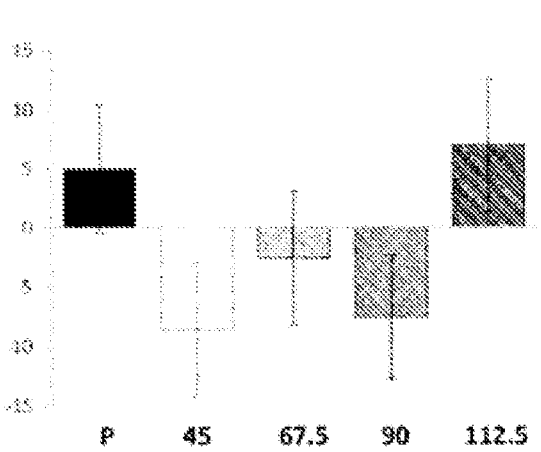


Fig. 41c

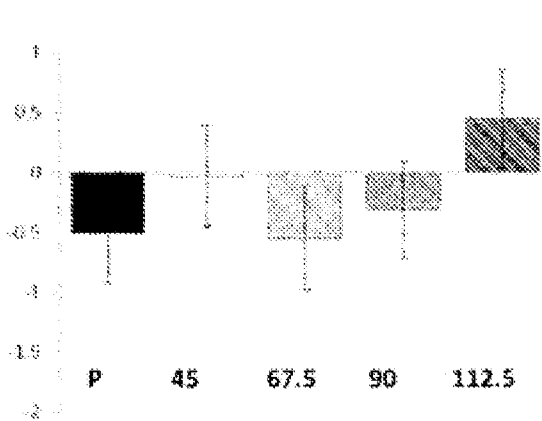


Fig. 41d

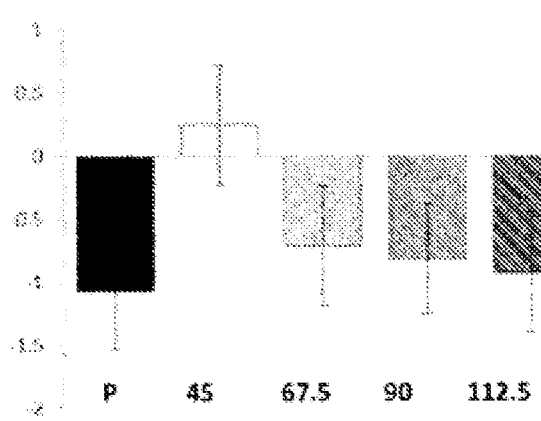


Fig. 42

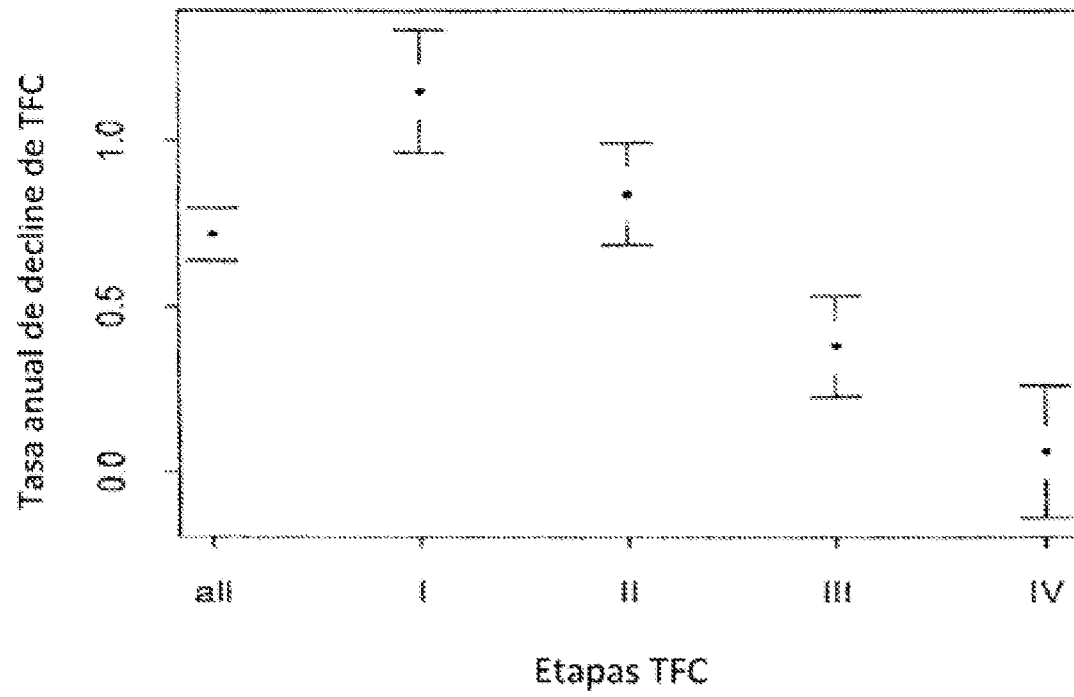


Fig. 43a

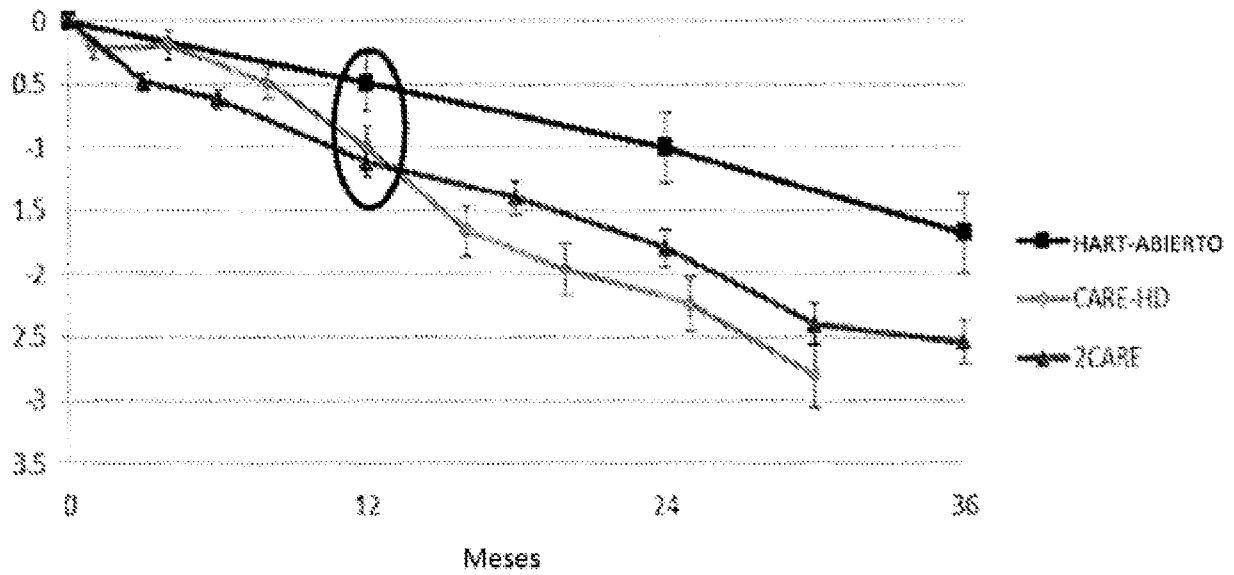


Fig. 43b

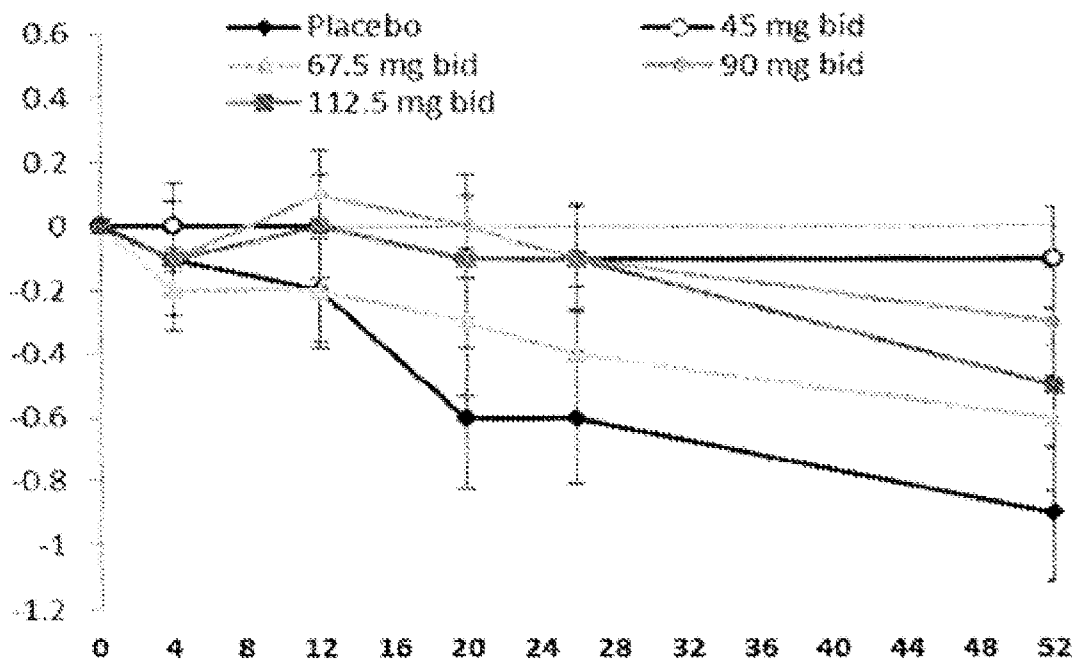


Fig. 44a

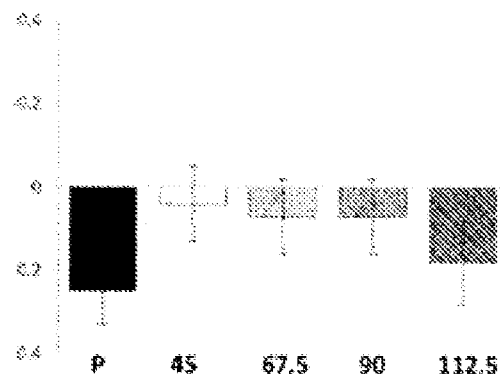


Fig. 44b

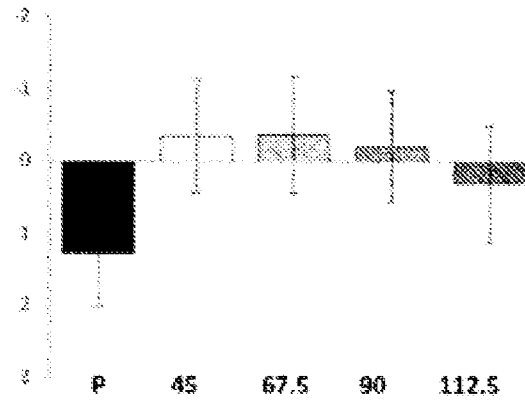


Fig. 44c

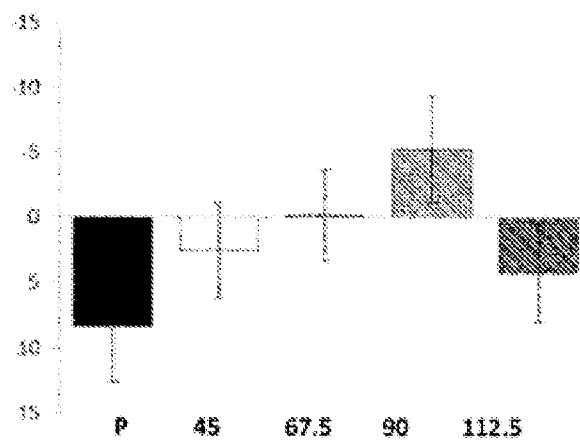


Fig. 44d

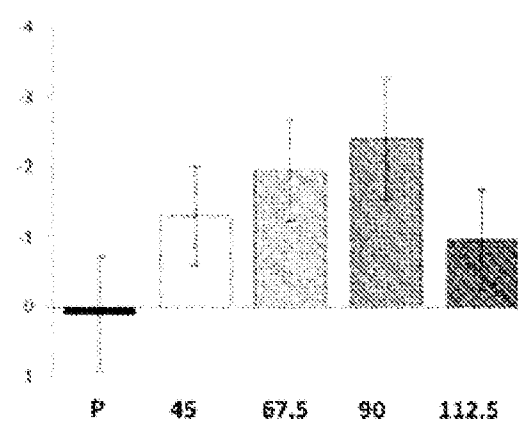


Fig. 44e

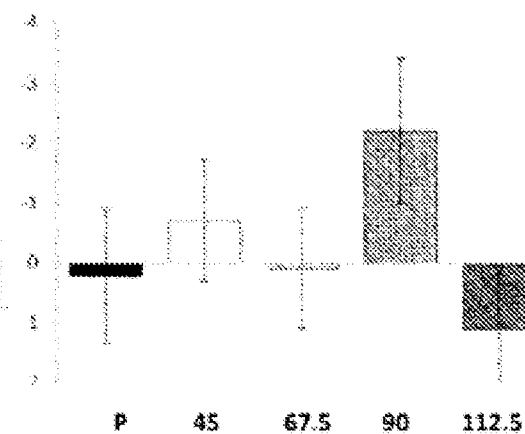


Fig. 45a

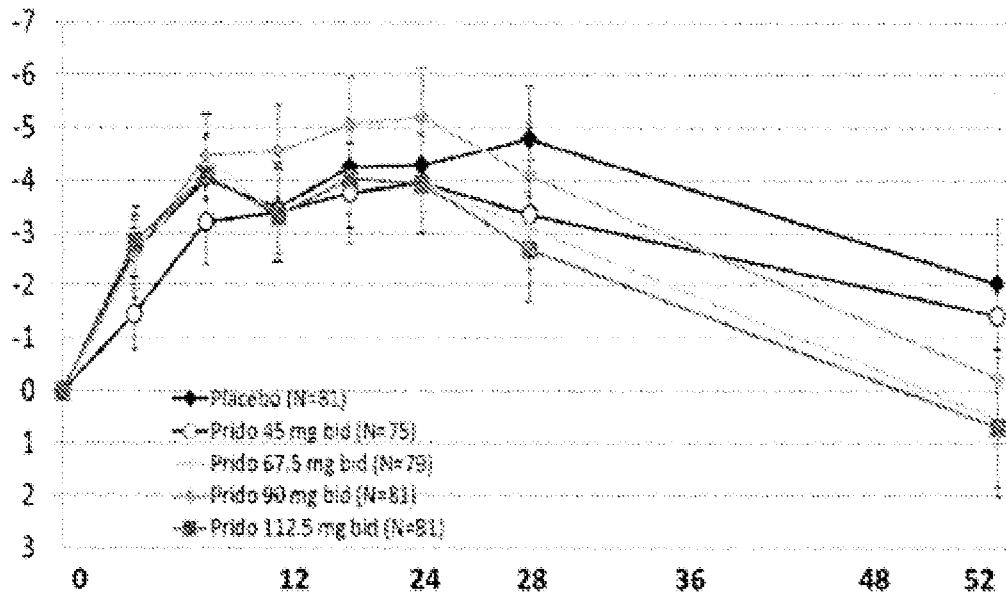


Fig. 45b

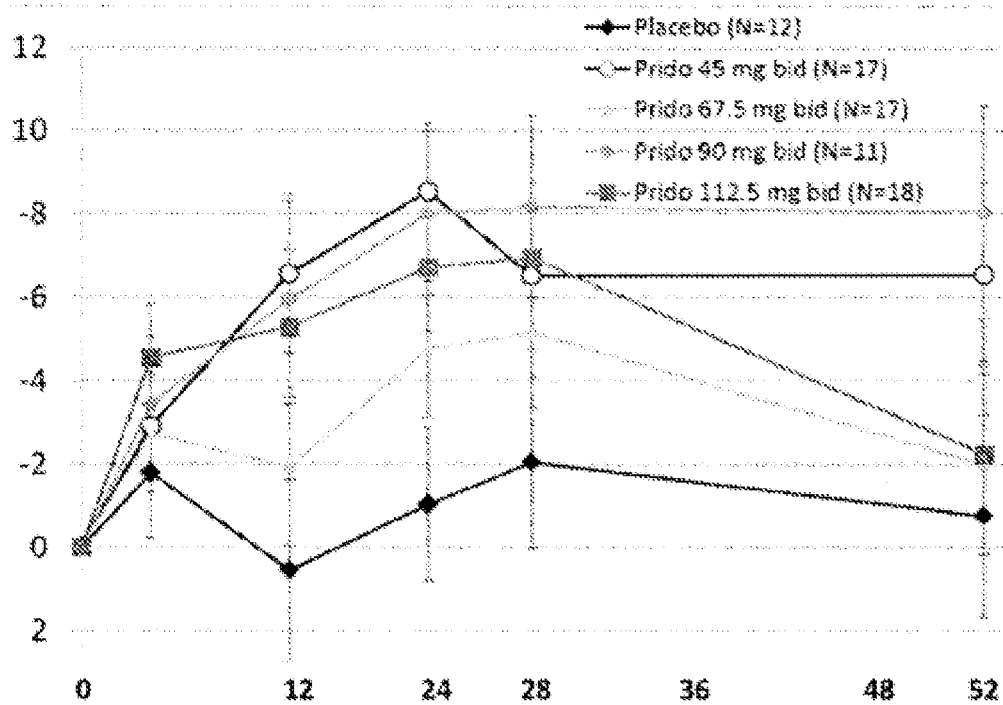


Fig. 46a

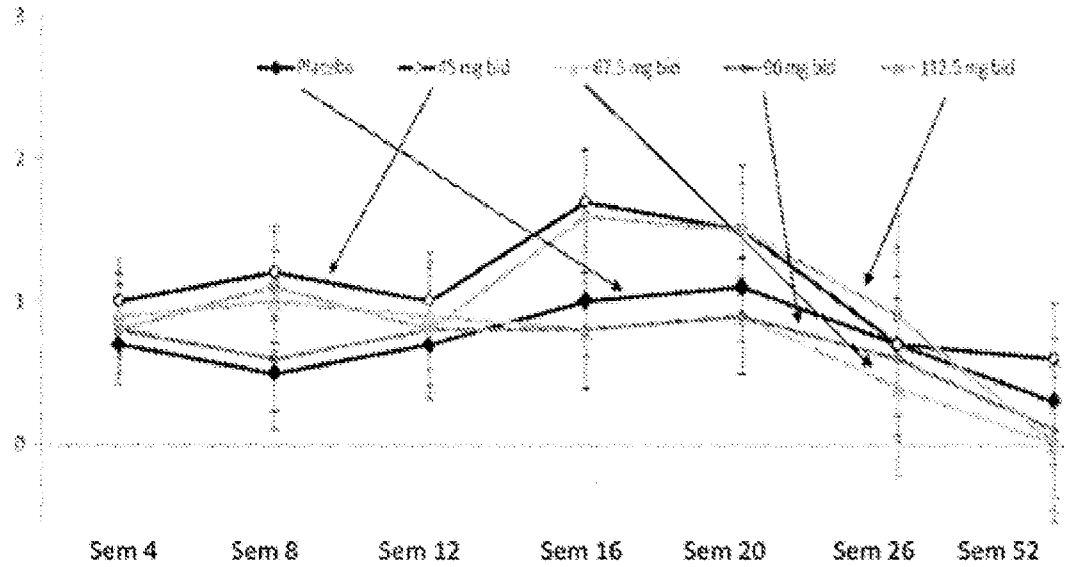


Fig. 46b

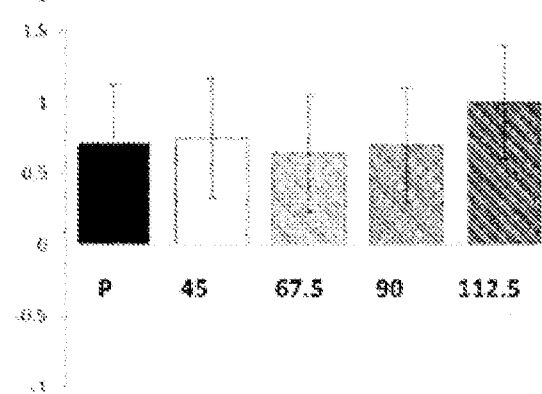


Fig. 46c

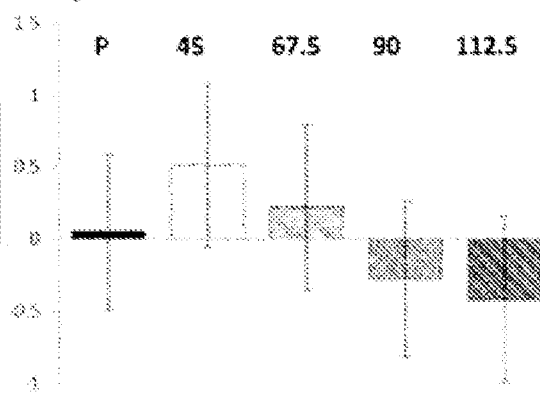


Fig. 46d

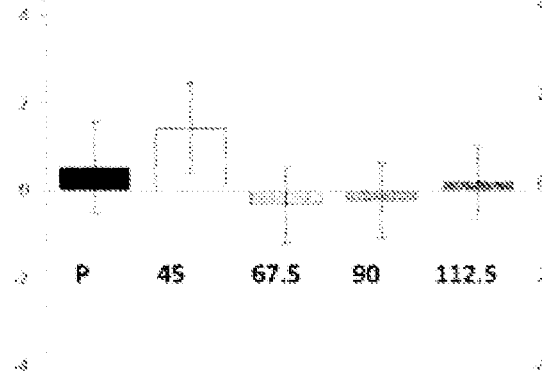


Fig. 46e

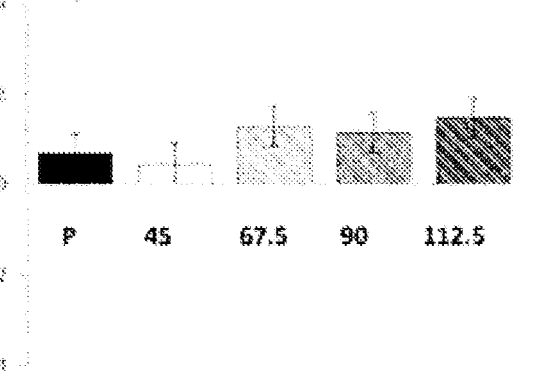


Fig. 46f

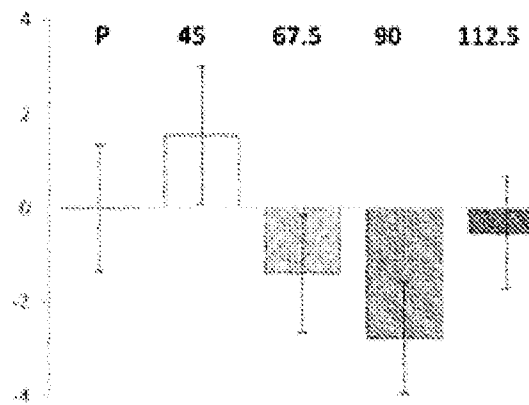


Fig. 46g

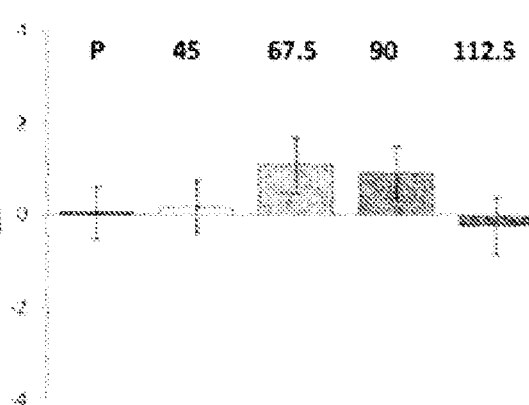


Fig. 46h

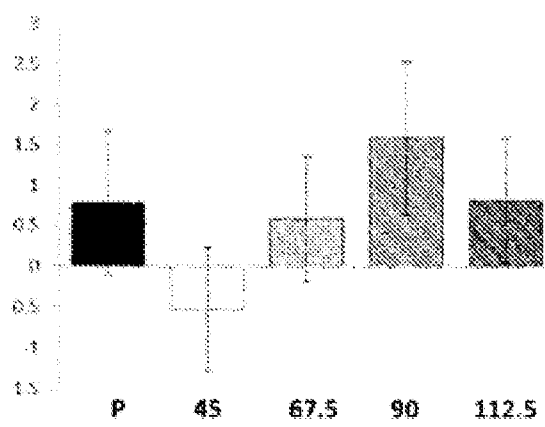


Fig. 46i

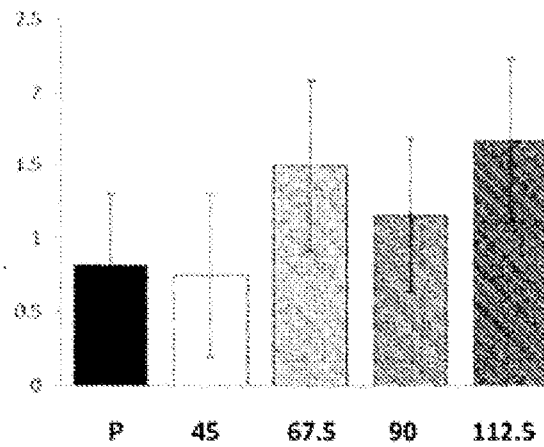


Fig. 46j

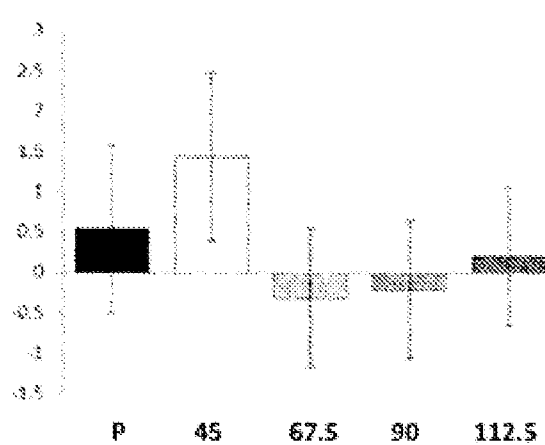


Fig. 46k

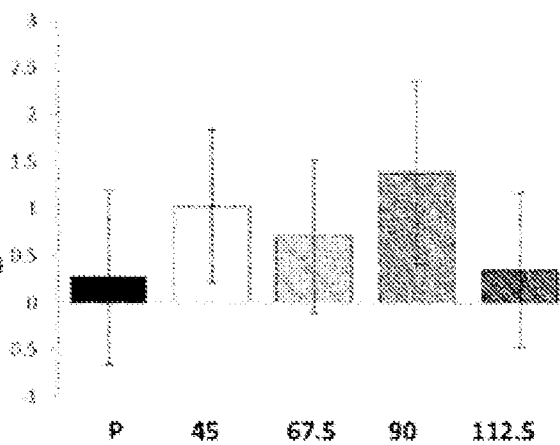


Fig. 46l

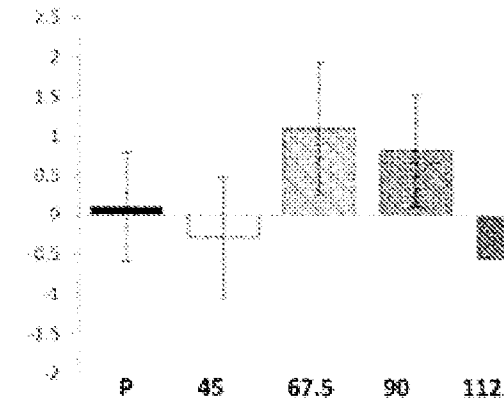


Fig. 46m

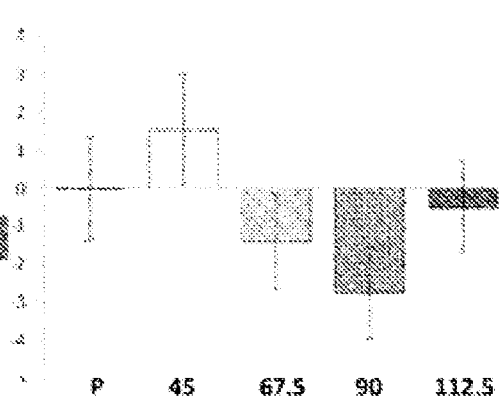


Fig. 46n

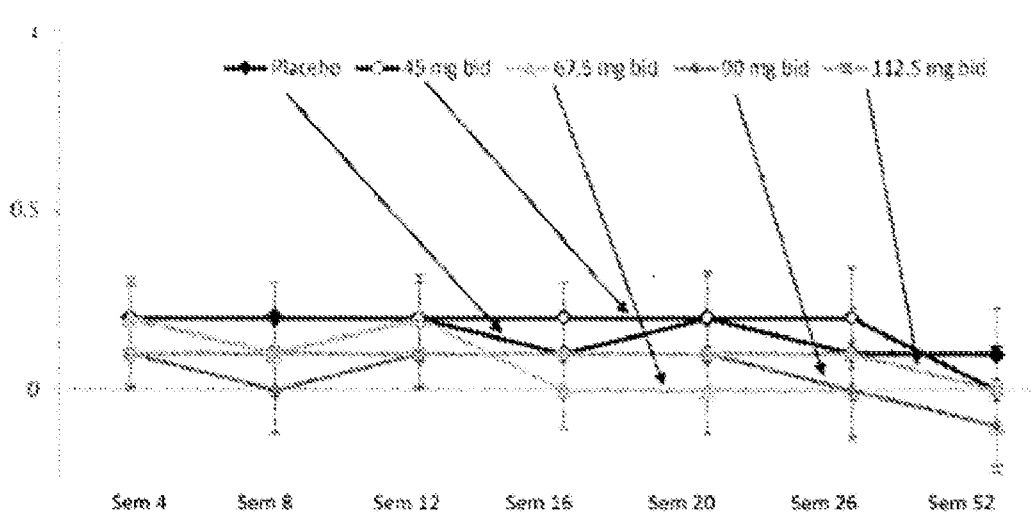


Fig. 46o

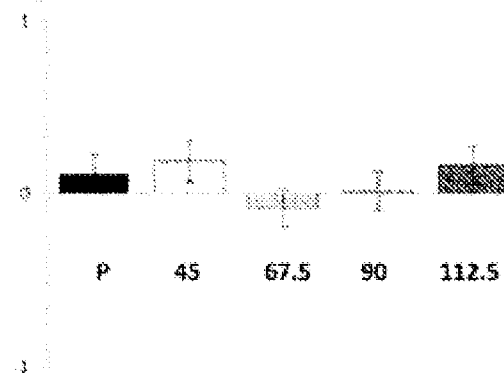


Fig. 46p

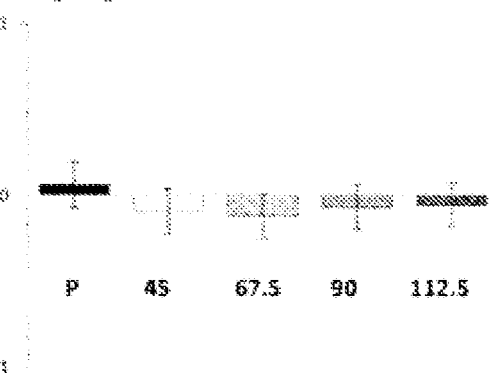


Fig. 46q

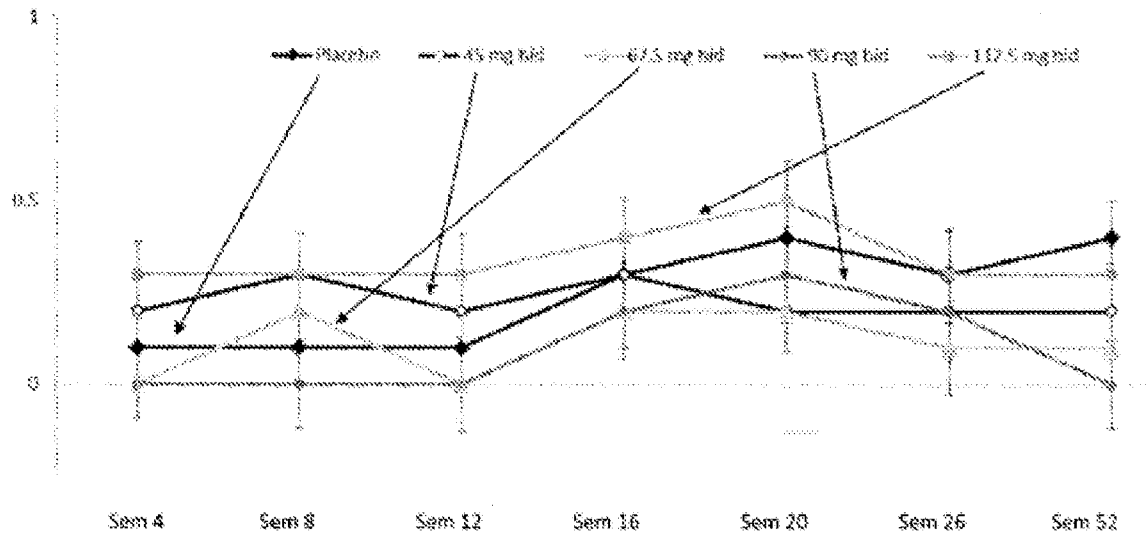


Fig. 46r

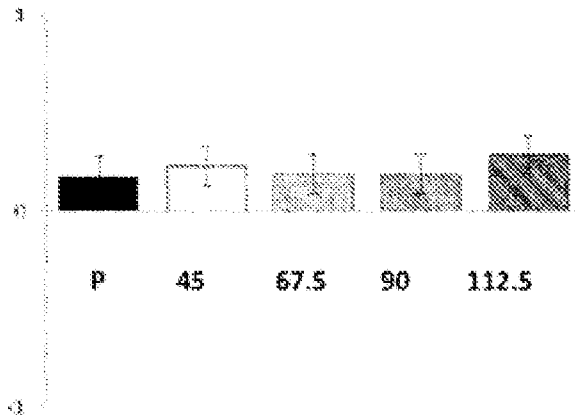


Fig. 46s

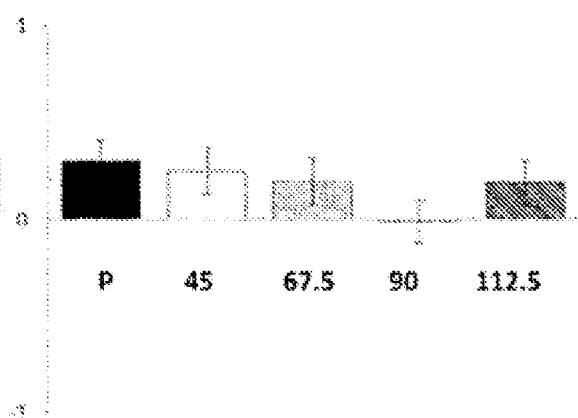


Fig. 46i

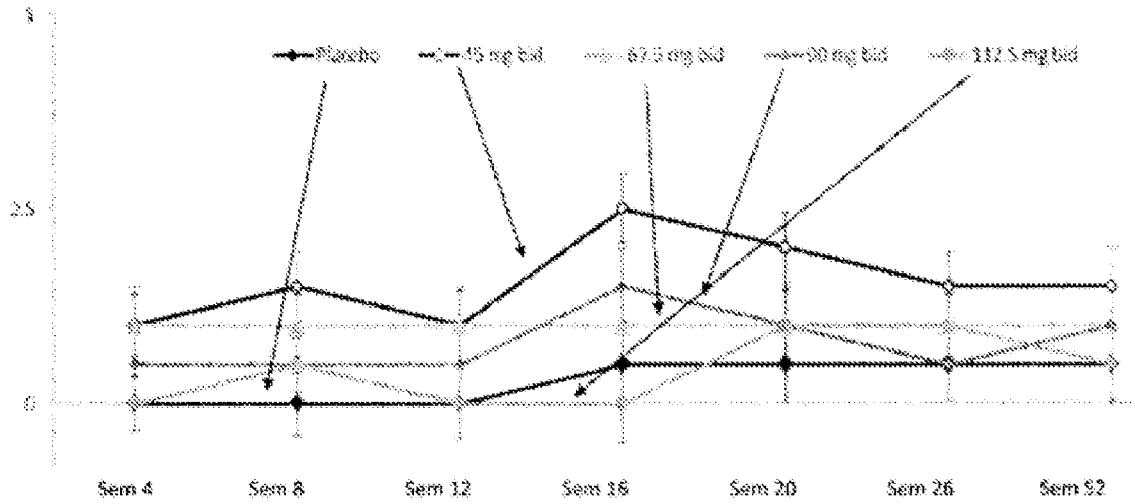


Fig. 46u

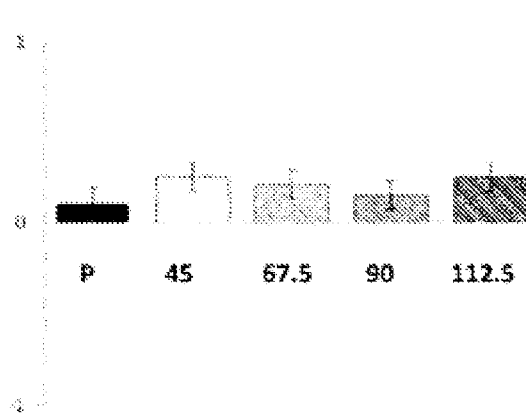


Fig. 46v

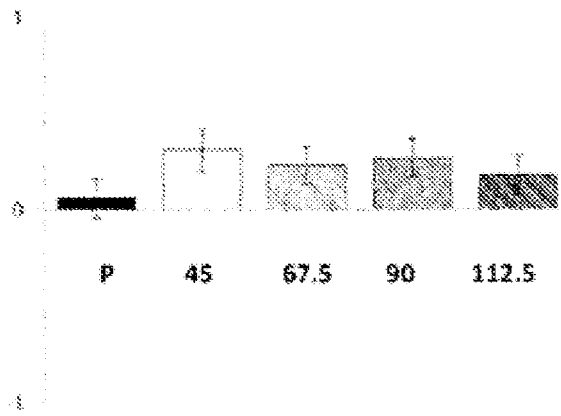


Fig. 47a

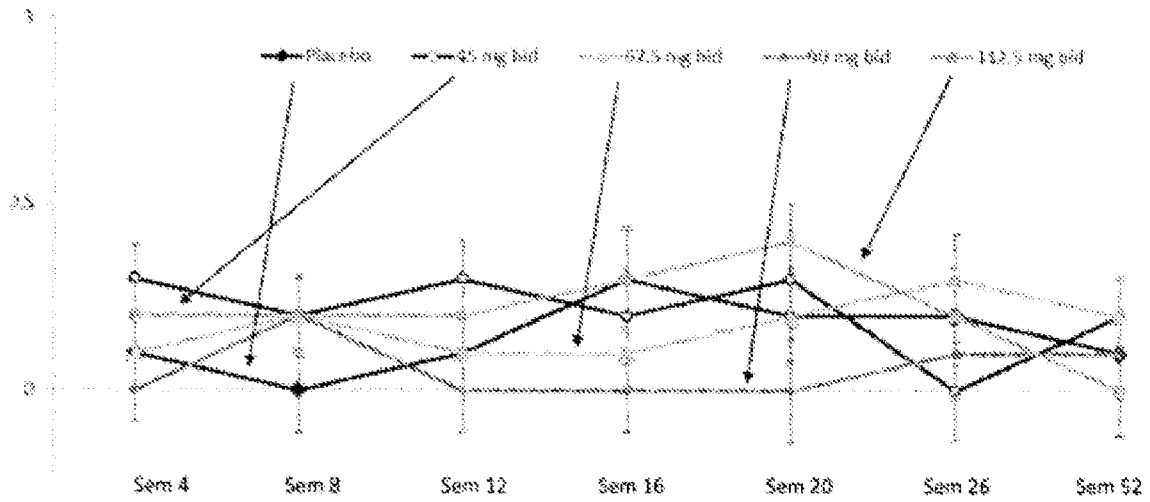


Fig. 47b

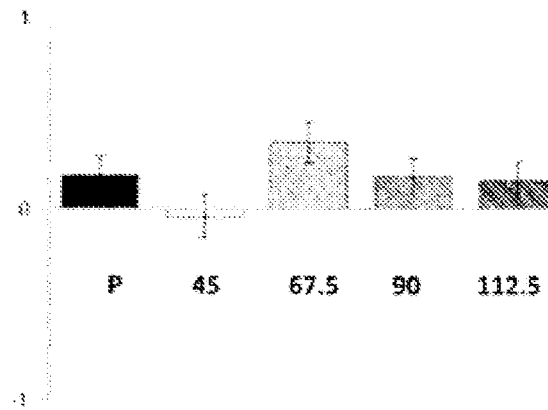


Fig. 47c

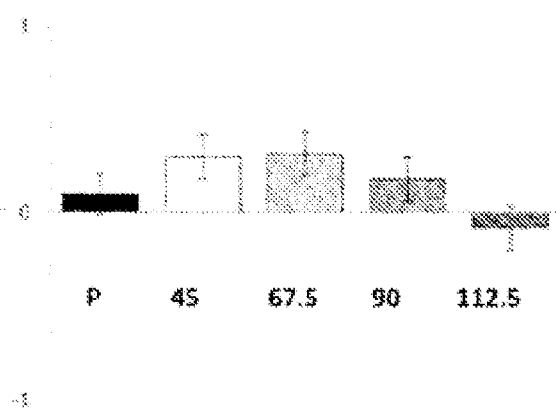


Fig. 47d

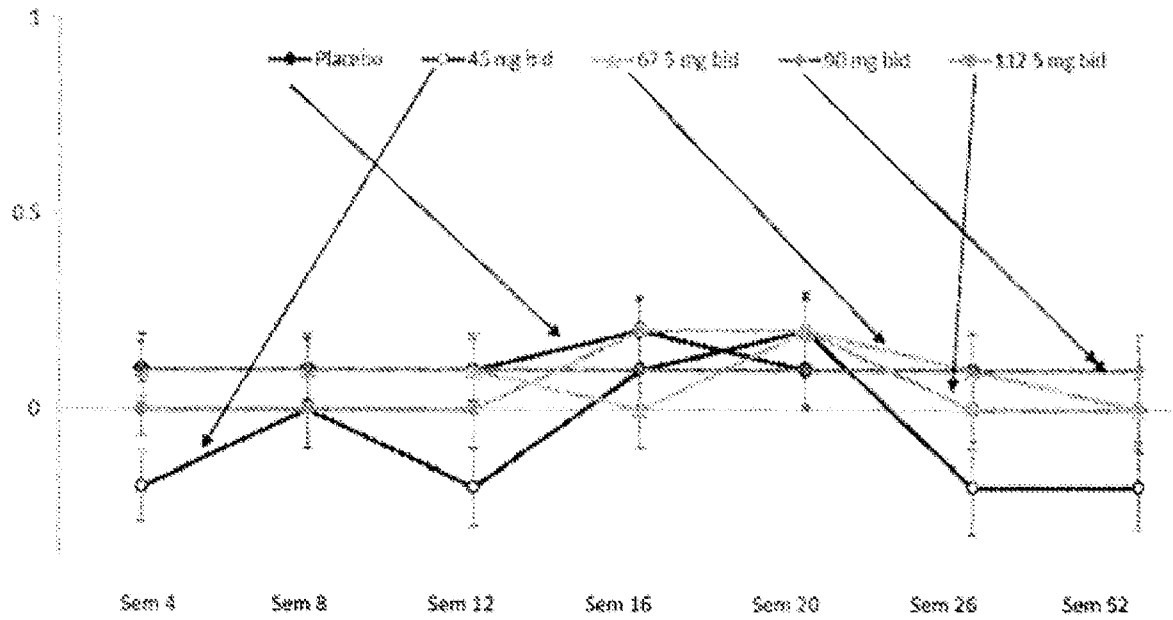


Fig. 47e

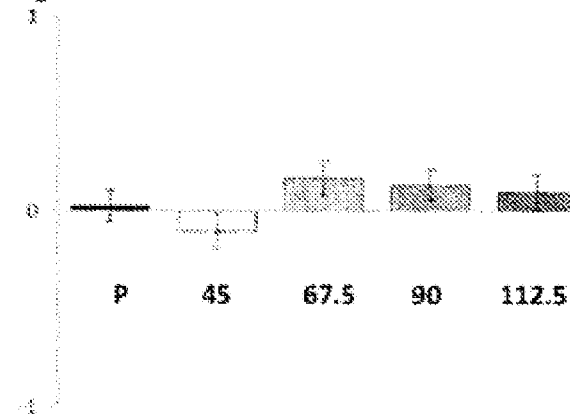


Fig. 47f

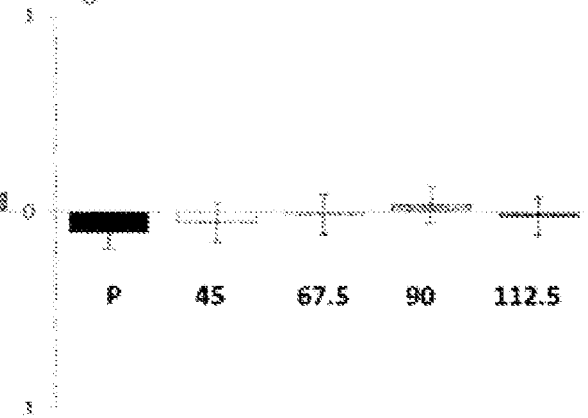


Fig. 47g

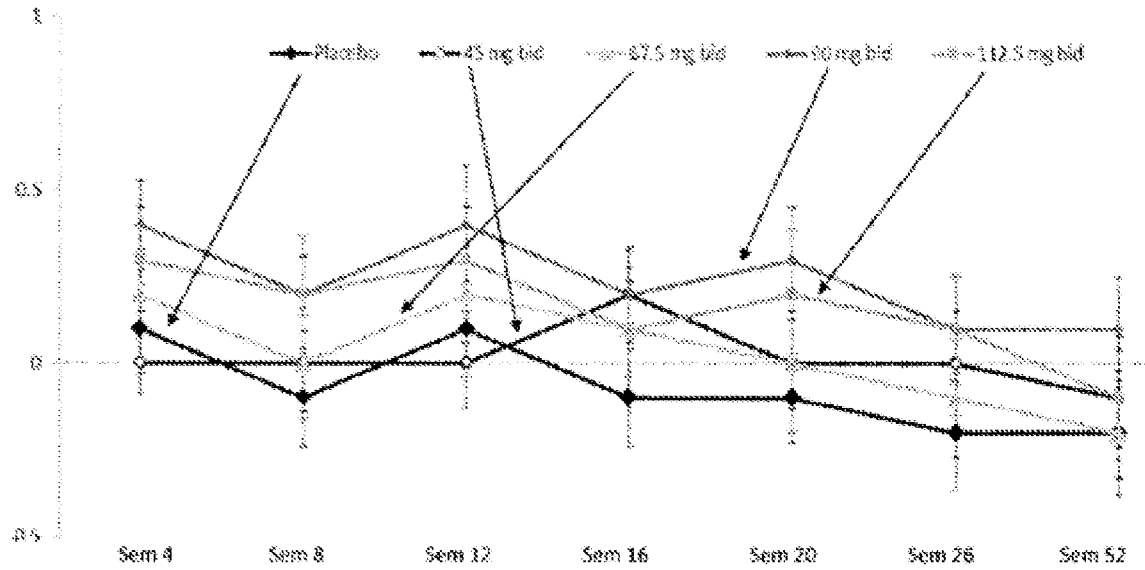


Fig. 47h

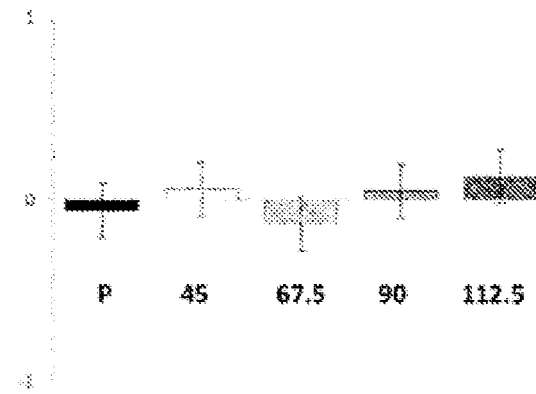


Fig. 47i

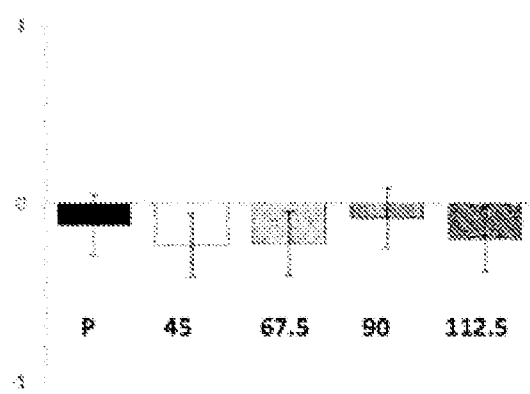


Fig 47j

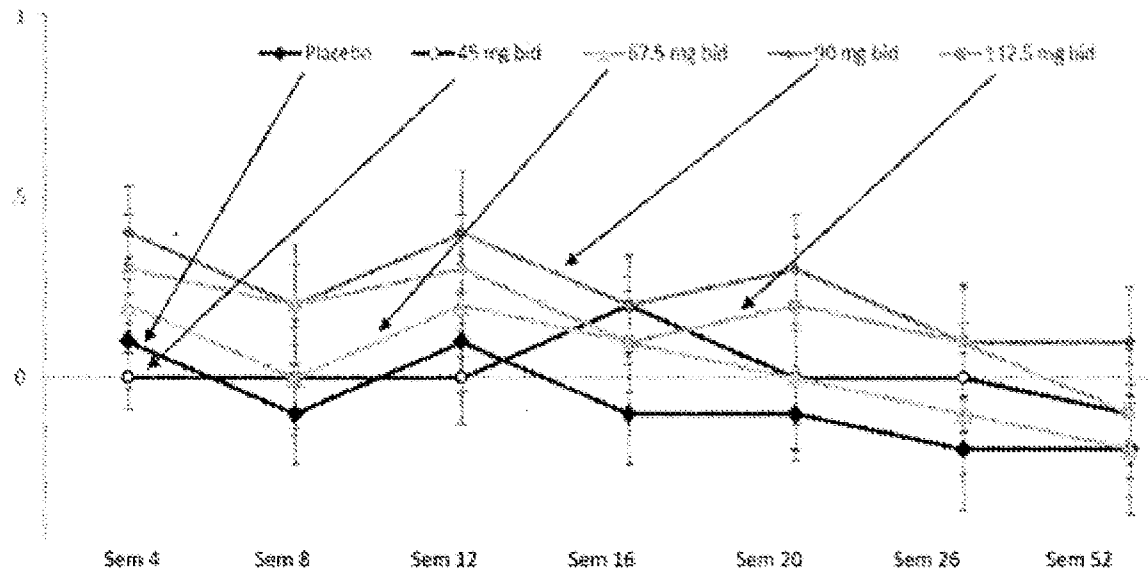


Fig. 47k

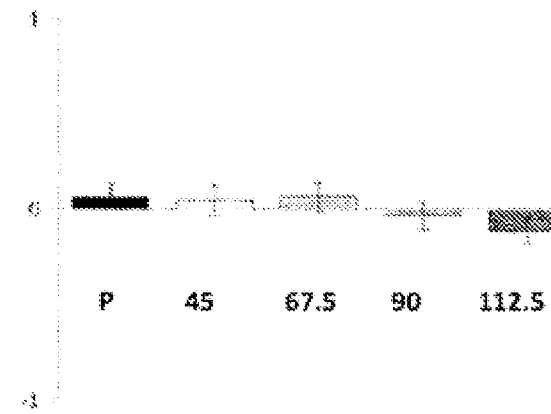


Fig. 47l

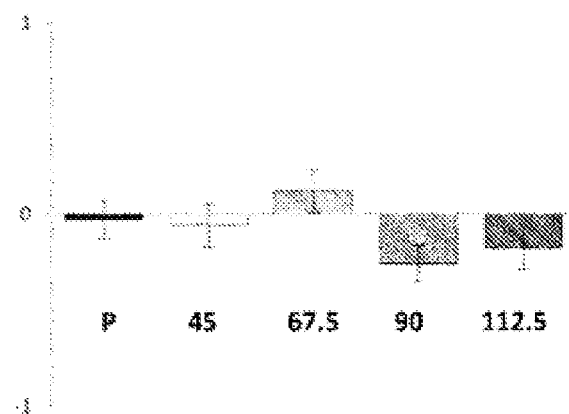


Fig. 47m

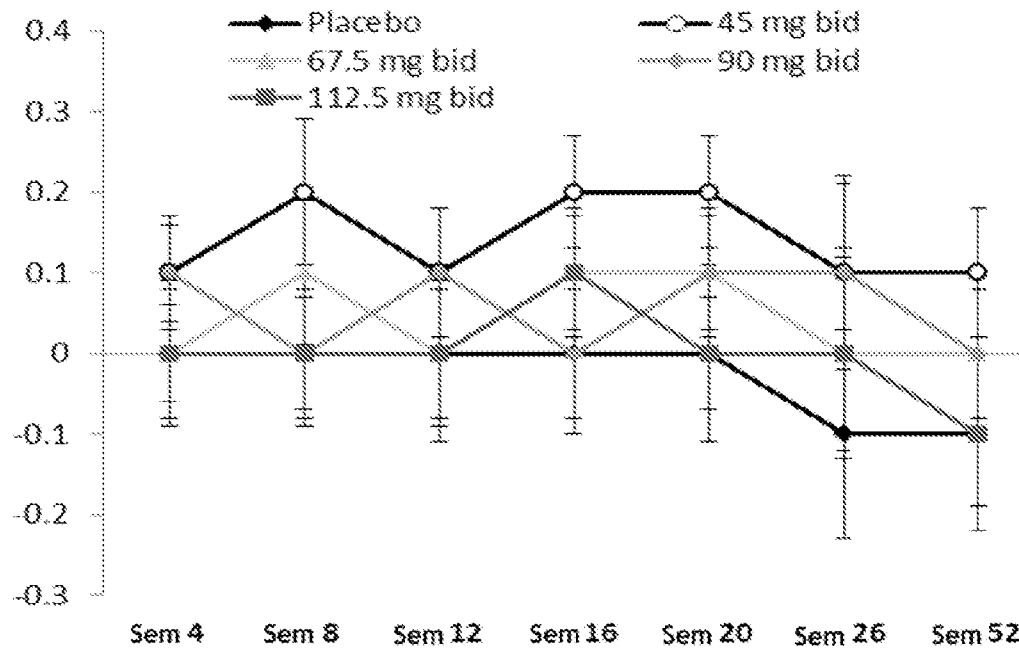


Fig. 47n

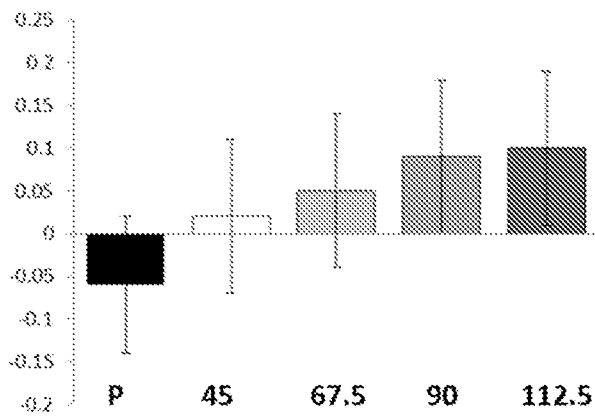
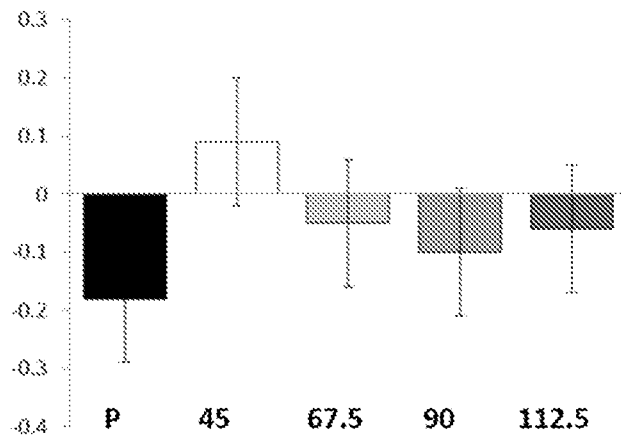
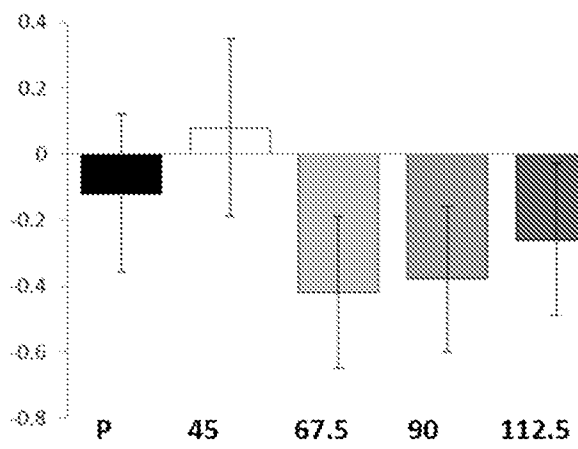


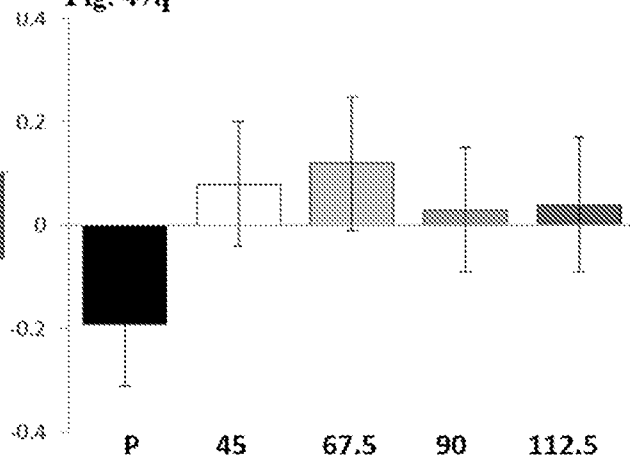
Fig. 47o



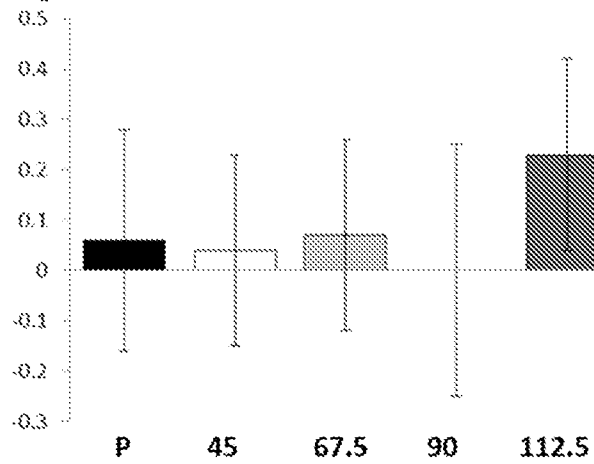
**Fig. 47p**



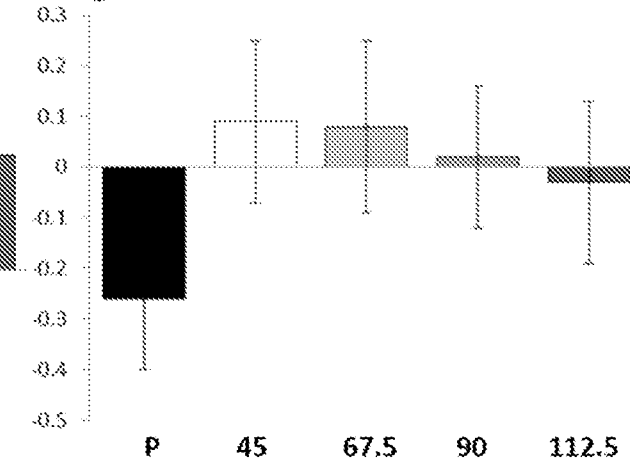
**Fig. 47q**



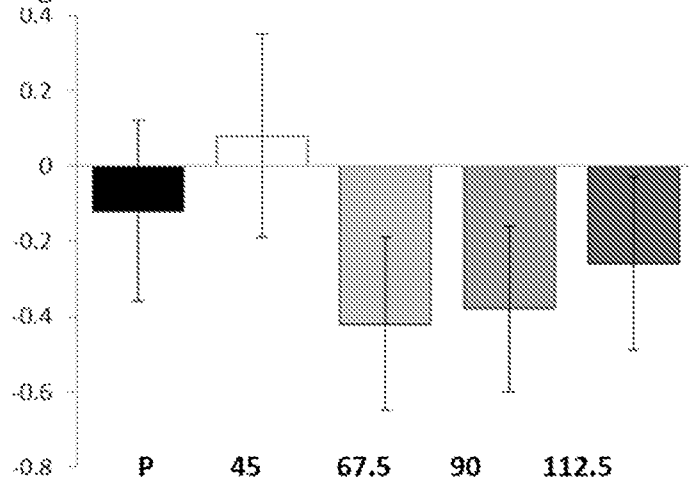
**Fig. 47r**



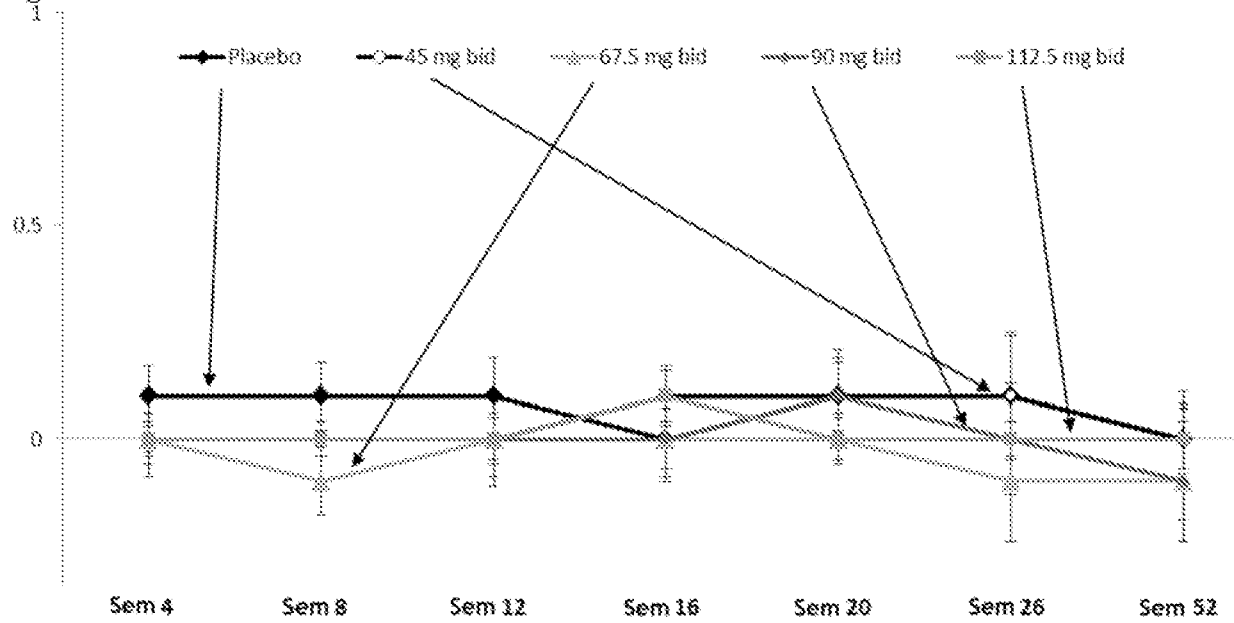
**Fig. 47s**



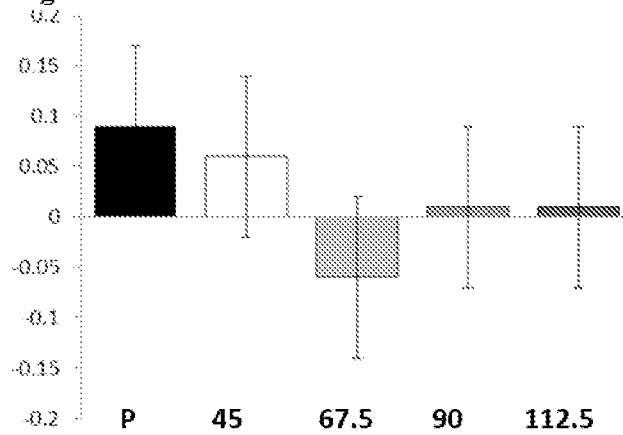
**Fig. 47t**



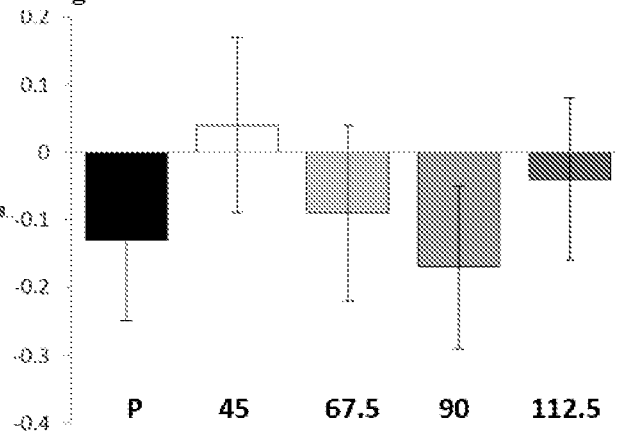
**Fig. 47u**



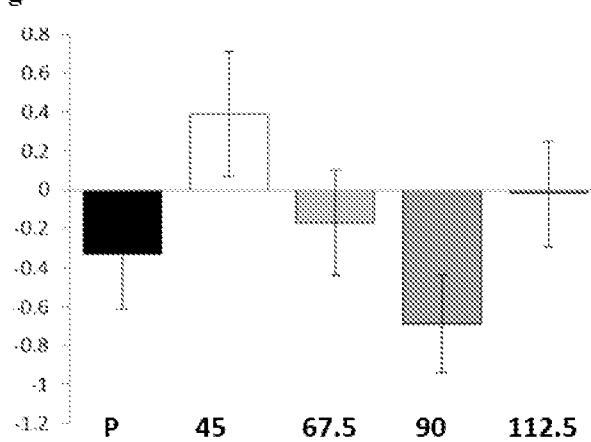
**Fig. 47v**



**Fig. 47w**



**Fig. 47x**



**Fig. 47y**

